

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

На правах рукопису

**Котова Наталя Володимирівна**

УДК 616-053.3:616.98:578.828ВІЛ

**СТАН ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ  
ЖІНКАМИ, ТА ПРОТОКОЛ ЇХ МЕДИЧНОГО СПОСТЕРЕЖЕННЯ**

14.01.10 – педіатрія

Дисертація на здобуття наукового ступеня  
доктора медичних наук

Науковий консультант  
**АРЯЄВ Микола Леонідович**  
член-кореспондент АМН України,  
доктор медичних наук, професор

Одеса – 2008

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	5
ВСТУП.....	8
РОЗДІЛ 1. ДІТИ З ПЕРИНАТАЛЬНИМ КОНТАКТОМ ІЗ ВІЛ (огляд літератури та вибір напрямків дослідження)	
1.1. Етіологія, патогенез і перебіг ВІЛ-інфекції. Характеристика епідемії ВІЛ-інфекції у світі та в Україні.....	18
1.2. Фактори, що впливають на перинатальну передачу ВІЛ.....	24
1.3. Ефективність і безпека заходів попередження передачі ВІЛ від матері до дитини.....	32
1.4. Уточнення ВІЛ-статусу у дітей, народжених ВІЛ- інфікованими жінками.....	46
1.5. Стан здоров'я у ранньому віці дітей, народжених ВІЛ- інфікованими жінками.....	51
1.6. Біоетичні норми та права людини в контексті перинатальної передачі ВІЛ і медичного спостереження за дітьми, народженими ВІЛ-інфікованими жінками.....	59
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Методологічні підходи до перевірки наукової гіпотези та пошуку доказів.....	68
2.2. Порядок збирання даних і розподіл досліджуваних дітей на групи.....	69
2.3. Загальноклінічні та спеціальні клінічні методи дослідження...	77
2.4. Спеціальні методи параклінічного дослідження.....	80
2.5. Методи статистичної обробки результатів дослідження.....	85
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ПРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ЗДОРОВ'Я НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ МАТЕРІВ	
3.1. Тенденції розвитку епідемії ВІЛ-інфекції серед новонароджених .....	91
3.2. Прогностична значущість факторів ризику передачі ВІЛ від матері до дитини.....	92
3.3. Перинатальні фактори ризику, що впливають на стан здоров'я не інфікованих ВІЛ дітей ВІЛ-інфікованих матерів.....	109
3.4. Гестаційна зрілість та фізичний розвиток новонароджених.....	116
3.5. Перебіг періоду адаптації у новонароджених.....	123
3.6. Становлення мікробіоценозу шкіри новонароджених.....	125
3.7. Захворювання в період новонародженості.....	129
3.8. Смертність новонароджених дітей ВІЛ-інфікованих жінок.....	135
3.9. Регресійний, кластерний і факторний аналіз несприятливого впливу на стан здоров'я не інфікованих ВІЛ новонароджених ВІЛ-інфікованих матерів.....	138

3.10.	Показники загальноклінічних лабораторних досліджень у ранньому неонатальному періоді.....	142
3.11.	Показники імунітету у ранньому неонатальному періоді.....	147
	<b>РОЗДІЛ 4. ДІАГНОСТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ І ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ УТОЧНЕННЯ ВІЛ-СТАТУСУ У ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ ЖІНКАМИ</b>	
4.1.	Зникнення материнських антитіл до ВІЛ у неінфікованих дітей раннього віку, народжених ВІЛ-інфікованими жінками..	150
4.2.	Діагностична значущість клінічних проявів для уточнення ВІЛ-статусу.....	157
4.3.	Діагностична значущість для уточнення ВІЛ-статусу загальноклінічних лабораторних методів і дослідження CD4 <sup>+</sup> - і CD8 <sup>+</sup> -лімфоцитів.....	163
4.4.	Діагностична цінність дослідження генетичного матеріалу ВІЛ методом ПЛР для уточнення ВІЛ-статусу дітей.....	167
	<b>РОЗДІЛ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ПРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ЗДОРОВ'Я НЕ ІНФІКОВАНИХ ВІЛ ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ, НАРОДЖЕНИХ ВІЛ- ІНФІКОВАНИМИ МАТЕРЯМИ</b>	
5.1.	Фізичний розвиток не інфікованих ВІЛ дітей на першому році життя.....	175
5.2.	Нервово-психічний розвиток не інфікованих ВІЛ дітей на першому році життя.....	184
5.3.	Захворювання не інфікованих ВІЛ дітей на першому році життя.....	187
5.4.	Смертність на першому році життя у дітей, народжених ВІЛ- інфікованими жінками.....	192
5.5.	Регресійний, кластерний і факторний аналіз несприятливого впливу на першому році життя на стан здоров'я неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих матерів.....	203
5.6.	Показники загальноклінічних і біохімічних лабораторних досліджень.....	207
5.7.	Показники гуморальною та клітинної ланки імунітету.....	211
	<b>РОЗДІЛ 6. ВПЛИВ ЗАХОДІВ ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРЕДАЧІ ВІЛ ВІД МАТЕРІ ДО ДИТИНИ ТА ОПОРТУНІСТИЧНИХ ІНФЕКЦІЙ НА СТАН ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ, НАРОДЖЕНИХ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ МАТЕРЯМИ</b>	
6.1.	Ефективність АРВ-профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини.....	216
6.2.	Безпека АРВ-профілактики.....	224
6.3.	Ефективність і безпека розродження за допомогою планової операції кесаревого розтину.....	235

6.4.	Ефективність і безпека первинної профілактики пневмоцистної пневмонії.....	242
	<b>РОЗДІЛ 7. ПОРУШЕННЯ БІОЕТИЧНИХ НОРМ, ЩО СТВОРЮЮТЬ ПЕРЕШКОДИ ДЛЯ ЕФЕКТИВНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ, ТА РОЛЬ КОНСУЛЬТУВАННЯ ПРИ МЕДИЧНОМУ ВЕДЕННІ ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ ЖІНКАМИ</b>	
7.1.	Виявлення біоетичних проблем і порушення прав дитини у контексті запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини і медичного ведення дітей ВІЛ-інфікованих жінок.....	249
7.2.	Вивчення ставлення різних категорій суспільства до біоетичних проблем у контексті запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини і медичного ведення дітей ВІЛ-інфікованих жінок.....	255
7.3.	Роль консультування у медичному веденні дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками.....	261
	<b>РОЗДІЛ 8. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....</b>	<b>270</b>
	<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>294</b>
	<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>297</b>
	<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>299</b>
	<b>ДОДАТОК А.....</b>	<b>350</b>
	<b>ДОДАТОК Б.....</b>	<b>354</b>
	<b>ДОДАТОК В.....</b>	<b>356</b>

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,  
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АлАТ – аланінамінотрансфераза

АРВ – антиретровірусний (а)

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

ВААРТ – високоактивна АРВ-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

ВПНР – відношення правдоподібності при негативному результаті

ВППР – відношення правдоподібності при позитивному результаті

ВШ – відношення шансів

ГРВІ – гостра респіраторна вірусна інфекція

ДЕ – діагностична ефективність

ДІ – довірчий інтервал

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ДС – діагностична специфічність

ДЧ – діагностична чутливість

ІБ – імунний блот

ІПСШ – інфекції, що передаються статевим шляхом

ІФА – імуноферментний аналіз

ІФА(+) – дитина з позитивним результатом дослідження антитіл до ВІЛ у сироватці крові методом ІФА, тобто серопозитивна дитина

ІФА(-) – дитина з негативним результатом дослідження антитіл до ВІЛ у сироватці крові методом ІФА, тобто серонегативна дитина

ЗАР – зниження абсолютного ризику

ЗВР – зниження відносного ризику

ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку

КГ – контрольна група

КНТВ – кількість пацієнтів, яким необхідне терапевтичне втручання для запобігання хоча б одному небажаному ефекту

ЛДГ – лактатдегідрогеназа

ЛЖВ – люди, що живуть із ВІЛ

ЛПЗ – лікувально-профілактичний заклад

МДА – малоновий діальдегід

МКХ-10 – Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НДО – недержавні організації

НІЗТ – нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази

ННІЗТ – ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази

ОДМУ – Одеський державний медичний університет

ООН – Організація Об'єднаних Націй

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ППЗ – пропорційний показник захворюваності

ППС – пропорційний показник смертності

ПЦ – проточна цитометрія

ПЦНР – прогностична цінність негативного результату

ПЦПР – прогностична цінність позитивного результату

РНК – рибонуклеїнова кислота

СІН – споживачі ін'єкційних наркотиків

СНІД – синдром набутого імунодефіциту

ТМП/СМК – триметоприм/сульфаметоксазол

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ЦНС – центральна нервова система

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

ЮНЕЙДС – об'єднана програма Організації Об'єднаних Націй з ВІЛ/СНІДу

ЮНЕСКО – Організація Об'єднаних Націй з питань освіти, науки та культури

ЗТС – ламівудин

CD – cluster of differentiation (кластер диференціювання) – молекули, які є на поверхні клітин, та можуть бути ідентифікованими за допомогою моноклональних антитіл

CD-клітина (лімфоцит) – клітина (лімфоцит), що містить на поверхні відповідні ідентифіковані за номером молекули ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ )

CDC – центр із контролю захворюваності, США

Ig A, Ig M, Ig G – імуноглобуліни класів A, M, G

NVP – невірапін

$\rho$  – асоціація якісної та кількісної ознак за методом Спірмена

$r$  – взаємозв'язок двох ознак за методом кореляційного аналізу Пірсоном

$\tau$  – асоціація двох якісних ознак двох ознак за методом Кендала

TORCH – токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловірусна, герпесвірусна та інші інфекції, що передаються від матері дитині

ZDV – зидовудин (AZT – азидотимідин)

## ВСТУП

**Актуальність теми.** У Концепції Державної програми «Здорова дитина на 2008–2017 роки» відмічено, що охорона здоров'я дітей є пріоритетним завданням державної політики України, сучасного суспільства та спеціалістів; серед причин смертності дітей віком до 1 року 70 % становлять такі, що залежать від стану здоров'я матерів і доступності та якості медичної допомоги жінкам під час вагітності, пологів і дітям у період новонародженості [24]. Розвиток епідемії ВІЛ-інфекції в Україні на фоні низького показника народжуваності та загострення демографічної ситуації створює умови для посилення негативних тенденцій у динаміці рівнів захворюваності та смертності дітей першого року життя.

За даними ЮНЕЙДС/ВООЗ (2008), оціночний показник поширеності ВІЛ серед дорослого населення в Україні становить 1,63 % (95 % ДІ 1,2–2,0 %), що свідчить про вихід епідемічного процесу за межі груп ризику; 41 % ВІЛ-інфікованих – жінки репродуктивного віку; в Одеському, Київському та Миколаївському регіонах більш ніж 1 % вагітних інфіковано ВІЛ [26, 52].

Збільшення кількості дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, диктує необхідність негайного створення протоколу медичного спостереження за цією групою пацієнтів; особливо актуальне це питання для регіонів з високою розповсюдженістю ВІЛ-інфекції [368]. Необхідно вивчити тенденції розвитку епідемії серед новонароджених. Уявляє науковий і практичний інтерес вивчення медико-соціального впливу ВІЛ-інфекції матерів на стан здоров'я новонароджених і неінфікованих дітей першого року життя, їх фізичний і нервово психічний розвиток, захворюваність і смертність [191, 254]. Враховуючи особливості виникнення і розвитку епідемії ВІЛ-інфекції в Україні, де й досі значна частка ВІЛ-інфікованих – це СІН [7, 185, 369], важливо оцінити вплив на стан здоров'я дітей захворювання матерів у поєднанні з токсичною дією наркотиків. Знання особливостей стану здоров'я дітей ВІЛ-інфікованих жінок надасть



можливість науково обґрунтувати порядок медичної допомоги для цієї категорії пацієнтів.

Викликає науковий і практичний інтерес розробка концепції прогностичного підходу до оцінки перинатальних факторів, що впливають на рівень перинатальної передачі ВІЛ [39, 327, 247, 55]. Досі не визначена прогностична значущість поєднання кількох факторів ризику в однієї дитини, потребує уточнення вплив стану здоров'я новонародженого на ризик трансмісії ВІЛ [304].

Втілення профілактичних програм потребує аналізу їх впливу на стан здоров'я новонароджених, вивчення їх ефективності та безпеки для дітей [156, 281, 190]. У Національному звіті з виконань рішень Декларації про відданість справі боротьби з ВІЛ/СНІДом говориться, що завдяки впровадженню профілактичних програм Україна досягла значних успіхів у зниженні рівню передачі ВІЛ від матері до дитини. Порівняно з 2001 р. рівень трансмісії ВІЛ знизився з 28 до 8 %. Більш ніж 90 % ВІЛ-інфікованих вагітних отримували антиретровірусну (АРВ) профілактику, значну частину з них було розроджено за допомогою планової операції кесаревого розтину [34, 35, 369].

В Україні не вирішене важливе для практики охорони здоров'я питання щодо раціонального алгоритму уточнення ВІЛ-статусу у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками. Не вивчено динаміку зникнення материнських антитіл при тестуванні вітчизняними тест-системами, тому невідомі оптимальні терміни обстеження дітей для зняття їх з обліку як серонегативних. Необхідно оцінити чутливість і специфічність тест-систем для визначення провірусної ДНК за методом ПЛР, що використовуються в Україні. Для встановлення віку обстеження дітей ВІЛ-інфікованих жінок для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції необхідно чітко визначити діагностичну ефективність дослідження генетичного матеріалу ВІЛ за допомогою ПЛР у різні вікові періоди [169, 228, 286, 464].

Біоетичні проблеми, що виникають у контексті попередження передачі ВІЛ від матері до дитини та при медичному спостереженні за дітьми потребують вивчення, тому що обмеження прав ВІЛ-інфікованих жінок та їх дітей, порушення біоетичних норм стає передумовою невикористання усіх можливостей медичної допомоги і сучасних досягнень науки для народження і подальшого розвитку здорової дитини [134]. На Шістдесятій сесії Генеральної Асамблеї ООН «Політична декларація з ВІЛ/СНІДу» (2006) відмічено, що дотримання біоетичних норм і захист прав людини є важливою складовою ефективною протидією епідемії ВІЛ-інфекції на особистісному, національному та глобальному рівнях [42, 51]. Консультативна допомога – один з ефективних шляхів запобігання порушенню прав ВІЛ-інфікованих жінок та їх дітей [204, 445]. Розробка алгоритмів консультування матерів на різних етапах медичної допомоги дітям надасть можливість підвищити її ефективність, що позитивно позначиться на рівні захворюваності та смертності дітей.

Викладене вище визначає актуальність проведення досліджень, спрямованих на оцінку факторів ризику, визначення ВІЛ-статусу, аналіз фізичного і нервово-психічного розвитку, показників захворюваності та смертності у новонароджених і дітей першого року життя, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, на оцінку ефективності та безпеки профілактичних заходів, а також диктує необхідність розробки на підставі отриманих даних клінічного науково обґрунтованого протоколу медичного ведення цієї категорії дітей для розв'язання важливої для нашої країни проблеми – поліпшення стану здоров'я та зниження смертності дітей першого року життя.

**Зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами.** Обраний напрямок дослідження відповідає основному змісту державних програм: національній програмі «Профілактика ВІЛ-інфекції/СНІДу на 2001–2003 роки» (Постанова Кабінету Міністрів від 11 липня 2001 р. № 790); національній програмі «Забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, допомоги

та лікування ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2004–2008 роки» (Постанова Кабінету Міністрів від 4 березня 2004 р. № 264); міжгалузевій програмі «Профілактика передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини та забезпечення медико-соціальною допомогою ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД дітей на 2006–2008 роки» (Наказ від 30.11.2006 р. № 786/796/4074 /299/231, Міністерство охорони здоров'я, Міністерство освіти і науки, Міністерство у справах сім'ї, молоді та спорту; Державний комітет телебачення і радіомовлення, Державний департамент з питань виконання покарань); науково-дослідним темам ОДМУ: з конкурсним фінансуванням МОЗ України «Удосконалення системи профілактики, діагностики, лікування ВІЛ-інфекції та СНІДу у дітей в Україні» (№ держреєстрації 0106U010830) та ініціативній «Ведення дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, і з ВІЛ-інфекцією» (№ держреєстрації 0103U005841).

**Мета дослідження.** Наукове обґрунтування та розробка протоколу диференційованого надання медичної допомоги на різних етапах спостереження за дітьми ВІЛ-інфікованих жінок на підставі комплексної оцінки стану їх здоров'я.

**Завдання дослідження:**

1. Провести аналіз тенденцій розвитку епідемії ВІЛ-інфекції серед новонароджених Одеської області.
2. Вивчити перинатальні фактори ризику, що впливають на передачу ВІЛ від матері до дитини та на стан здоров'я неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок, визначити їх зв'язок та прогностичну значущість у комплексі.
3. Оцінити стан здоров'я новонароджених дітей ВІЛ-інфікованих жінок за результатами вивчення показників гестаційної зрілості, фізичного розвитку, перебігу періоду адаптації, захворюваності, смертності, стану імунітету і становлення мікробіоценозу.

4. Визначити діагностичну цінність клінічних ознак і результатів лабораторних досліджень для уточнення ВІЛ-статусу дітей ВІЛ-інфікованих жінок та розробити алгоритм уточнення їх ВІЛ-статусу.

5. Оцінити стан здоров'я неінфікованих дітей першого року життя, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, за результатами вивчення фізичного і нервово-психічного розвитку, захворюваності, смертності, показників імунітету.

6. Виявити та оцінити вплив пренатальної дії наркотичних речовин на стан здоров'я дітей ВІЛ-інфікованих матерів.

7. Вивчити ефективність і безпеку методів профілактики перинатальної передачі ВІЛ та профілактики пневмоцистної пневмонії для дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками.

8. Виявити біоетичні проблеми, що створюють перешкоди для ефективної медичної допомоги дітям ВІЛ-інфікованих жінок, визначити шляхи їх розв'язання, розробити алгоритм консультування батьків на різних етапах спостереження за дітьми.

9. Обґрунтувати диференційований підхід та розробити протокол комплексного медичного ведення дітей раннього віку, народжених ВІЛ-інфікованими жінками.

**Об'єкт дослідження:** стан здоров'я дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками.

**Предмет дослідження:** перинатальні фактори ризику, перебіг періоду адаптації, фізичний і нервово-психічний розвиток, захворюваність, смертність, загально клінічні, біохімічні, мікробіологічні лабораторні показники, методи діагностики ВІЛ-інфекції, стан імунітету, ефективність та безпека профілактичних втручань, біоетичні проблеми.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше в Україні проведено комплексну клініко-лабораторну оцінку стану здоров'я новонароджених і не інфікованих ВІЛ дітей першого року життя, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, на підставі чого науково обґрунтовано підходи до їх ведення на

різних етапах медичного спостереження. Визначено основні особливості їх зростання та розвитку, причини захворюваності та смертності. Доведено негативний патогенетичний вплив пренатальної дії наркотичних речовин, супровідних інфекцій та соціального неблагополуччя ВІЛ-інфікованих жінок на фізичний та нервово-психічний розвиток, захворюваність та смертність їх дітей. Отримано нові дані про становлення мікробіоценозу шкіри новонароджених ВІЛ-інфікованих матерів і стан імунної системи у неінфікованих дітей з пренатальним контактом із ВІЛ.

Вперше на підставі концепції прогностичного підходу до оцінки перинатальних факторів ризику вивчено взаємозв'язок факторів, що впливають на вертикальну передачу ВІЛ та стан здоров'я неінфікованих новонароджених і дітей першого року життя з перинатальним контактом із ВІЛ за результатами моноваріантного, регресійного, кластерного і факторного аналізу та виявлено комплекси прогностично значущих несприятливих факторів ризику.

Вперше в Україні визначено діагностичну ефективність дослідження антитіл до ВІЛ методом імуноферментного аналізу (ІФА), провірусної ДНК методом ПЛР за допомогою тест-системи «Амплиценс ДНК ВИЧ-96», клінічних ознак та показників інших лабораторних досліджень для уточнення ВІЛ-статусу дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками. На підставі оцінки діагностичної цінності клінічних ознак і результатів лабораторних тестів розроблено алгоритм уточнення ВІЛ-статусу дітей ВІЛ-інфікованих жінок, вдосконалено спосіб діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками (Деклараційний патент на корисну модель № 19258 від 15.12.2006 р.) та спосіб діагностики швидкого прогресування ВІЛ-інфекції у дітей першого року життя (Деклараційний патент на корисну модель № 19257 від 15.12.2006 р.).

Вперше в Україні проведено комплексну оцінку ефективності та безпеки для дітей ВІЛ-інфікованих жінок різних схем АРВ-профілактики перинатальної передачі ВІЛ, планового розродження за допомогою операції

кесаревого розтину та профілактики пневмоцистної пневмонії. Науково обґрунтовано показники, що необхідно моніторувати для контролю безпеки профілактичних втручань на етапі педіатричного спостереження за дітьми ВІЛ-інфікованих жінок.

Вперше науково обґрунтовано необхідність включення консультування до протоколу комплексного медичного ведення дітей з перинатальним контактом із ВІЛ на підставі вивчення біоетичних проблем та визначення випадків порушень прав людини, що виникають у контексті профілактики перинатальної передачі ВІЛ і медичного спостереження за дітьми ВІЛ-інфікованих жінок. Доведено, що порушення прав дітей, у тому числі з боку батьків, та низька якість надання медичної допомоги ґрунтуються на недостатній інформованості з питань ВІЛ-інфекції.

**Практичне значення одержаних результатів.** Уперше в Україні розроблено протокол диференційованого ведення дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, у період новонародженості та у ранньому віці залежно від даних про уточнення ВІЛ-статусу.

Розроблено національний алгоритм уточнення ВІЛ-статусу у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, на підставі оцінки діагностичної значущості клінічних ознак і результатів лабораторних тестів.

Вперше запропоновано алгоритми консультування ВІЛ-інфікованих матерів з питань уточнення ВІЛ-статусу, догляду, вигодовування та медичного спостереження за дітьми з перинатальним контактом із ВІЛ у період новонародженості та в ранньому віці.

Розроблено звітну й облікову документацію для моніторингу перинатальної трансмісії ВІЛ і для медичного спостереження за дітьми, народженими ВІЛ-інфікованими жінками.

Впровадження протоколу медичного ведення дітей ВІЛ-інфікованих жінок із використанням запропонованих алгоритмів уточнення ВІЛ-статусу та консультування дозволило рано встановлювати діагноз ВІЛ-інфекції і своєчасно призначати високоактивну АРВ-терапію (ВААРТ) тим із них, хто

її потребує, що привело до зниження смертності дітей на першому році життя, а також дало можливість рано всиновлювати неінфікованих дітей, позбавлених батьківської опіки.

**Впровадження результатів дослідження.** Результати дослідження використовувалися при розробці:

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

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

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

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

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

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

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

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

Результати дослідження використовувалися при розробці навчальних модулів, створених на замовлення МОЗ України та впроваджених у ЛПЗ України:

– Попередження трансмісії ВІЛ від матері до дитини : навч. посібник для акушерів-гінекологів, неонатологів, педіатрів, інфекціоністів, сімейних лікарів, організаторів охорони здоров'я, лікарів-інтернів і студентів / Запорожан В. М., Аряєв М. Л., Котова Н. В. та ін. – К. : Акві-К, 2003. – 184 с.;

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

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

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

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно розроблено програму та методологію дослідження, проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури. Особисто виконана клінічна оцінка стану здоров'я дітей ВІЛ-інфікованих жінок, ретроспективний аналіз факторів ризику, ефективності та безпеки методів профілактики перинатальної передачі ВІЛ і профілактики пневмоцистної пневмонії, діагностичної цінності клінічних симптомів і результатів лабораторних тестів для уточнення ВІЛ-статусу дітей, причин смерті дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками; опитування та анкетування респондентів. Загальноклінічні, біохімічні, імунологічні, бактеріологічні дослідження,



виявлення провірусної ДНК методом ПЛР виконані у лабораторіях Одеського обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом, Одеської обласної дитячої клінічної лікарні, Одеської обласної клінічної лікарні, обласної СЕС. Статистична обробка, аналіз і узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків і практичних рекомендацій, публікації наукових праць і оформлення дисертаційної роботи здійснені автором самостійно.

**Апробація результатів.** Основні положення проведених досліджень заслухані та обговорені на науково-практичних конференціях: «Перинатальні інфекції – сучасний погляд» (Київ, 1999), «Актуальні питання інфекційних захворювань у дітей» (Одеса, 2001), «ВІЛ-інфекція та СНІД в Україні» (Київ, 2001), «Нейроінфекції, інші розповсюджені інфекційні хвороби» (Харків, 2001), «Питання імунології в педіатрії» (Київ, 2002; Форос, 2005), «Актуальні питання неонатології» (Київ, 2003), «Актуальні питання медичної реабілітації дітей та підлітків» (Одеса, 2005), «Дихальна підтримка новонароджених та інші актуальні питання неонатології» (Львів, 2006), «Фізіологія і патологія новонароджених» (Київ, 2007); на II з'їзді педіатрів України (Київ, 2004), на I з'їзді неонатологів України (Одеса, 2007).

Результати дослідження оприлюднено на міжнародних конференціях: Іспанія (Барселона, 2002), Малайзія (Куала Лумпур, 2004), Росія (Москва, 2006), Греція (Афіни, 2007).

**Публікації.** Основні результати дослідження та положення дисертації опубліковані в 62 наукових працях: в 1 монографії (у співавторстві), 24 наукових статтях у провідних фахових виданнях, що входять до переліку, затвердженого ВАК України, решта робіт – у інших журналах, матеріалах науково-практичних конференцій, симпозіумів, з'їздів. За матеріалами проведених досліджень одержано два патенти України.

## РОЗДІЛ 1

### ДІТИ З ПЕРИНАТАЛЬНИМ КОНТАКТОМ ІЗ ВІЛ (огляд літератури та вибір напрямків дослідження)

1.1. Етіологія, патогенез і перебіг ВІЛ-інфекції. Характеристика епідемії ВІЛ-інфекції у світі та в Україні

ВІЛ-інфекція – це захворювання, що викликається вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ). У просунутій стадії ВІЛ-інфекції розвивається порушення імунної системи, що називається синдромом набутого імунодефіциту (СНІД). Цей вірус було відкрито у 1983 р. ученими з Франції і США – Р. Галло і Л. Монтаньє, які незалежно один від одного знайшли його в крові померлих від СНІДу пацієнтів. Вірус імунодефіциту людини належить до класу ретровірусів родини лентивірусів, яка спричинює захворювання, що розвиваються повільно і перебігають тривало. Генетичний матеріал ВІЛ, як і інших ретровірусів, представлений рибонуклеїновою кислотою (РНК), яка є шаблоном для виробництва провірусної дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК). Перетворення РНК у ДНК можливо за наявності ферменту – зворотної транскриптази [416].

Відомо, що вірус передається тільки від людини людині: статевим шляхом – при гомо- і гетеросексуальних статевих контактах; через кров та інші біологічні рідини – при переливанні інфікованої крові або її компонентів, використуванні забруднених інфікованими біологічними рідинами шприців, голок або інструментарію, через ушкоджену шкіру або слизові оболонки, під час трансплантації органів, кісткового мозку або штучної інсемінації інфікованою спермою; від ВІЛ-інфікованої матері до дитини (перинатальний шлях) внутрішньоутробно через плаценту, під час пологів, при грудному вигодовуванні [416, 16, 5].

Вивчено життєвий цикл ВІЛ. Потрапляючи в організм, вірус проникає в клітини крові – лімфоцити, у яких є рецептори, що мають спорідненість до ВІЛ, так звані  $CD4^+$ -лімфоцити. Такі рецептори також мають деякі інші клітини крові – моноцити і макрофаги, клітини центральної нервової системи (ЦНС), прямої кишки, шийки матки тощо –  $CD4^+$ -клітини. Завдяки спорідненості білків поверхні вірусу і рецепторів клітини відбувається проникнення ВІЛ у цитоплазму клітини. Далі, завдяки ферменту зворотної транскриптази, з вірусної РНК походить утворення провірусної ДНК. Провірусна ДНК «вбудовується» в генетичний матеріал клітини-господаря. Інфікована ВІЛ  $CD4^+$ -клітина в процесі життя реплікує нові копії вірусу, виділяє їх в плазму, інші біологічні рідини і секрети. Нові копії вірусу розповсюджуються в організмі, вбудовуються в інші клітини, вражають їх, починається відтворення нових копій [416, 16, 5].

Відомо, що ВІЛ-інфекція характеризується стадійним перебігом. Початкова стадія захворювання – гостра ВІЛ-інфекція може перебігати безсимптомно, але у 30–70 % хворих розвивається гостре захворювання, яке виникає в середньому через 2–4 тиж після зараження і триває 1–2 тиж. У цей період можуть спостерігатися підвищення температури, нездужання, головний біль, висипання на шкірі, збільшення лімфатичних вузлів, нудота, блювання, пронос. Кількість копій вірусу в 1 мл плазми крові (вірусне навантаження) у цей період дуже велика –  $10^7$  копій РНК ВІЛ у 1 мл плазми крові. Рівень  $CD4^+$ -лімфоцитів дещо зменшується. Після 8-го тижня концентрація вірусу у плазмі крові значно знижується, переважна більшість ВІЛ переходить у клітини; кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів зростає, проте не до нормального рівня. Перша клінічна стадія (за класифікацією ВООЗ, 2006) – безсимптомний перебіг і персистуюча генералізована лімфаденопатія, у дорослих людей може тривати роками. Серйозні клінічні прояви можуть з'явитися через 5 років і більше від моменту інфікування ВІЛ. Незважаючи на низький рівень вірусного навантаження в плазмі крові, практично вся лімфоїдна система перетворюється на величезний резервуар, де активно

продукуються віруси. Розповсюдження ВІЛ у лімфоїдній тканині викликає порушення її структури. Поступово кількість CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів зменшується, що призводить до зниження імунітету. Друга клінічна стадія (за класифікацією ВООЗ, 2006) характеризується втратою маси тіла до 10 % від початкової; мінімальними проявами ураження шкіри та слизових оболонок. У цей період відмічають нормальний рівень повсякденної активності пацієнта. Рівень вірусного навантаження низький, але він поступово збільшується. Вміст CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів високий, але він поступово знижується. Третя клінічна стадія (за класифікацією ВООЗ, 2006) проявляється тяжкою немотивованою втратою маси тіла (понад 10 % від попередньої або розрахованої); хронічною діареєю, яка триває понад 1 місяць; тривалим (більше 1 місяць) підвищенням температури тіла; кандидозом порожнини рота; волосистою лейкоплакією слизової оболонки порожнини рота; туберкульозом легенів; тяжкими бактеріальними інфекціями (наприклад, пневмонія). Вірусне навантаження значно зростає, кількість CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів помітно зменшується. У цій стадії пацієнт проводить у ліжку менше 50 % денного часу. Четверта клінічна стадія (за класифікацією ВООЗ, 2006) характеризується кахексією, перебігом різноманітних опортуністичних, розвитком пухлин (лімфом, саркоми Капоші), ВІЛ-енцефалопатія. У цій стадії пацієнт проводить у ліжку більше 50% денного часу. Кількість CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів різко знижується, а вірусне навантаження стрімко зростає [329, 344].

Доведено, що комбіноване лікування з одномоментним призначенням, як мінімум, трьох АРВ-препаратів називають високоактивною АРВ-терапією (ВААРТ) [49, 54, 329, 455]. Таке лікування – єдино можливий спосіб продовження життя хворих на ВІЛ-інфекцію і покращання його якості. Прийом ВААРТ протягом усього життя трансформує ВІЛ-інфекцію із захворювання, що прогресує і невиліковується, у хронічну хворобу. Це новий феномен, що змінює позицію ВІЛ-інфікованих у суспільстві [168].

ЮНЕЙДС і ВООЗ щорічно проводять аналіз розвитку епідемії ВІЛ-інфекції та СНІДу в світі. Загальна кількість ЛЖВ у 2007 р. сягала 33,2 (30,6–36,1) млн осіб, з яких 2,5 млн (2,2–2,6 млн) – це діти у віці до 15 років. За оцінками спеціалістів, у 2007 р. вперше було інфіковано ВІЛ 2,5 (1,8–4,1) млн дорослих і дітей. 3-поміж нових випадків інфікування ВІЛ дорослого населення (у віці від 15 років і старше) у 2006 р. молодь сягає 40 % [433].

За останні два роки кількість ЛЖВ збільшилася в усіх регіонах світу. Найбільш помітний ріст відбувся у Східній Азії, а також у країнах Східної Європи і Центральної Азії, де у 2006 р. число ЛЖВ більше ніж на одну п'яту (21 %) перевищило показник 2004 р. У 2006 р. у Східній Європі та Центральній Азії було зареєстровано 270 000 (170 000–820 000) нових випадків ВІЛ-інфекції серед дорослих і дітей, що майже на 70 % більше, ніж у 2004 р. У Південній і Південно-Східній Азії кількість нових випадків ВІЛ-інфекції у 2004–2006 рр. зросла на 15 %, тим часом як на Близькому Сході та у Північній Африці воно зросло на 12 %. У Латинській Америці, Карибському регіоні та Північній Америці число нових випадків ВІЛ-інфекції за останні два роки не збільшилося [433, 53].

Характерною рисою останніх років є фемінізація епідемії ВІЛ-інфекції. Щорічно серед ЛЖВ збільшується частка жінок. У 2007 р. у світі зареєстровано 15,4 (12,7–15,2) млн ВІЛ-інфікованих жінок, що на 1,6 млн більше, ніж у 2001 р. [433, 51, 154, 178]. Майже одна третина вперше діагностованих випадків інфікування ВІЛ у Східній Європі та Центральній Азії – це молодь у віці 15–24 років. Більшість молодих ВІЛ-інфікованих живуть у двох країнах: Російській Федерації та Україні, де у сукупності мешкає 90 % усіх ЛЖВ цього регіону [177, 178, 433].

На відміну від країн Африки, Північної Америки та Західної Європи, де розвиток епідемії пов'язаний із статевим шляхом передачі ВІЛ, у Східній Європі виникнення епідемії було зумовлено використанням СІН забруднених кров'ю шприців, голок і наркотичних речовин. У цьому регіоні в 2005 р. внаслідок використання нестерильних шприців і забруднених кров'ю

наркотичних речовин інфікувалися ВІЛ дві третини зареєстрованих ЛЖВ з відомими шляхами передачі збудника [159, 433]. Проте, за оцінками спеціалістів, усе більше випадків ВІЛ-інфекції (37 % серед зареєстрованих у 2005 р.), відбувається в результаті незахищеного статевого контакту [177, 178, 433].

З 1987 р. до 1994 р. епідемія ВІЛ-інфекції в Україні розвивалася повільно: на рік виявлялося від 4 до 40 випадків інфікування ВІЛ. У 1995–1998 рр. відбувся епідемічний спалах – щороку кількість нових випадків інфікування ВІЛ збільшувалася у 34 рази. У той період частка СІН та їх статевих партнерів серед ЛЖВ сягала 84 %. У 1999–2006 рр. темпи розвитку епідемії дещо знизилися, проте нові випадки інфікування ВІЛ реєструються не тільки серед СІН та їх статевих партнерів, а й серед верств населення, не утягнутих у споживання ін'єкційних наркотиків [432, 25, 52, 38, 159].

Загальна кількість офіційно зареєстрованих ВІЛ-інфікованих осіб в Україні на 1 березня 2008 р. сягала 109 011 [26]. У це число включені тільки ті інфіковані, яких обстежено у державних медичних ЛПЗ, дійсна кількість ЛЖВ в Україні значно вища – за оцінками спеціалістів, на кінець 2005 р. вона дорівнює 377 000 (250 000–680 000) осіб. Національна розповсюдженість ВІЛ серед дорослого населення у 2005 р. сягала 1,49 % (0,8–4,3 %) [432, 433, 273, 274]. Дві третини нових випадків інфікування ВІЛ відбувається у групі осіб 20–34 років. За результатами розрахунків, у 2014 р. частка цієї вікової групи серед нових випадків інфікування ВІЛ сягатиме трьох четвертих [34, 38, 389].

Розповсюдженість ВІЛ серед СІН, комерційних секс-працівників чоловіків, що займаються сексом із чоловіками, перевищує 5 % [273, 274]. Використання інфікованих голочок і шприців є основним фактором ризику зараження ВІЛ в Україні. Більш ніж 45 % нових випадків ВІЛ-інфекції, зареєстрованих у першій половині 2006 р., – це СІН, і поки не має даних про зниження темпів епідемії у цій групі [7, 185, 369]. Розповсюдженість ВІЛ серед СІН дуже висока і варіює від 10 % у Сумах до більш ніж 66 % у Миколаєві; у Києві 49 % СІН інфіковані ВІЛ. Більше половини (55–60 %)

усіх нових випадків ВІЛ-інфекції, що передалися статевим шляхом, в уражених регіонах Донецька і Одеси відбулося у результаті незахищеного сексу з інфікованим партнером-СІН [7, 185, 369].

Епідеміологічні дослідження про вживання наркотичних речовин загальною популяцією в Україні обмежені. Проте є дані, що серед 16-річних підлітків 29 % хлопців і 12 % дівчат вживали маріхуану чи гашиш, а системно вживали наркотики 6–7 % хлопців і 2–3 % дівчат. Оцінка кількості СІН у цьому дослідженні базувалася на застосуванні методів коефіцієнтів і «захоплення-перезахоплення» та експертних оцінках. Екстраполяція співвідношення оціночної кількості СІН до кількості населення у вибраних містах на усе міське населення України дала можливість оцінити загальну кількість СІН щонайменше у 560 000 осіб. Найбільша кількість СІН зареєстрована у Дніпропетровській – 13 446 особи (387,1 на 100 тис. населення), Одеській – 7550 (314,0 на 100 тис. населення), Донецькій – 10 163 (218,1 на 100 тис. населення) областях і в Києві – 9097 (346,5 на 100 тис. населення). Традиційно у більшості випадків СІН використовують наркотик кустарного виробництва з макової соломки, так звану, ширку [44].

Про проникнення вірусу у широкі верстви населення свідчить те, що у результаті гетеросексуальної передачі ВІЛ у 2006 р. інфікувалися 35,4 % осіб (у 1999–2003 рр. 14 %) [6, 273]. Серед 8058 нових випадків ВІЛ-інфекції у першу половину 2006 р. 41 % – це жінки репродуктивного віку [26, 273, 177, 178, 433]. Розповсюдженість ВІЛ серед вагітних жінок в Україні сьогодні є однією з найвищих у Європі – 0,31 % [26, 273], а у п'яти сильно уражених епідемією регіонах України (Чернігівська, Донецька, Одеська, Дніпропетровська та Миколаївська області) перевищує 0,8 % [34, 35, 369]. Кількість дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, також продовжує зростати і у 2008 р. досягла сумарного показника (за роки епідемії) – 18 000, з них у 2008 р. народилося 3 449 дітей [26]. Завдяки впровадженню в Україні заходів попередження трансмісії вірусу від матері до дитини, проведенню АРВ-профілактики у 90 % ВІЛ-інфікованих вагітних рівень перинатальної

передачі ВІЛ знизився у тричі (з 28 % у 2001 р. до 8 % у 2005 р.) [34, 35, 249, 369].

Одеська область однією з перших вступила в епідемію, оскільки вона має у своєму складі велике місто-порт, яке посилює формування несприятливої епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції. У 2006 р. за рівнем захворюваності на ВІЛ-інфекцію Одеська область посідала друге рангове місце серед 27 адміністративних територій України (59,6 на 100 тис. населення проти 26,2 в Україні) та перше – за рівнем поширеності захворювання (432,4 на 100 тис. населення проти 155,2 в Україні). Розвиток епідемії ВІЛ-інфекції в Одеській області має ті ж самі закономірності, що й у цілому в Україні [48].

Як показав аналіз, у джерелах літератури не має даних про тенденції розвитку епідемії ВІЛ-інфекції серед новонароджених і дітей раннього віку в Україні.

## 1.2. Фактори, що впливають на перинатальну передачу ВІЛ

Доведено, що при природному перебігу ВІЛ-інфекції та відсутності профілактичних заходів у перинатальному періоді частота передачі ВІЛ від матері до дитини дорівнює: в економічно розвинутих країнах – 15–30 %; у країнах Африки – 40–50 %; в Україні – 25–27 % [130, 159, 162, 307, 308, 34, 35]. Такі відмінності між показниками зумовлені низкою факторів. Перинатальна трансмісія ВІЛ вища у країнах, де епідемія швидко розвивається або чимало жінок мають розвинуті стадії ВІЛ-інфекції. На рівень інфікування дітей впливає економічний розвиток країни. При порушенні харчування жінок, наявності супровідних інфекцій, низькому рівні медичної допомоги зараження дітей від матерів більш ймовірно. У країнах Африки більше розповсюджене тривале грудне вигодовування. Дані про рівень перинатальної трансмісії можуть спотворюватися при високому



рівні смертності на першому році життя за відсутності можливості раннього уточнення ВІЛ-статусу у дітей [308, 4].

Відомо, що трансмісія вірусу від ВІЛ-інфікованої матері здійснюється внутрішньоутробно, у пологах і під час грудного вигодовування [162, 404]. Внесок частки кожного зі шляхів передачі визначено на підставі такого положення: якщо у новонародженого у перші 48 год життя виявлено антиген p24 або генетичний матеріал ВІЛ – це внутрішньоутробне інфікування; негативні результати тестування на наявність антигену p24 або генетичного матеріалу ВІЛ за методом ПЛР протягом першого тижня життя, що змінюються на позитивні у період від 7-ї до 90-ї доби життя дитини – це інтранатальне інфікування [95]. Дослідження виявили, що ймовірність внутрішньоутробного інфікування дорівнює 27–35 %, а інфікування у пологах – сягає 65 % [95, 307, 163, 223, 247].

Доказом можливості зараження ВІЛ на ранніх термінах гестації є факт виявлення вірусних антигенів, вірусу або його генетичного матеріалу в тканинах 8–14-тижневих плодів-абортусів. Культура ВІЛ була виявлена у головному мозку, тимусі, печінці, селезінці, легенях 12-тижневих плодів. Проте доведено, що внутрішньоутробне інфікування ВІЛ найчастіше відбувається у третьому триместрі вагітності. Цей висновок базується на відсутності синдрому диморфізму, що пов'язано з раннім інфікуванням ембріона ВІЛ, негативних результатах вірусологічних тестів дослідження майже у 50 % новонароджених, яким у подальшому встановлено діагноз ВІЛ-інфекції [416, 95, 307].

Виявлено, що інфікування у пологах відбувається унаслідок контакту плода з кров'ю матері та секретом пологових шляхів. У ВІЛ-інфікованих жінок вірус було виявлено у слизі шийки матки та піхви, при цьому у вагітних частота виявлення ВІЛ була вищою, ніж у невагітних [194]. Підтвердженням зараження плода у пологах унаслідок контакту з секретом пологових шляхів, ймовірно, є факт, що при пологах через природні пологові шляхи перший із близнюків інфікується частіше (35 %), ніж другий (15 %)

[144]. Інфікування у пологах пов'язують із потраплянням крові матері та секрету родових шляхів на слизові оболонки, кон'юнктиву очей або на ушкоджену шкіру плода. Одним із провідних механізмів інфікування ВІЛ у пологах також вважають заковтування плодом секрету родових шляхів або крові матері. За допомогою методик виділення культури ВІЛ і ПЛР вірус було знайдено відразу після народження у вмісті порожнини рота, глотки та шлунку новонароджених [310, 66, 67].

Визначення термінів інфікування ВІЛ у останні місяці вагітності послужило підставою до застосування антенатальної АРВ-профілактики; доведення передачі ВІЛ під час пологів – це підстава для продовження АРВ-профілактики у пологах і пропозиції щодо планового розродження ВІЛ-інфікованих жінок за допомогою операції кесаревого розтину.

Визначено, що інфікування при грудному вигодовуванні може відбуватися у будь-якому віці дитини. Доказом інфікування дитини ВІЛ від матері після народження є виділення вірусу з клітинних і безклітинних компонентів материнського молока. Крім того, доведено різницю між рівнем перинатальної трансмісії ВІЛ при застосуванні стратегії відмови від грудного вигодовування ВІЛ-інфікованими жінками та годуванні дітей грудьми [145, 275, 351].

Продовжуються дослідження впливу підтипу вірусу на передачу ВІЛ від матері плоду. Виявлено здатність субтипу Е вірусу інфікувати клітини піхви та шийки матки. Різні фенотипи ВІЛ демонструють різний тропізм до тканин. Макрофагтропна не синцитійутворювальна культура вірусу частіше передається дітям, навіть у випадках, коли у матері домінують синцитійутворювальні штами. На передачу ВІЛ негативно впливає наявність у ВІЛ-інфікованої жінки кількох різних штамів вірусу, що, ймовірно, є результатом повторного інфікування вагітної при незахищених статевих контактах [111, 95, 212, 162, 163].

Доведено, що вірусне навантаження у жінки під час вагітності та пологів, безумовно, – один із найважливіших факторів, що впливає на

ймовірність передачі ВІЛ плоду в анте- та інтранатальному періодах. Підвищення частоти трансмісії вірусу виявлено при вірусному навантаженні у матерів більше 50 000 копій РНК ВІЛ у 1 мл плазми крові (ризик 50–75 %) [165, 135, 247]. Є дані, що при вірусному навантаженні 16 000 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові жінок передача ВІЛ дітям відбувається, а при 6600 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові – ні [420]. За іншими даними, при вірусному навантаженні менше 1000 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові ризик трансмісії ВІЛ дорівнює 12 %, а при вірусному навантаженні більше 10 000 копій РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові – 29 % [258, 259]. При цьому відомо, що за наявності інших факторів ризику передача ВІЛ плоду може відбутися також при низькому рівні вірусного навантаження у крові жінки [230, 259]. Є дані, що віремія у перші 28 тиж гестації не підвищує рівня антенатальної трансмісії ВІЛ [372]. Важливим фактором ризику передачі ВІЛ під час пологів служить вірусне навантаження у цервікально-піхвовому секреті, а при грудному вигодовуванні – у грудному молоці [194, 212, 235].

Встановлено, що стан імунітету матері впливає на ризик перинатальної трансмісії ВІЛ. Виявлено зв'язок між ризиком передачі ВІЛ плоду і ступенем імуносупресії у матері [247, 162, 163]. Трансмісія ВІЛ дитині збільшується зі зниженням у матері рівню  $CD4^+$ -лімфоцитів у крові: при рівні  $CD4^+$ -лімфоцитів більше 600 в 1 мкл крові ризик передачі ВІЛ дорівнює 15 %, а при рівні  $CD4^+$ -лімфоцитів менше 200 в 1 мкл крові – 43 % [259]. Ризик передачі ВІЛ дитині збільшується, якщо в крові матері змінюється співвідношення  $CD4^+/CD8^+$ -лімфоцитів (менш 1 : 1,5 при нормі 2 : 1) [162].

Дослідження показали, що харчування матері позначається на рівні передачі ВІЛ дитині. Якщо вміст вітаміну А нижче 1,4 моль/л, ризик трансмісії ВІЛ збільшується у 4,4 разу [371, 202]. Механізм дії дефіциту вітаміну А на передачу ВІЛ дитині пов'язують із порушенням цілості слизової оболонки піхви, а також з його імуномодулюючою дією. Крім того, дефіцит вітаміну А може виникати внаслідок недостатнього харчування у цілому, що свідчить про наявність у жінки розвинутої стадії ВІЛ-інфекції з

високим рівнем вірусного навантаження та імуносупресії або може бути результатом її шкідливих звичок [241]. Виснаження вагітних і наявність в них шкідливих звичок є факторами ризику перинатальної передачі ВІЛ [438]. Харчова добавка вітаміну А матерям та їх дітям, за умови відсутності грудного вигодовування, покращує виживання ВІЛ-інфікованих дітей [202].

Є обмежені дані, що куріння та вживання наркотиків під час вагітності підвищують ризик інфікування плода. При низькому рівні CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів куріння збільшує ризик перинатальної передачі ВІЛ утринчі [101, 431]. Науковий інтерес викликає вплив вживання ін'єкційних наркотиків під час вагітності на ризик передачі ВІЛ дитині, але отримані дані суперечливі. Більшість авторів вказує на підвищення рівню передачі ВІЛ у матерів-СІН [256, 280, 357, 333]. При цьому є дані, що при застосуванні профілактичних заходів рівень передачі ВІЛ у жінок-СІН не відрізняється від жінок не-СІН [426]. Однією з можливих причин збільшення ризику перинатальної передачі ВІЛ у ВІЛ-інфікованих жінок-СІН є соціальні аспекти – недостатнє включення цих жінок у програми профілактики [65]. Перинатальна трансмісія не залежить від освіти матері, її сімейного стану [256].

Доведено, що незахищені статеві контакти під час вагітності підвищують ризик передачі ВІЛ дитині. Якщо вагітна жінка мала більше 80 випадків незахищених статевих контактів рівень трансмісії ВІЛ сягав 30 %, за відсутності ризикової сексуальної поведінки – 9,1 % [252, 256, 257]. При підвищенні сексуальної активності та відсутності захисту збільшується концентрація і різноманіття ВІЛ у жінки, підвищується ризик виникнення інфекцій, що передаються статевим шляхом (ПІСШ), і частіше діагностуються інфекційні процеси у піхві та хоріоамніоніт [162, 163, 343].

При дослідженні у ВІЛ-інфікованих жінок із гострим хоріоамніонітом виявлено, що запальні зміни у плаценті збільшують ризик антенатальної передачі ВІЛ. За наявності запальних гістологічних змін у плаценті рівень трансмісії ВІЛ був вірогідно вищим (17,9 %), ніж за відсутності таких змін (6,7 %) [296]. Наявність у вагітної TORCH-інфекції або ПІСШ збільшує

ймовірність інфікування плода ВІЛ [230, 297, 298]. Гельмінтоз у ВІЛ-інфікованих жінок також підвищує ризик перинатальної трансмісії ВІЛ, ймовірно, за рахунок активації запальних процесів у урогенітальній сфері, лікування гельмінтозу у вагітних знижує ризик передачі ВІЛ новонародженим [172]. Наявність у ВІЛ-інфікованих жінок генітального герпесу підвищує ризик інтранатального інфікування дітей [143].

Дослідження продемонстрували, що сприйнятливість плаценти до ВІЛ пов'язують із наявністю у деяких її клітинах  $CD4^+$ -рецепторів [142]. Крім інфекцій, що викликають хоріоамніоніт, ризик передачі ВІЛ плоду збільшується при відшаруванні плаценти у будь-якому терміні гестації. Рівень трансмісії при цьому збільшується пропорційно рівню вірусного навантаження у жінки. Негативний вплив куріння та вживання наркотиків також пов'язують з порушеннями у плаценті [395]. У країнах, де широко розповсюджена малярія, виявлено зв'язок між ураженням плаценти *P.falciparum* і підвищенням рівня передачі ВІЛ від матері до дитини [298].

Доведено, що пологи через природні пологові шляхи – це важливий фактор ризику трансмісії ВІЛ. Виявлено зв'язок між передчасним розривом плодових оболонок і тривалістю безводного періоду більше 4 год. Тривалість пологів менше впливає на ризик передачі ВІЛ, ніж безводний період. Проте тривалість пологів понад 12 год збільшує рівень трансмісії ВІЛ. Кровотеча у пологах, амніотомія, епізіотомія, розрив піхви, використання методів інвазивного моніторингу плода, акушерські щипці також підвищують ризик передачі ВІЛ. Планове розродження на 38-му тижні гестації до початку пологової діяльності та розриву плодових оболонок за допомогою операції кесаревого розтину знижує ризик передачі ВІЛ в інтранатальному періоді [161, 417, 418].

Дані про вплив стану здоров'я плода чи новонародженого на ризик передачі ВІЛ обмежені та у деяких аспектах суперечливі. Виявлено зв'язок між передчасними пологами та підвищенням рівня передачі ВІЛ до дитини [162, 165]. Низька маса тіла при народженні (менш 2500 г), гестаційний вік

новонародженого менше 34 або 38 тиж асоціюються з ризиком інфікування ВІЛ [165, 247, 308, 396, 402]. Ймовірно, інфікування ВІЛ in utero може призводити до переривання вагітності; можливо, навпаки, незрілість імунної системи недоношеного плода сприяє зараженню у пологах [165, 402, 247]. Проте не виявлено зв'язку між передчасними пологами та імунним і клінічним станом ВІЛ-інфікованої вагітної [366]. Крім того, доведено, що перша дитина з двійнят як при пологах через природні пологові шляхи, так і при розродженні за допомогою кесаревого розтину інфікується частіше [144]. Одночасне інфікування іншими патогенними мікроорганізмами сприяє перинатальній трансмісії ВІЛ [397]. Жіноча стать дитини є фактором ризику антенатального інфікування ВІЛ. Ймовірно, це пов'язане з відсутністю генетичної схильності до реакцій гістосумісності материнських лімфоцитів і Y-хромосомних дериватів у тканинах плодів чоловічої статі. Проте при розродженні за допомогою елективного кесаревого розтину не виявлено зв'язку між статтю і ризиком інфікування ВІЛ [81, 155, 424].

Відомо, що у країнах з обмеженими економічними ресурсами майже 30 % інфікування дітей ВІЛ відбувається при грудному вигодовуванні [145, 121, 457, 458, 344]. Ризик інфікування при природньому вигодовуванні коливається у межах від 7 до 22 % і залежить від стадії захворювання матері (тобто пов'язаний з рівнем вірусного навантаження і  $CD4^+$ -лімфоцитів). Він вище у жінок у стадії гострої інфекції та при розвинутих стадіях захворювання. Дефіцит вітаміну А, розвиток маститу, абсцесу молочної залози, захворювання сосків підвищують ризик інфікування. Тривалість грудного вигодовування впливає на рівень трансмісії ВІЛ. При грудному вигодовуванні 100 дітей інфікуються ВІЛ до 1 року 8,9 % [77, 437, 147]. Ризик при змішаному вигодовуванні перевищує ризик при ексклюзивному грудному вигодовуванні [203, 208, 210, 361, 204, 350]. За даними Magoni M. і співавторів (2005), у групі дослідження дітей, матері яких отримали скорочений курс АРВ-профілактики зидовудином (ZDV), рівень трансмісії у віці 6 тиж при штучному вигодовуванні дорівнював 3,4 %, при

ексклюзивному грудному вигодовуванні – 11,2 %, а при змішаному вигодовуванні – 17,1 %; у віці 6 міс інфіковані ВІЛ при штучному вигодовуванні – 3,7 %, при ексклюзивному грудному вигодовуванні – 16,0 %, при змішаному вигодовуванні – 20,4 %. За даними інших досліджень, при ексклюзивному грудному вигодовуванні до 6 міс інфікуються 2,6 % дітей [248]. Інші дослідження підтверджують підвищення ризику при змішаному вигодовуванні порівняно з ризиком при грудному вигодовуванні [119, 120, 121, 422, 350, 351]. Цей факт, ймовірно, пояснюється тим, що у грудному молоці наявні захисні фактори (муцин, ВІЛ-антитіла, лактоферин, інгібітор секреторної лейкоцитарної протеази), а при змішаному вигодовуванні дитина отримує мало материнського молока, тому цих факторів захисту для запобігання інфікуванню ВІЛ недостатньо. Крім того, змішане вигодовування підвищує ризик маститу у матерів і не виключає ризику кишкових інфекцій у дітей, що відіграє важливу роль при постнатальному інфікуванні через систему травлення. Проте у країнах Африки за відсутності грудного вигодовування дуже високі показники захворюваності та маляркової смертності від кишкових й інших інфекцій, що значно перевищують смертність дітей від швидкого прогресування ВІЛ-інфекції [118, 121, 326, 348, 443]. Тому для країн з обмеженими економічними ресурсами, якщо якісні замітники грудного молока чи безпечна вода для їх приготування недоступні або неможливо забезпечити їх безперервне постачання, або штучне вигодовування для жінок чи сімей неприйнятне (за соціальних чи релігійних умов), для ВІЛ-інфікованих жінок ВООЗ рекомендує ексклюзивне грудне вигодовування дітей з раннім його припиненням (у перші місяці життя дитини, не пізніше 4–6-місячного віку). Раннє припинення ексклюзивного грудного вигодовування дозволяє знизити загальну смертність у перші місяці життя та незначно підвищує рівень трансмісії ВІЛ [76, 118, 199, 358, 361, 363, 410, 411, 441]. Якщо можливо виконати означені умови (доступність якісних заміників молока і безпечної води, безперервне

їх постачання та прийнятність вигодовування дітей сумішами), доцільно рекомендувати штучне вигодовування [204, 344, 375, 452, 452, 454, 456, 459].

Таким чином, рівень перинатальної передачі ВІЛ залежить від багатьох факторів, які ще повністю не вивчені та не пояснені. Фактори ризику плода чи новонародженого потребують подальшого дослідження. Аналіз джерел літератури показав, що не проведено прогностичну оцінку впливу поєднання факторів ризику.

### 1.3. Ефективність і безпека заходів попередження передачі ВІЛ від матері до дитини

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, організація профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини включає чотири стратегічних підходи: 1) первинна профілактика ВІЛ серед жінок; 2) профілактика небажаних вагітностей серед ВІЛ-інфікованих жінок; 3) профілактика перинатальної трансмісії ВІЛ; 4) лікування і підтримка ВІЛ-інфікованих жінок та їх сімей. Мета стратегії – зниження перинатальної трансмісії ВІЛ до 2 % [400, 401, 132, 322].

Відомо, що ефективність запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини значною мірою залежить від якості проведення дотестового консультування, добровільного тестування на ВІЛ, післятестового консультування усіх вагітних незалежно від репродуктивного вибору [18, 39, 104, 327, 400, 32]. Основні принципи профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини: кваліфікований антенатальний нагляд, визначення факторів ризику під час вагітності та їх усунення, своєчасне й обґрунтоване лікування; призначення АРВ-препаратів жінці під час вагітності, пологів і новонародженому; раціональне ведення пологів; відмова від грудного вигодовування [18, 39, 344, 92, 442, 299, 327].

Протокол PACTG (Pediatric AIDS Clinical Trials Group) 076 почали випробовувати у першій половині 90-х років минулого століття [115, 436]. Ця схема передбачає призначення АРВ-препарату групи нукліозидних



інгібіторів зворотної транскриптази (НІЗТ) – зидовудину (ZDV) у три етапи: під час вагітності per os з 14–34-го тижня гестації (після завершення органогенезу для виключення тератогенної дії), під час пологів – жінці у вену, новонародженому у вигляді сиропу протягом 6 тиж життя (постконтактна профілактика) за умови виключення грудного вигодовування. Дослідження виявило частоту трансмісії ВІЛ у групі матерів з рівнем CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів більше 200 у 1 мкл, які отримували ZDV, – 8,3 %, у групі матерів, які отримували плацебо, – 25,5 %. Отже протокол PACTG 076 знижує ризик перинатальної передачі ВІЛ на 66 %. Вивчення рівня вірусного навантаження при призначенні протоколу PACTG 076 виявило зменшення кількості копій РНК ВІЛ у плазмі крові матерів у середньому на 0,24 log<sub>10</sub>. Проте аналіз результатів продемонстрував, що передача ВІЛ здійснюється при різних рівнях вірусного навантаження у групах дослідження і порівняння, але група, що отримувала ZDV, при однаковому рівні копій РНК ВІЛ з групою, яка отримувала плацебо, демонструвала вірогідно нижчий рівень трансмісії ВІЛ. Цей ефект, ймовірно, пов'язаний зі зниженням концентрації ВІЛ у пологових шляхах [392, 349, 116].

Подальші дослідження призначення ZDV під час вагітності, пологів і новонародженим у багатьох країнах Північної та Південної Америки, Європи, Азії та Африки продемонстрували аналогічну ефективність протоколу 076 – зниження рівня перинатальної передачі ВІЛ на дві третини [278, 284, 135, 444, 264, 124, 105, 358, 397, 173, 239]. У регіонах із низьким рівнем медичної допомоги, де доступ до консультування обмежений, ефективність методу нижча [462]. Розвиток резистентності ВІЛ до ZDV можливий, у міру розвитку епідемії та поширення профілактичного застосування препарату як монотерапії ризик резистентності ВІЛ до нього збільшується [353, 181].

Висока вартість протоколу 076 (більш ніж 1000 доларів США) обмежувала його застосування у країнах із низькими економічними ресурсами. Крім того, цю схему слід починати у першій половині вагітності,

тимчасом як більшість жінок із малозабезпечених верств населення звертаються за медичними послугами пізніше. Тому у країнах з обмеженими економічними ресурсами як альтернативу протоколу 076 доцільно використовувати скорочену схему профілактики ZDV [171, 386, 374]. Дослідження у Таїланді, у якому порівнювали групу ВІЛ-інфікованих жінок, що отримувала ZDV per os з 36-го тижня гестації та у пологах (кожні 3 год), і групу, яка приймала плацебо, продемонструвало зниження трансмісії ВІЛ з 18,9 % (95 % ДІ 13,2–24,2) до 9,4 % (95 % ДІ 5,2–13,5), тобто удвічі (за умови штучного вигодовування дітей) [374]. Подальші дослідження це підтвердили [225, 236, 338, 421]. Вартість цієї схеми (близько 200 доларів США) більш приваблива для країн з обмеженими ресурсами.

Дослідження дії ZDV при його призначенні жінкам у пологах і новонародженим у перші 48 год життя виявило рівень трансмісії ВІЛ дитині 10 %, у разі призначення препарату тільки новонародженому у перші 48 год життя – 9,3 %, а при пізнішому введенні препарату дитині (на 3-й день і пізніше) – 18,4 %. За відсутності профілактики ZDV частота передачі ВІЛ сягала 26,6 % [444].

Скорочена схема профілактики ZDV, що вивчалася Буркінім–Фасо і Кот д'Івуар, у поєднанні з грудним вигодовуванням немовлят продемонструвала значно меншу ефективність – ризик перинатальної передачі ВІЛ знизився на 38 % [127, 460, 407].

Висока вартість протоколу 076 і відносно менша ефективність скороченої схеми ZDV були підставою для подальшого вивчення інших комбінацій АРВ-препаратів для зниження ризику перинатальної передачі ВІЛ дитині. Дослідження PETRA (PErinatal TRANsmission) проводили у 5 регіонах Південно-Африканської республіки, Танзанії та Уганди, де було розповсюджено грудне вигодовування дітей. Порівнювали скорочені схеми прийому двох АРВ-препаратів – ZDV і ламівудину (ЗТС) – різної тривалості (з 36-го тижня гестації, під час пологів жінкам і новонародженим протягом 1 тиж). У 6-тижневому віці дітей перинатальна передача ВІЛ дорівнювала 8,6,

10,8 і 17,7 % відповідно. У групі жінок, які отримували плацебо, трансмісія ВІЛ сягала 17,2 % [419, 334, 92, 93]. Інші дослідження підтверджують ефективність профілактики передачі ВІЛ дитині за допомогою ZDV і ЗТС [106, 251].

Використання невірапіну (NVP) – препарату з групи нунуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази (ННІЗТ) – для профілактики перинатальної передачі ВІЛ вперше було вивчено в Уганді – протокол HIVNET 012 [186, 323]. Препарат призначали матері 1 раз у пологах, дитині – 1 раз у період між 48-ю і 72-ю годиною життя. Ефективність NVP порівнювали з дією ZDV за схемою: матері у пологах, дитині протягом першого тижня життя. Отримані результати виявили більшу ефективність схеми NVP, ніж призначення за означеною схемою ZDV. Подальші дослідження підтвердили ефективність призначення NVP у пологах жінці і новонародженому [266, 289, 403, 342, 39, 141, 207, 226, 288, 289]. Слід зазначити вкрай низьку вартість цієї схеми профілактики (близько 5 доларів США), що є дуже привабливим для країн з обмеженими економічними можливостями [249, 293, 413, 338]. Недоліком профілактичної схеми з NVP є розвиток резистентності ВІЛ до цього препарату через 6–8 тиж після однократного прийому як у жінок, так і в новонароджених [153]. Після однократного прийому концентрація NVP протягом декількох тижнів зберігається у крові матері, а також препарат виділяється з молоком. З урахуванням цього факту і низької вартості така схема дуже приваблива для країн з обмеженими економічними можливостями і розповсюдженістю грудного вигодовування [92, 93, 442].

Поєднання скороченої схеми прийому ZDV й однократного прийому жінками NVP ефективно знижує перинатальну передачу ВІЛ дитині [128, 226, 39]. Застосування скороченої схеми прийому ZDV і ЗТС із перинатальним прийомом жінками і новонародженими NVP також ефективно знижує перинатальну передачу ВІЛ [129].

Найефективнішим засобом зниження рівня вірусного навантаження у плазмі крові людини є ВААРТ. Оскільки вірусне навантаження визнається найважливішим фактором ризику передачі ВІЛ від матері до дитини, ВААРТ, безумовно, сприяє зниженню трансмісії ВІЛ. В економічно розвинутих країнах, завдяки використанню ВААРТ для лікування жінок або профілактичного призначення вагітним, ризик перинатальної трансмісії ВІЛ знижено до 2–0 % [344, 345, 255, 49, 154, 215, 442].

У вересні 2003 р. ВООЗ та інші міжнародні організації проголосили, що відсутність доступу до АРВ-препаратів (у зв'язку з їх високою вартістю) є надзвичайною ситуацією для охорони здоров'я в усьому світі. У зв'язку з цим ВООЗ та її партнери розпочали здійснювати ініціативу «Почати лікування 3 млн осіб до 2005 р.» («3 до 5»). Основна мета ініціативи – зробити АРВ-препарати доступними для ВІЛ-інфікованих людей у країнах з обмеженими економічними ресурсами [455, 54]. Починаючи з 2004 р., ВААРТ і профілактика за допомогою трьох АРВ-препаратів доступні для ВІЛ-інфікованих в Україні [369]. Лікування необхідно надавати відповідно до медичних показань з урахуванням періоду вагітності, пологів чи післяпологового періоду, а також прихильності до терапії [344].

Розродження ВІЛ-інфікованих жінок за допомогою операції кесаревого розтину, що здійснено на 38-му тижні гестації до початку пологової діяльності за відсутності порушень цілості навколоплідних оболонок, називають елективним, або плановим. Теоретичним обґрунтуванням застосування планової операції кесаревого розтину для запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини під час пологів є зменшення мікротрансфузії інфікованої ВІЛ крові матері та відсутність контакту плода з цервікально-піхвовим секретом. Метааналіз 15 когортних досліджень, проведених Міжнародною групою з питань перинатальної передачі ВІЛ у Північній Америці та Європі, на матеріалі 8533 пар мати-дитина виявив, що планове розродження за допомогою операції кесаревого розтину знижує ризик перинатальної передачі ВІЛ на 50 % порівняно з іншими методами ведення

пологів. Проведення операції кесаревого розтину за ургентними показаннями не знижує ризику передачі ВІЛ. У жінок, які не отримували АРВ-препаратів, при плановому кесаревому розтині ризик передачі ВІЛ дорівнював 10,4 %, а при пологах через природні пологові шляхи – 19,0 %. При поєднанні у ВІЛ-інфікованих жінок АРВ-препаратів і планового кесаревого розтину трансмісія ВІЛ знижується до 2 %. [161, 164, 417, 368, 418, 421]. Розродження за допомогою операції кесаревого розтину на 87 % знижує ризик передачі вірусу у ВІЛ-інфікованих жінок-СІН порівняно з жінками-СІН, які отримували АРВ-профілактику, але народжували дітей через природні пологові шляхи [426]. При пологах через природні пологові шляхи ризик трансмісії ВІЛ плоду зменшується за обробки піхви дезінфікуючими розчинами [380].

Дослідження продемонстрували, що найбільш ефективно знижує ризик інфікування дитини ВІЛ при народженні модифікація операції кесаревого розтину – гемостатичний варіант, при якому повністю виключається контакт дитини з кров'ю матері, тому що розтин на матці прошивають гемостатичним швом до витягнення плода. При поєднанні такого методу розродження з АРВ-профілактикою ризик трансмісії менше 2 % [332, 39]. Якщо вірусне навантаження у ВІЛ-інфікованої жінки перед пологами менше 1000 копій РНК ВІЛ у 1 мл плазми крові, ризик трансмісії вірусу при пологах через природні шляхи дуже низький, тому проведення планової операції кесаревого розтину не доцільне [206, 56, 344].

Аналіз джерел літератури показав, що розродження за допомогою операції кесаревого розтину не можна вважати абсолютно безпечним. Проте дані про ускладнення планової операції кесаревого розтину для жінок суперечливі [304]. Інфекційні ускладнення при цьому виді розродження було виявлено в 11–26 % випадків, при операції кесаревого розтину після вилиття навколоплідних вод – у 40 %; при пологах через природні шляхи з використанням інструментальної допомоги – у 8 %, без допомоги інструментів – у 4% [352, 281, 448, 312, 39]. Про безпеку та ймовірні ризики

планової операції кесаревого розтину для новонароджених і дітей раннього віку даних немає.

Як результат аналізу різноманітних інтервенцій, що знижують ризик перинатальної передачі ВІЛ, запропоновано 4 клінічних сценарії проведення профілактичних заходів: 1) ВІЛ-інфіковані вагітні, які на даний час не потребують ВААРТ за станом здоров'я ( $CD4^+$ -лімфоцитів більше 350 клітин у 1 мкл); 2) ВІЛ-інфіковані вагітні, які потребують ВААРТ за станом здоров'я; 3) ВІЛ-інфіковані вагітні, які розпочали ВААРТ до вагітності; 4) при визначенні ВІЛ-позитивного статусу безпосередньо перед чи під час пологів або після них. Ці сценарії враховують час встановлення діагнозу, рівні  $CD4^+$ -лімфоцитів і вірусного навантаження та дають рекомендації щодо вибору схеми АРВ-профілактики і методу ведення пологів [344, 345].

На думку більшості авторів, дуже важливо оцінювати близькі та віддалені наслідки внутрішньоутробної експозиції АРВ-препаратів у жінок і дітей [429, 425, 96, 84, 85]. Дослідження канцерогенної, мутагенної, тератогенної та токсичної дії АРВ-препаратів на ВІЛ-інфікованих жінок та їх дітей триває.

За класифікацією управління контролю за продуктами та ліками США, а також лікарських препаратів, що застосовуються під час вагітності, ZDV зараховано до категорії С – безпека для вагітних жінок ще не вивчена [4, 344, 345]. Основні токсичні ефекти ZDV: розповсюджені – пригнічення функції кісткового мозку (включаючи гранулоцитопенію й анемію), нудота, блювання, головний біль, порушення сну, астенія; менш розповсюджені – міопатія, міозит і токсичний вплив на печінку; рідкісні – лактат-ацидоз, виражена гепатомегалія зі стеатозом печінки [75, 188].

Канцерогенну дію ZDV вивчали на мишах. Тваринам застосовували препарат у третьому триместрі вагітності у дозі, що в перерахунку на кілограм маси тіла на добу перевищувала дозу у вагітних жінок у 25–50 разів. Препарат викликав у потомства підвищення частоти злоякісних новоутворень утричі. Дослідження показали, що ZDV для мишей є

трансплацентарним канцерогеном середнього ступеня активності. При безперервному введенні мишам та їх потомству ZDV у дозі 40 мг/кг на добу протягом 3 років (у тому числі, під час вагітності) частота раку дорівнювала 5 % [318, 319, 138]. Ці та інші дослідження дали можливість зробити висновки, що при таких дозах и при такому режимі прийому ZDV не демонструє канцерогенної дії, але експерименти доцільно продовжувати, особливо у разі комбінованої експозиції АРВ-препаратів [341, 192, 103, 430].

Вроджені вади розвитку було виявлено у 1,6 % дітей, матері яких отримували ZDV у першому триместрі вагітності, коли тератогенний ризик найвищий. Сумарний ризик вроджених дефектів у дітей з пренатальною експозицією ZDV дорівнював 3,7 %. При цьому у загальній популяції США ризик вроджених вад розвитку у період дослідження сягав 3–4 % [105]. Відсутність тератогенної дії АРВ-препаратів, за винятком іфавіренцу, підтверджують інші дослідження [429]. Підвищення ризику розвитку гемангіом (4,2 %) виявлено у неінфікованих дітей при перинатальній експозиції ZDV, ЗТС і NVP [131].

У літературі є обмежені та суперечливі дані про вплив АРВ-препаратів на фізичний розвиток плодів і дітей. Експозиція ZDV не підвищує ризику передчасних пологів і не збільшує ймовірності народження дітей з низькою масою тіла або ЗВУР [229]. Неінфіковані діти, народжені після експозиції препарату більше 7,5 тиж, мали нижчу масу тіла при народженні, ніж діти без такого впливу; проте експозиція препарату не позначилася на подальшому фізичному розвитку неінфікованих дітей у віці 6–18 міс [89].

Відомо, що АРВ-препарати групи НІЗТ демонструють різного ступеню спорідненість до ДНК-полімерази g мітохондрій клітин. Сполучення АРВ-препаратів із ферментом призводить до порушення реплікації мітохондріальної ДНК, зменшення її кількості та зміни функції мітохондрій [91, 316]. Порушення функції мітохондрій вперше було описано при тривалому лікуванні ВІЛ-інфекції препаратами групи НІЗТ. Як правило, при відміні препарату така побічна дія зникає [449]. У виникненні

мітохондріальної токсичності важливу роль відіграє генетична схильність [279, 245]. Порушення функції мітохондрій призводить до нейропатії, міопатії, кардіоміопатії, панкреатиту, жирової дистрофії печінки та лактат-ацидозу [294, 387, 449]. На моделі тварин (мавп) виявлено ознаки порушення функції мітохондрій у скелетних м'язах і у серці при перинатальній експозиції ZDV [177, 178]. У ВІЛ-інфікованих осіб на фоні прийому препаратів групи НІЗТ (у 106 пацієнтів – при комбінованій терапії, у 46 – при монотерапії) протягом 6 міс описано розвиток лактат-ацидозу у поєднанні з жировою дистрофією печінки. Клінічні прояви включали нудоту, блювання, біль у животі, задишку, слабкість; аналізи виявляли підвищення у крові лактату, метаболічний ацидоз, збільшення активності ферментів печінки [449].

У третьому триместрі вагітності мітохондріальна токсичність може проявитися гострою жировою дистрофією печінки і синдром HELLP (hemolysis — гемоліз, elevated liver function tests — підвищення активності ферментів печінки, low platelets – тромбоцитопенія). Це, ймовірно, пов'язано з рецесивною спадковою аномалією мітохондрій плода, при якій порушено окиснення жирних кислот [253, 367].

Для оцінки токсичної дії АРВ-профілактики група експертів США, Франції, Канади обговорила й ухвалила рішення ідентифікувати симптоми, ознаки і результати лабораторних досліджень як такі, що пов'язані з дисфункцією мітохондрій («мітохондріальні симптоми») у дітей: енцефалопатія, затримка розвитку, нейропатія, гіпер- або гіпотонія, знепритомлення, судоми, атаксія, сліпота, ретинопатія, офтальмоплегія, глухота; міопатія або м'язова слабкість, у тому числі, зміни тону м'язів або підвищення рівню креатинфосфокінази; кардіоміопатія або неояснені порушення діяльності серця; метаболічний ацидоз; порушення функції печінки; затримка зросту або захворювання кісткового мозку. При цьому експерти вказують, що усі ці ознаки не специфічні, тому у кожному випадку потребують детальної оцінки й обговорення [201].



Французька дослідницька група повідомила про 8 випадків порушення функції мітохондрій у перші місяці життя у неінфікованих немовлят з пренатальною експозицією комбінації ЗТС і ZDV (4 дітей) або тільки ZDV (4 дітей) [176]. У двох дітей з пренатальною дією ЗТС і ZDV розвинулися тяжкі неврологічні порушення, що призвели до смерті, у трьох дітей виявлено легкі або середньотяжкі симптоми і у трьох – лабораторні зміни. Подальше вивчення мітохондріальної токсичності у 4392 неінфікованих дітей і дітей з неуточненим ВІЛ-статусом (2644 з перинатальною експозицією АРВ-препаратів) виявило ознаки порушення функції мітохондрій у 12 дітей; захворюваність дорівнювала 0,26 % за 18 міс [85, 74]. Ризик мітохондріальної токсичності при застосуванні ZDV був нижчий, ніж при комбінації ZDV і ЗТС. У всіх дітей визначалися неврологічні порушення, часто у поєднанні зі змінами при обстеженні за допомогою магнітно-резонансної томографії і/або значним підвищенням рівня лактату у крові. У всіх дітей було виявлено недостатність ферментів дихального ланцюга мітохондрій і/або зміни у біоптаті м'язів. Ще у 14 були клінічні прояви або лабораторні зміни, які могли спричинюватися порушенням функції мітохондрій, але це не підтверджено лабораторно або гістологічно. Також виявлено підвищення ризику простих фебрильних судом у перші 18 міс життя в неінфікованих дітей з перинатальною дією АРВ-препаратів [231]. При експозиції ZDV у мозку за допомогою магнітно-резонансної томографії виявлено зміни, характерні і для вроджених мітохондріальних захворювань [415, 317, 136].

Аналіз кількості мітохондріальної ДНК у клітинах пуповини і лейкоцитах периферичної крові у віці 1–2 років у 30 дітей ВІЛ-інфікованих жінок, 10 з яких зазнали перинатальної дії ZDV, у порівнянні з показниками у 30 дітей, народжених здоровими матерями, виявив зниження показника при перинатальній експозиції АРВ-препарату [339, 340]. Морфологічні порушення мітохондрій у клітинах пуповини і зміну рівня мітохондріальної ДНК було виявлено у неінфікованих дітей з перинатальною експозицією ZDV і ЗТС [91, 137, 375, 381, 428].

У дітей з перинатальним контактом з ВІЛ і експозицією АРВ-препаратів відзначалося швидкоминуще підвищення рівня лактату в крові або підвищення рівня ферментів печінки [59, 179, 313, 314, 147].

Робоча група з аналізу безпеки ліків у перинатальному періоді провела ретроспективне вивчення смертельних випадків серед дітей ВІЛ-інфікованих жінок 1986–1999 рр. у п'яти проспективних когортних перинатальних дослідженнях у США. Серед 16 000 неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих матерів не виявлено випадків смерті внаслідок мітохондріальної токсичності, які схожі на описані у французьких дослідженнях [331, 139]. Проте у більшості випадків АРВ-профілактика проводилася тільки за допомогою ZDV. Відсутність суттєвих негативних ефектів унаслідок перинатальної дії цього препарату підтверджують інші дослідження [110].

У дослідженні PETRA проведено аналіз даних про неврологічні порушення у 1798 дітей. Ризик неврологічних порушень при перинатальній дії ЗТС і ZDV незалежно від його інтенсивності був не вищий, ніж при застосуванні плацебо [334, 228, 314].

В європейському мультицентровому дослідженні було проаналізовано клінічну картину у 2414 неінфікованих дітей, 1008 з яких зазнали перинатальної дії АРВ-препаратів. Зв'язку між симптомами, що можна зарахувати до проявів мітохондріальної токсичності, та дією АРВ-препаратів не виявлено [156].

Дослідження функції серця у неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих матерів, частина яких зазнала перинатальної дії ZDV, не виявило кардіотоксичної дії препарату, проте дослідники висловлюють думку про необхідність оцінки пренатальної кардіотоксичної дії ВААРТ [242, 469, 232, 82, 341].

Таким чином, дані про зв'язок між порушенням функції мітохондрій і перинатальною дією АРВ-препаратів суперечливі. Ймовірно, якщо цей зв'язок існує, тяжкі порушення та смертельні випадки трапляються у край рідко, а користь АРВ-профілактики не викликає сумніву [117, 156]. Проте

дослідники звертають увагу, що можливі токсичні ефекти у дітей слід моніторувати. У міру посилення або збільшення тривалості перинатальної інтервенції АРВ-препаратів ці прояви можливі, потребують виявлення та допомоги. Мітохондріальну токсичність слід підозрювати за наявності неврологічних порушень у дітей з перинатальною експозицією АРВ-препаратів. Випадки смерті, причина яких не з'ясована, а також випадки синдрому раптової смерті потребують аналізу з точки зору можливого результату побічної дії АРВ-препаратів [90, 331, 156, 423, 427, 240, 148, 149, 190, 304, 74, 85, 149].

Проявами побічної дії ZDV також можуть бути гематологічні зміни у неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих матерів [156, 409]. При дослідженні протоколу PACTG 076 у дітей, матері яких отримували ZDV, рівень гемоглобіну був на 20 г/л нижчий, ніж у дітей, матері яких приймали плацебо [115]. Описано випадок тяжкої анемії з серцевою недостатністю у дитини, мати якої під час вагітності отримувала ZDV, ЗТС і диданозин (ddI). Анемію легкого ступеня часто виявляли у дітей з перинатальною експозицією ZDV, що пов'язували з пригніченням кровотворення у кістковому мозку [447]. У неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок із перинатальною експозицією ZDV виявлено анемію, нейтрофільну гранулоцитопенію. Порушення гемопоезу більше виражене при ВААРТ, ніж при застосуванні монопрофілактики ZDV у вагітних [233, 409, 167, 148]. Хоча у результаті перинатальної експозиції АРВ-препаратів у дітей ВІЛ-інфікованих жінок було виявлено анемію і транзиторну нейтрофільну гранулоцитопенію, позитивні результати профілактики перевищували негативні гематологічні наслідки їх застосування [324, 409]. Крім анемії та нейтропенії, АРВ-профілактика (ZDV і ЗТС) може викликати у дітей ВІЛ-інфікованих матерів тромбоцитопенію (менше  $100 \cdot 10^9/\text{л}$ ) [228]. В інших дослідженнях виявлено низку тривалих гематологічних змін унаслідок перинатальної дії АРВ-препаратів у неінфікованих дітей залежно від раси та статі – відносно зниження гемоглобіну та кількості нейтрофільних гранулоцитів більш

характерне для чорної раси та для хлопчиків протягом перших 8 років життя [158].

У неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок виявлено зв'язок між експозицією АРВ-препаратів і зниженням рівню CD3<sup>+</sup>-, CD4<sup>+</sup>- і CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів у ранньому віці. Зниження рівня CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів більш тривале і залежить від раси та статі [97, 98, 99, 324].

За класифікацією управління контролю за продуктами та ліками США, а також лікарських препаратів, що призначають під час вагітності, NVP також зараховано до категорії С. Основні токсичні ефекти NVP: розповсюджені – висип на шкірі (іноді сильно виражений, можуть виникнути стан, що загрожує життю, включаючи синдром Стівена–Джонсона, токсичний епідермоліз), гіпертермія, нудота, головний біль і порушення функції печінки; менш розповсюджені – токсичний гепатит, загальне нездужання [75, 188]. Канцерогенної дії NVP у тварин не виявлено. Застосування високих доз препарату у самок щурів і мишей призводило до підвищення частоти печінково-клітинної аденоми і печінково-клітинного раку; у самців щурів і мишей частота цих пухлин підвищувалася при будь-яких дозах препарату, але площа під фармакокінетичною кривою при застосуванні NVP у дослідженнях була нижчою, ніж при терапії у людей [345].

Вивчення безпеки і фармакокінетики NVP у I фазі клінічних випробувань (РАСТГ 250) при однократному прийомі препарату жінками у пологах у дозі 200 мг і при однократному призначенні новонародженим у дозі 2 мг/кг у віці 48–72 год не виявило перешкод щодо його подальшого застосування [276].

У ВІЛ-інфікованих вагітних, які отримували NVP у складі ВААРТ, а також в обмеженої кількості осіб, які приймали препарат для постконтактної профілактики після внутрішньолікарняного або статевого контакту з ВІЛ, описано випадки тяжкого, а іноді й смертельного токсичного ураження печінки, у тому числі, блискавичного у вигляді гепатиту, некрозу печінки або печінкової недостатності, а також тяжкі загрожуючі життю лікарські

токсидермії, у тому числі синдром Стівена – Джонсона [328]. У жінок та їх новонароджених дітей, які однократно отримували NVP для профілактики перинатальної передачі ВІЛ (HIVNET 012), подібних випадків не зареєстровано [186, 323, 370].

Тяжкі токсидермії, зумовлені прийомом NVP, у 5,5–7,3 разів частіше трапляються у жінок, у тому числі, у вагітних, ніж у чоловіків [80, 220, 262]. За даними інших досліджень, у жінок у 3,2 разу частіше розвивається ураження печінки у поєднанні з системними проявами (часто – з висипом на шкірі). Ризик гепатотоксичної дії препарату залежить від рівня CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів: при кількості більше ніж 250 клітин у 1 мкл ризик ураження печінки у 9,8 разу вищий, ніж у жінок із меншою кількістю CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів [399]. Клінічне ураження печінки зареєстровано у 2,5–11,0 % ВІЛ-інфікованих, які приймали NVP; ризик печінкової недостатності та смертельного результату коливався від 0,04 до 0,4 % [87, 399]. Тяжкі токсидермії реєструються у 2 % осіб, які приймають NVP [87].

У немовлят, які зазнали перинатальної дії скороченого курсу ZDV у поєднанні з однократним прийомом NVP матір'ю і у період новонародженості отримували сироп NVP, порівняно з дітьми без перинатальної експозиції АРВ-препаратів у віці 6 тиж виявлено статистично значуще підвищення рівня АлАТ і статистично значуще зниження рівнів гемоглобіну, гематокриту та нейтрофільних гранулоцитів [408].

Аналіз джерел літератури продемонстрував ефективність АРВ-профілактики перинатальної трансмісії ВІЛ, але показав неоднакову ефективність різноманітних схем. Не вивчено ефективність АРВ-профілактики у жінок-СІН та використання АРВ-препаратів тільки у новонароджених. Аналіз безпеки АРВ-профілактики для новонароджених потребує подальшого вивчення, виявлення чітких показників, що необхідно моніторувати. Немає даних про безпеку гемастатичного варіанта планової операції кесаревого розтину для новонароджених і дітей раннього віку.

#### 1.4. Уточнення ВІЛ-статусу у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками

Відомо, що діагноз ВІЛ-інфекції встановлюється на підставі результатів лабораторних досліджень з урахуванням відповідних епідеміологічних і клінічних даних. Лабораторну діагностику ВІЛ-інфекції можна здійснити непрямими (імунологічними) і прямими методами, що ґрунтуються на визначенні антигенів або генетичного матеріалу ВІЛ [5, 16, 27, 28, 30].

Основний метод лабораторної діагностики ВІЛ-інфекції у дорослих і дітей без перинатального контакту з ВІЛ або у дітей з перинатальним контактом з ВІЛ у віці після 18 міс в Україні – це виявлення антитіл до ВІЛ імуноферментним аналізом (ІФА), що проводиться як скринінгове дослідження, із подальшим підтвердженням позитивного результату визначенням антитіл до окремих протеїнів ВІЛ (імуним блотом – ІБ) чи за допомогою постановки ІФА з використанням тест-систем, які відрізняються між собою за складом антигенів. Основним підтверджуючим тестом позитивного результату дослідження антитіл в ІФА є ІБ. Цей метод дозволяє визначити антитіла до окремих протеїнів ВІЛ на підставі їхнього розподілу за молекулярною масою [30, 31].

Складність діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-позитивними жінками, зумовлена наявністю у сироватці крові материнських антитіл – імуноглобулінів (Ig) класу G, що передаються плоду через плаценту під час внутрішньоутробного періоду. У всіх дітей раннього віку, які народжені ВІЛ інфікованими жінками, при обстеженні їх зразків крові методом ІФА та ІБ виявляють позитивні результати, тимчасом як дійсно інфікованими є лише 2–31 % [104, 187]. Терміни елімінації материнських антитіл із крові дитини вивчалися наприкінці 80-х і у першій половині 90-х років ХХ ст. у країнах Африки. Відсоток серонегативних серед неінфікованих дітей у віці 9 міс дорівнював 40 %, у 12 міс – 93 %, у 18 міс – 100 % [291]. Тому рекомендовано у віці до 18 міс діагноз ВІЛ-інфекції

встановлювати за допомогою методів визначення антигенів вірусу або його генетичного матеріалу, а у віці після 18 міс – серологічними методами [104, 311]. В Україні при тестуванні вітчизняними тест-системами процес зникнення материнських антитіл не вивчався. Існуючі в Україні рекомендації базуються на даних, отриманих у країнах Африки майже 20 років тому. Згідно з національними регламентуючими документами, перше дослідження на наявність антитіл до ВІЛ у дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою, проводять у сироватці крові, одержаної з пуповини; подальші дослідження рекомендується виконувати кожні 3 міс до виявлення 2 негативних результатів у віці до 18 міс чи до отримання одного негативного результату (виключення діагнозу ВІЛ-інфекції) або одного позитивного результату у віці 18 міс і старше (підтвердження діагнозу ВІЛ-інфекції) [29, 30]. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, серологічні дослідження доцільно проводити тільки у віці 15–18 міс [41].

За допомогою прямих вірусологічних методів діагноз ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-позитивними жінками, може бути встановлений у більшості випадків уже у віці 1 міс і практично в усіх ВІЛ-інфікованих дітей у віці 2–3 міс. Позитивні вірусологічні тести (виявлення культури ВІЛ, антигенів ВІЛ, визначення провірусної ДНК або РНК ВІЛ за допомогою ПЛР) вказують на можливе інфікування ВІЛ і мають бути підтверджені дослідженням іншого зразка крові [62, 146, 169, 221, 227, 286, 295, 346, 450, 451].

Серед прямих методів діагностики виділення вірусу в культурі клітин є методом, що не набув широкого клінічного застосування в зв'язку з технічною складністю, високою вартістю й тривалістю проведення дослідження. Його застосовують у науково-дослідних лабораторіях для виявлення генетичних змін вірусу, розробки й випробування АРВ-препаратів. Виявлення імунодисоційованого комплексу антигену р24 високоспецифічне для ВІЛ-інфекції у дітей, проте чутливість тесту значно нижча, ніж у методів визначення генетичного матеріалу ВІЛ методом ПЛР [301, 302, 405].

Існують два основних методи якісного визначення генетичного матеріалу вірусу, що полягають у виявленні нуклеїнових кислот ВІЛ за допомогою ПЛР: перший – дослідження провірусної ДНК у клітинах, другий – виявлення вільної вірусної РНК у плазмі крові. Для виділення провірусної ДНК із лімфоцитів і моноцитів цільну кров лізують. За допомогою специфічних праймерів, розташованих у висококонсервативному регіоні ВІЛ, відбувається ампліфікація, тобто синтез великої кількості копій специфічного фрагмента провірусної ДНК. Виявляють копії провірусної ДНК гібридизаційним аналізом. Метод дуже чутливий, він дозволяє знайти одну копію провірусної ДНК на 10 000–100 000 клітин. Така висока чутливість і специфічність роблять метод найбільш придатним для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, інфікованих перинатальним шляхом. Виявлено, що 38 % (95 % ДІ 29–46 %) 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 сягає 93 % (95 % ДІ 76–97 %). У віці 28 днів чутливість дослідження провірусної ДНК сягає 96 %, специфічність дорівнює 99 % [146].

Для виділення РНК ВІЛ із досліджуваної плазми крові виділяють вільні молекули генетичного матеріалу вірусу, які з допомогою зворотної транскриптази перетворюють на кДНК. Метод ПЛР дозволяє одержати значну кількість копій кДНК, для чого застосовують праймери, комплементарні певним нуклеотидним послідовностям генетичного матеріалу ВІЛ. Отримані копії ідентифікують за допомогою гібридизаційного аналізу. Чутливість дослідження якісної РНК ВІЛ за методом ПЛР приблизно така ж, як при виявленні провірусної ДНК: на першому тижні життя – 25–40 %, далі протягом перших 2–3 міс життя дитини підвищується до 90–100 % [125, 133, 223, 302, 384, 398, 464]. Обидва тести демонструють однакову специфічність. Комбіноване використання методик ПЛР виявлення провірусної ДНК і РНК



ВІЛ не вивчене, але деякі дослідники рекомендують підтверджувати позитивний результат РНК-теста ДНК-тестом [265].

Доведено недоцільність тестування крові з пуповини методом ПЛР через високу ймовірність її забруднення материнською кров'ю. Якщо перше дослідження крові дитини, народженої ВІЛ-позитивною жінкою, на наявність генетичного матеріалу ВІЛ за методом ПЛР через 48 год після народження позитивний, це свідчить про раннє (*in utero*) інфікування дитини. Негативний результат тесту на першому тижні життя, що змінюється на позитивний результат пізніше, свідчить про інфікування у пологах [95, 260].

У літературі є суперечливі дані про вплив АРВ-профілактики на чутливості тестування за допомогою ПЛР. Одні автори не виявили зниження чутливості дослідження при призначенні дитині ZDV протягом перших 6 тиж життя [115, 125, 221, 302, 464], інші показали, що застосування ВААРТ для запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини може впливати на чутливість діагностичних тестів і потребує вивчення [188].

Відомо, що діагноз ВІЛ-інфекції встановлюється на підставі двох позитивних результатів дослідження генетичного матеріалу ВІЛ. Виключити інфікування дитини ВІЛ можна на підставі двох чи більше негативних результатів у віці після 1 міс за умови відсутності грудного вигодовування [188]. Рекомендації щодо необхідності перевіряти ВІЛ-статус дитини, що був уточнений за допомогою дослідження генетичного матеріалу ВІЛ, зникненням або збереженням антитіл до ВІЛ у віці після 18 міс суперечливі [104, 450]. Доцільність остаточного уточнення ВІЛ-статусу дитини за допомогою ІФА у віці 18 міс і старше пояснюється можливістю хибнопозитивних і хибнонегативних результатів дослідження генетичного матеріалу ВІЛ. Проте у країнах, де тривалий час проводять дослідження за допомогою ПЛР, методику вважають надійною, але у сумнівних випадках рекомендують використовувати додаткові дослідження методом ПЛР, за можливості, іншими тест-системами. Хибнопозитивні результати дослідження провірусної ДНК і РНК ВІЛ за методом ПЛР можуть бути

зумовлені контамінацією (забрудненням) ВІЛ досліджуваного зразка крові. Наприклад, хибнопозитивну ПЛР можуть дати зразки крові з пуповини при її контамінації материнською ВІЛ-інфікованою кров'ю. Хибнонегативні результати дослідження за методом ПЛР частіше пов'язані з порушенням умов зберігання або транспортування зразків біологічного матеріалу [46]. Хибнонегативні результати можуть також бути зумовлені субтипом вірусу і нечутливістю до нього тест-систем, що використовуються у країні. Субтип вірусу В – найбільш чутливий для визначення провірусної ДНК, субтип С (циркулює в Африці, Індії) і субтип Е (циркулює у Південно-Східній Азії) – менш чутливі для визначення провірусної ДНК [464]. У немовлят з не-В субтипом описані хибнонегативні результати визначення провірусної ДНК. Тлумачення негативних результатів визначення провірусної ДНК у дітей, народжених жінками з ризиком мати не-В субтип ВІЛ, потребують обережності й урахування расових ознак та епідеміологічного ланцюга. Ці результати необхідно перевіряти новими тестами дослідження РНК ВІЛ (наприклад, the Amplicor HIV-1 monitor test 1.5, Nuclisens HIV-1 qt або Quantiplex HIV RNA 3.0 – bDNA assays) або серерологічними методами у віці після 18 міс [189, 175, 218, 467]. Дані про чутливість і специфічність російської тест-системи «Амплісенс ДНК ВИЧ-96» для діагностики ВІЛ-інфекції у дітей з перинатальним контактом із ВІЛ відсутні.

Враховуючи, що імуносупресія характерна для ВІЛ-інфекції, виявлення зниження рівня  $CD4^+$ -лімфоцитів тяжкого ступеня у дітей раннього віку, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, є діагностично значущим для уточнення ВІЛ-статусу і початку специфічного лікування [41, 435].

Аналіз джерел літератури показав, що не відомі дані про діагностичну ефективність тест-систем, що використовують в Україні для виявлення антитіл до ВІЛ і провірусної ДНК. Особливості циркулюючого у країні збудника, характер АРВ-профілактики, напруженість імунітету ВІЛ-інфікованих матерів можуть позначатися на чутливості та специфічності діагностичних тестів.

### 1.5. Стан здоров'я у ранньому віці дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками

Відомо, що розвиток ВІЛ-інфекції у дітей, які інфіковані перинатально, відрізняється від перебігу захворювання у дорослих. У 15–20 % дітей, інфікованих ВІЛ від матерів у економічно розвинутих країнах, клінічні прояви захворювання виникають і швидко прогресують на першому році життя, у 20 % дітей у 12-місячному віці виявляється тяжка імуносупресія [157, 184]. У цьому випадку смертельний результат унаслідок пов'язаних з імуносупресією захворювань може відбутися ще до лабораторного уточнення ВІЛ-статусу дитини [260, 410, 412]. У 80 % ВІЛ-інфікованих дітей хвороба прогресує повільно. У багатьох дітей з повільними темпами прогресування ВІЛ-інфекції симптоми розвинутих стадій захворювання (III і IV клінічні стадії за класифікацією ВООЗ, 2006) та імуносупресія не виявляються до шкільного або підліткового віку. У США з 80-х років минулого століття до 2001 р. 41 % ВІЛ-інфікованих дітей демонстрували розвинуту стадію хвороби у 3-річному віці, половина з них до цього періоду помирала [79]. За даними Європейського реєстру ВІЛ-інфікованих, близько 50 % дітей, яких інфіковано у перинатальний період, доживали до 9 років; у 25 % з них не було клінічних проявів ВІЛ-інфекції та імуносупресії [470].

Є дані, що у країнах Африки показники смертності на першому році життя значно вищі, ніж у економічно розвинутих країнах, 35 % ВІЛ-інфікованих дітей помирають у віці до 1 року [306]. Медіана виживання ВІЛ-інфікованих дітей в Уганді – 23 міс [88]. До 3-річного віку 89 % ВІЛ-інфікованих дітей помирають, медіана виживання після розвитку в них імунодефіциту – 10 міс [414]. Фактори, що визначають таку варіабельність перебігу захворювання у дітей, є об'єктом наукових досліджень. Для прогнозування перебігу ВІЛ-інфекції оцінюють стан здоров'я матерів, терміни інфікування (раннє – внутрішньоутробне, пізнє – у пологах, при

грудному вигодовуванні), вірусне навантаження, абсолютну та відносну кількість CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів [282].

Виявлено зв'язок між швидким прогресуванням захворювання у дитини і стадією ВІЛ-інфекції чи імуносупресії у матері під час вагітності. Майже у половини ВІЛ-інфікованих дітей, народжених матерями з імунодефіцитом, прогресування захворювання у термінальну стадію відбувалося на першому році життя [55, 470]. У дітей, народжених матерями без клінічних проявів ВІЛ-інфекції, цей показник дорівнював 19 %. У дітей, які зазнали перинатальної профілактики ZDV, показники смертності нижчі, ніж у дітей, матері яких отримували плацебо або не отримували ніякого лікування [126, 386].

Доведено, що антенатальне інфікування – це фактор ризику швидкого прогресування ВІЛ-інфекції, його діагностують майже у 40 % ВІЛ-інфікованих дітей. Виявлено, що при внутрішньоутробному інфікуванні вірусне навантаження у дітей вище, ніж при інфікуванні у пологах [135]. Подальші дослідження підтвердили, що вірусне навантаження у плазмі крові має велике значення для визначення ризику прогресування захворювання [95, 260, 378]. Прогноз захворювання також залежить від рівня CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів у крові дітей [280, 379].

У міру вивчення перебігу захворювання класифікація ВІЛ-інфекції у дітей вдосконалюється та змінюється. Остання класифікація ВООЗ (2006 р.) виділяє чотири клінічні стадії [450]. Клінічна стадія I – це відсутність симптомів захворювання і персистуюча генералізована лімфаденопатія. До клінічної стадії II включено гепато-, спленомегалію, папульозні ураження шкіри, себорейний дерматит, розповсюджену інфекцію, спричинену папіломавірусом людини, розповсюджений контагіозний моллюск, грибкові інфекції нігтів, рецидивні виразки порожнини рота, лінійну еритему ясен, ангулярний хейліт, збільшення привушних слинних залоз, оперізувальний лишай, рецидивні або хронічні інфекції респіраторного тракту, середній отит, синусит. До клінічної стадії III включено помірну неояснену гіпотрофію,

яка неадекватно відповідає на стандартну терапію; неояснену персистуючу діарею (14 днів і більше); неояснену персистуючу гарячку (інтермітуючу або постійну, яка триває більш ніж 1 міс); кандидоз ротоглотки (поза періодом новонародженості); оральну волосисту лейкоплакію; гострий некротизуючий виразковий гінгівіт/періодонтит; легеневий туберкульоз; тяжку рецидивну бактеріальну пневмонію; хронічні захворювання легень, асоційовані з ВІЛ-інфекцією, включаючи бронхоектази; лімфоїдний інтерстиційний пневмоніт; анемію ( $<80$  г/л), та/або нейтропенію ( $<1 \cdot 10^9$ /л) та/або тромбоцитопенію ( $<50 \cdot 10^9$ /л), які тривають більш ніж 1 міс. Клінічна стадія IV включає тяжке виснаження або тяжку гіпотрофію, яка не відповідає на стандартне лікування; пневмоцистну пневмонію; тяжкі рецидивні бактеріальні інфекції (емпієма, піоміозит, інфекції кісток і суглобів, менінгіт); хронічну інфекцію, спричинену вірусом простого герпесу; позалегеневий туберкульоз; саркому Капоші; кандидоз стравоходу; токсоплазмоз ЦНС (який виник поза періодом новонародженості); ВІЛ енцефалопатію; цитомегаловірусну інфекцію (у віці після 1 міс); позалегеневий криптококоз; дисеміновані мікози; криптоспоридіоз; ізоспороз; вісцеральні ураження, спричинені вірусом простого герпесу; лімфоми головного мозку або не-Ходжкінську і В-клітинну лімфоми; прогресуючу багатоголищеву лейкоенцефалопатію; ВІЛ-асоційовану кардіоміопатію або нефропатію.

Останніми роками відбулися істотні зміни в оцінці ступеня імуносупресії, що визначають на підставі оцінки відносного (у віці до 5 років) або абсолютного (у віці після 5 років) вмісту  $CD4^+$ -лімфоцитів у крові, визначеного за методом проточної цитометрії (ПЦ, табл. 1.1) [450]. До 2006 р. межі імуносупресії були однаковими в усі вікові періоди та відповідали показникам  $CD4^+$ -лімфоцитів у 36–59 міс за класифікацією 2006 р. Тяжка імуносупресія і високе вірусне навантаження у дітей раннього віку найважливіші фактори прогнозування несприятливого результату для життя [290, 237, 309, 412].

## Класифікація імуносупресії у дітей

Ступінь імуносупресії	Рівень CD4 <sup>+</sup> -лімфоцитів			
	< 12 міс (%)	12–35 міс (%)	36–59 міс (%)	≥ 5 років (клітин у 1 мкл)
Немає істотної імуносупресії	> 35	> 30	> 25	> 500
Легка імуносупресія	30–35	25–30	20–25	350–499
Середньотяжка імуносупресія	25–30	20–25	15–20	200–349
Тяжка імуносупресія	< 25	< 20	< 15	< 200 або < 15 %

Відомо, що клінічною особливістю ВІЛ-інфекції у дітей першого року життя є висока частота тяжких бактеріальних інфекцій. Їх клінічні прояви у ВІЛ-інфікованих дітей загалом схожі з такими у дітей без ВІЛ-інфекції, проте частіше захворювання перебігають тяжко з рецидивами і генералізацією процесу. Бактеріальна пневмонія – одне із захворювань, що найбільш часто трапляється у ВІЛ-інфікованих дітей раннього віку. Інші часті інфекційні захворювання – кишкові інфекції, гнійний отит, синусит, менінгіт, гнійне ураження шкіри на фоні atopічного дерматиту, бактеріальні ураження суглобів, кісток. У дітей після 2 міс основними збудниками бактеріальних інфекцій (у тому числі, бактеріемії) є *Streptococcus pneumoniae*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile* та ін. [69, 70, 71, 33, 216, 287, 354, 355, 414, 439, 440]. Частота гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) верхніх дихальних шляхів суттєво не відрізняється від частоти у неінфікованих дітей [216].

Доведено, що пневмоцистна пневмонія – найчастіша опортуністична інфекція у дітей на першому році життя. Захворювання викликається *Pneumocystis jiroveci* (попередня назва збудника *Pneumocystis carinii*). Пік захворюваності спостерігається у віці 3–6 міс. Летальність сягає 70 %. Тому усім дітям, народженим ВІЛ-інфікованими жінками, з 4–6-тижневого віку до виключення діагнозу ВІЛ-інфекції, або, у разі неможливості визначити ВІЛ-статус, до 1 року призначають первинну профілактику пневмоцистної пневмонії – 3 дні на тиждень дитині дають триметаприм/сульфаметоксазол (ТМП/СМК, син. бісептол, grosептол, дуо-септол, ко-тримоксазол, бактрим, ориприм, суметролім, септрин) у дозі 150/750 мг/м<sup>2</sup> або 5/25 мг/кг на добу [109, 150, 183, 195, 214, 216, 270, 434, 450, 468]. Первинна профілактика у країнах Африки також знижує захворюваність і смертність ВІЛ-інфікованих від діареї, малярії, зменшує частоту звернення за медичною допомогою на 46 % [61, 71, 72, 461, 466]. Позитивну дію ТМП/СМК пов'язують зі стабілізацією рівня CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів і вірусного навантаження у результаті відсутності їх коливань при перебігу гострих інфекцій [94, 102, 140, 200, 261, 285, 463]. Дослідження виявили добру толерантність до ТМП/СМК у дорослих і дітей [150,347].

Відомо, що прогностично несприятливими проявами ВІЛ-інфекції у дітей на першому році життя можуть бути синдром виснаження, порушення фізичного розвитку і зниження показників маси тіла, зросту, окружності голови [63, 64, 58, 73, 86, 160, 174, 211, 271, 292, 470]. Раннє інфікування (in utero) асоціюється з низькою масою тіла при народженні [247]. Фізичний розвиток ВІЛ-інфікованих дітей корелює з їх вірусним навантаженням і прогресуванням захворювання [241, 364]. Несприятливим проявом ВІЛ-інфекції у дітей на першому році життя є порушення нервово-психічного розвитку. Затримка когнітивного та моторного розвитку, що зумовлена ВІЛ-інфекцією, не залежить від інших соціально-біологічних факторів і є раннім проявом прогресування захворювання [78, 108, 174, 243, 244, 315, 365, 470].

Тяжка імуносупресія і високе вірусне навантаження у дітей раннього віку – найважливіші фактори прогнозування ВІЛ-енцефалопатії [244, 365].

Для ВІЛ-інфікованих дітей раннього віку характерні гематологічні порушення у вигляді анемії, лімфопенії, гранулоцитопенії, тромбоцитопенії, моноцитозу [381, 382, 409, 414, 470]. При швидкому прогресуванні ВІЛ-інфекції на першому році життя тяжку анемію діагностовано у 94 %, гематокрит менше 0,25 – у 91 %, лейкопенію – у 47 %, тромбоцитопенію – у 33 % дітей [151]. У ВІЛ-інфікованих дітей виявлено порушення рівню білків, їх фракцій (гіперальбумінемія), підвищення рівня IgG, зниження рівнів IgA і IgM [376]. В інших дослідженнях зареєстровано диспротеїнемію, підвищення рівнів IgG, IgA й IgM [222,377].

Встановлено, що серед дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, більше недоношених і дітей зі ЗВУР, ніж серед новонароджених ВІЛ-негативних жінок [191, 254, 229, 325, 406]. Новонароджені ВІЛ-інфікованих жінок-СІН мають нижчі показники гестаційного віку і маси тіла при народженні, ніж діти ВІЛ-інфікованих матерів не-СІН [191, 303]. Проте дані про наявність або відсутність відмінностей між антропометричними показниками новонароджених, яких потім було ідентифіковано ВІЛ-позитивними або ВІЛ-негативними, суперечливі [406, 410, 414]. Також суперечливі дані про захворюваність і смертність новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок суперечливі. На думку одних дослідників, неонатальна захворюваність і смертність дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, не відрізняється від відповідних показників у новонароджених ВІЛ-негативних жінок і корелює з масою тіла при народженні [358]. Згідно з іншими даними, у новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок вища частота недоношеності, низької маси тіла і ЗВУР, розповсюджене інфікування або перинатальний контакт з іншими збудниками групи TORCH-інфекцій. На думку авторів, ускладнення перебігу періоду новонародженості зумовлені зловживанням алкоголю, курінням тютюну, пізніми гестозами, цитомегаловірусною або герпесвірусною інфекцією у матерів [229, 298, 394].



У частки досліджень у країнах Африки і Азії виявлено підвищення показників захворюваності та смертності не інфікованих ВІЛ дітей ВІЛ-інфікованих матерів у перші місяці життя, на першому році життя та у ранньому віці порівняно з показниками у дітей відповідного віку ВІЛ-негативних матерів [88, 224, 254, 306]. Проте не всі дослідження це підтверджують [410]. Рівні показників захворюваності та смертності неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок варіюють у різних регіонах, але вони асоціюються з материнською смертністю, наявністю клінічних проявів ВІЛ-інфекції у матерів, рівнем CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів менш 200 клітин у 1 мкл і високим вірусним навантаженням у матерів, підлітковим віком матерів, недоношеністю і низькою масою тіла дітей при народженні. Найбільш розповсюджені захворювання і причини смерті неінфікованих дітей у постнеонатальному періоді – пневмонія, діарея і тяжкі білково-енергетичні порушення [70, 88, 180, 306, 359, 465].

Результати дослідження антропометричних показників і фізичного розвитку неінфікованих дітей у ранньому віці суперечливі. Деякі дослідження не виявили відмінностей між антропометричними показниками у неінфікованих дітей раннього віку та стандартами фізичного розвитку для відповідного віку [114, 305]. Інші дослідження вказують на зниження антропометричних показників і порушення фізичного розвитку у неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих матерів. Порушення білково-енергетичного балансу у не інфікованих ВІЛ дітей пов'язують із частими тяжкими інфекціями у ранньому віці [69, 68]. Порушення показників росту, маси тіла й окружності голови неінфікованих дітей також асоціюють з пренатальною експозицією наркотиків, курінням матерів і зловживанням алкоголем [113, 246, 330]. Пренатальна експозиція наркотичних речовин негативно позначається на рості та розвитку дітей незалежно від ВІЛ-статусу матерів [122]. Затримку росту у ранньому віці неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих матерів пов'язують з несприятливими соціальними факторами у

сім'ї [57]. Є дані, що для дітей ВІЛ-інфікованих жінок характерний передчасний *craniosynostosis* [144].

Дані про нервово-психічний розвиток неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих матерів також суперечливі. В одних дослідженнях не спостерігалось відхилень в оцінці моторних і когнітивних функцій, а також у доменах оцінки соціалізації [315, 388]. Інші дослідження виявили порушення нервово-психічного розвитку у неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок, але проблеми поведінки у цих дітей раннього віку, на думку авторів, зумовлені пренатальною експозицією наркотичних речовин і недостатністю уваги до дітей – доведених факторів негативного впливу [219, 269, 445]. Оцінка за шкалою адаптивної поведінки Вайнланда показує нижчі показники у дітей, які зазнали пренатальної дії ВААРТ, порівняно з дітьми без впливу АРВ-препаратів. Проте ці відмінності не суттєві та піддаються корекції [60]. У зв'язку з можливістю несприятливого впливу перинатальної експозиції АРВ-препаратів та інших факторів ризику необхідно моніторувати нервово-психічний розвиток неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих матерів [60, 78].

У 41 % неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок у ранньому віці виявлено анемію [382]. Суперечливі дані про причини, що викликають анемію у неінфікованих дітей з перинатальним контактом з ВІЛ. Одна з ймовірних причин анемії – це дефіцит заліза [382]. Згідно з іншими даними, розвиток анемії у неінфікованих дітей пов'язаний з пригніченням кровотворення внаслідок перинатальної дії ZDV [100, 330]. Проте анемію на першому році життя частіше діагностують у дітей з ВІЛ-інфекцією, ніж у неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих матерів [382, 383, 240]. У неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок у віці 1,5–3 міс виявлено транзиторну нейтрофільну гранулоцитопенію [409]. Згідно з іншими даними гематологічні зміни, у тому числі, нейтропенія, у неінфікованих дітей з перинатальним контактом з ВІЛ і АРВ-препаратами можуть реєструватися тривалий період часу, тому ці порушення необхідно моніторувати та

корегувати [100]. У 47 % неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок виявлено тромбоцитопенію нижче  $150 \cdot 10^9/\text{л}$  [362].

У неінфікованих новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок відзначаються зміни у клітинній ланці імунітету, зменшення співвідношення  $CD4^+/CD8^+$  – зниження відносної кількості  $CD4^+$ - щодо  $CD8^+$ -лімфоцитів, підвищення відносної кількості  $CD8^+$ -лімфоцитів [112, 234, 377, 471]. Ці відмінності між показниками у неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок і у немовлят ВІЛ-негативних матерів зникають у віці 1 року [152]. Знайдено підвищення експресії  $CD154^+$  у  $CD4^+$ - і  $CD8^+$ -лімфоцитах неінфікованих немовлят з експозицією АРВ-препаратів [360]. Гематологічно-імунологічні відмінності більше виражені у дітей чорної раси, ніж у європейських дітей, що, ймовірно, пов'язано з етіологією інфекцій, на які хворіють діти різного походження [98, 152]. Зниження  $CD4^+$ -лімфоцитів і загальної кількості лімфоцитів значніше виражене не тільки у представників чорної раси, але й у хлопчиків раннього віку [155, 300]. У не інфікованих ВІЛ дітей із пренатальною експозицією наркотичних речовин протягом 4 міс життя показники  $CD4^+$ -лімфоцитів нижчі, ніж у дітей матерів не-СІН [303].

Аналіз джерел літератури показав, що стан здоров'я новонароджених і неінфікованих дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, викликає науковий інтерес, але дані, що його характеризують обмежені та суперечливі.

1.6. Біоетичні норми та права людини в контексті перинатальної передачі ВІЛ і медичного спостереження за дітьми, народженими ВІЛ-інфікованими жінками

Загальна декларація прав людини, що прийнята на III сесії Генеральної Асамблеї ООН 10 грудня 1948 р., проголосила рівність людей у своїй гідності та правах, право на життя, свободу і на особисту недоторканність, захист від дискримінації та довільного втручання в особисте життя, а також право на медичний догляд і соціальне обслуговування у разі хвороби або

інвалідності. У ст. 25 підкреслюється, що материнство і дитинство дають право на особливе піклування і допомогу [12]. У ст. 3 Конституції України проголошується, що людина, її життя і здоров'я, честь і гідність, недоторканність і безпека визнаються найвищою соціальною цінністю [22].

Розробка і прийняття «Загальної декларації про біоетику і права людини» забезпечують універсальний комплекс принципів, спрямованих на визначення етичних норм щодо медицини, науки та життя і пов'язаних з ними сучасних технологій з урахуванням правових аспектів. Визначено низку принципів, яких необхідно дотримуватися: повага людської гідності; розуміння, що є благо, а що є шкода; автономія особи; необхідність отримання інформованої згоди на будь-яке втручання; недоторканність приватного життя, конфіденційність; рівність і справедливість; неприпустимість дискримінації, повага культурної різноманітності та плюралізм; соціальна відповідальність; захист майбутніх поколінь [40].

У квітні 1988 р. ВООЗ провела в м. Осло Міжнародну консультацію з питань медичного законодавства і етики у галузі ВІЛ-інфекції/СНІДу. У травні 1988 р. Всесвітня асамблея охорони здоров'я ухвалила резолюцію WHA41.24 «Уникання несправедливості у відношенні осіб, інфікованих ВІЛ і хворих на СНІД», у якій наголошується підкреслю, що вшановлення прав людини є життєво важливим для успіху програм запобігання СНІДу, а також закликає уникати несправедливості при наданні різноманітних послуг. У своїх резолюціях № 45/187 від 21 грудня 1990 р. і № 46/203 від 20 грудня 1991 р. Генеральна Асамблея ООН підкреслила необхідність боротьби з дискримінацією і повагою прав людини та визнала, що дискримінаційні заходи ведуть до того, що епідемія ВІЛ-інфекції/СНІДу не припиняється, а йде у підпілля, де з нею значно складніше боротися. Протягом 1990–1993 рр. Підкомісія ООН з питань запобігання дискримінації та захисту меншин подала низку доповідей, у яких наголошується необхідність освітніх програм для створення клімату поваги прав людини та викорінювання стигматизації (від грецьк. stigma – укол, клеймо, пляма) і дискримінаційної практики щодо

ЛЖВ. Стигма у зв'язку з ВІЛ-інфекцією/СНІДом залишається однією з серйозних перешкод, що не дозволяє ЛЖВ реалізувати свої права людини. Стигматизація – багатогранний процес знецінення людської особи, що підсилює негативні наслідки епідемії. Стигма лежить в основі дискримінаційних дій, внаслідок яких ЛЖВ не можуть отримати необхідні послуги. Дискримінація – це дія, що порушує права людини. У зв'язку з цим Підкомісія ООН з питань запобігання дискримінації та захисту меншин наголошує на значущості консультування як важливої форми допомоги, що дає можливість людині зберегти право на здоров'я. Консультування людей про шляхи інфікування ВІЛ і засоби запобігання – ефективна складова протидії епідемії. У доповідях особливо підкреслюється уразливе положення жінок і дітей в умовах розповсюдження ВІЛ. З 1989 р. Підкомісія ООН з питань запобігання дискримінації та захисту меншин на своїх щорічних сесіях ухвалює резолюції з питань боротьби з дискримінацією щодо ЛЖВ і хворих на СНІД [154].

З 1990 р. Комісія з прав людини ООН на своїх щорічних сесіях також ухвалює численні резолюції з питань прав людини і ВІЛ-інфекції/СНІДу, в яких підтверджує, що дискримінація на підставі позитивного ВІЛ-статусу згідно з чинними міжнародними стандартами в галузі прав людини заборонена [14].

Програма розвитку Організації Об'єднаних Націй (ПРООН) у травні 1993 р. в м. Себу (Філіппіни) і в червні 1994 р. в м. Дакарі (Сенегал) провела міжнаціональні консультації з питань етики та прав людини в контексті епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу. В ході цих консультацій на підставі консенсусу були прийняті документи, що підтверджують прихильність принципу добровільності, етиці та захисту прав ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД людей. Згідно з «Заявою надії» (м. Себу, 1993 р.) та Дакарською декларацією (1994 р.), захист прав людини є важливою частиною ефективної протидії епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу на особистому, національному та глобальному рівнях. Наслідки ВІЛ-інфекції/СНІДу найбільш тяжкі в тих випадках, коли

права людини найменше захищені та, навпаки, захист основних прав людини допомагає знизити уразливість людей до ВІЛ і підтримує їх у боротьбі з наслідками епідемії. Стратегії роботи органів охорони здоров'я і захист прав людини взаємно підсилюють один одного. Їх об'єднання дає максимальний ефект у зниженні передачі ВІЛ і поліпшенні якості життя ЛЖВ [13, 18].

На П'ятдесят восьмій сесії Комісії ООН з прав людини у квітні 2002 р. була прийнята «Резолюція з прав людини про доступ до терапії в контексті пандемії ВІЛ-інфекції/СНІДу» [42]. У «Політичній декларації щодо ВІЛ-інфекції/СНІДу», яку було прийнято на Шістдесятій сесії Генеральної Асамблеї ООН у червні 2006 р., ще раз наголошується, що профілактика, всебічний догляд і підтримка, у тому числі, лікування і доступ до АРВ-терапії, для ВІЛ-інфікованих і осіб, залучених в епідемію ВІЛ-інфекції/СНІДу, є невід'ємними елементами ефективних заходів і повинні бути включені в комплексний підхід щодо боротьби з пандемією [51]. На цій сесії також відзначалося, що триває процес фемінізації епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу, тобто серед ВІЛ-інфікованих осіб неухильно збільшується кількість жінок. Залучення до епідемії жінок репродуктивного віку породжує цілу низку проблем, одна з основних – це передача ВІЛ від матері до дитини.

Є дані, що проблема репродуктивних прав для ВІЛ-інфікованих жінок стоїть дуже гостро. Типові порушення прав ВІЛ-інфікованої жінки – це її примушення перервати вагітність, обмеження в інформації та послугах [45]. Як наголошувалося в Пекінській декларації «Гендерне питання: жінки і здоров'я» 1995 р. і Платформі дій, п. 95., «[Репродуктивні права] ґрунтуються на визнанні основного права всіх подружніх пар і окремих осіб вільно ухвалювати відповідальне рішення щодо кількості своїх дітей, інтервалів між їх народженням і часу їх народження і володіти для цього необхідною інформацією та засобами і права на досягнення максимально високого рівня сексуального і репродуктивного здоров'я. Це також включає їх право приймати рішення відносно відтворення потомства без будь-якою дискримінації, примушення і насильства, про що йдеться в документах з прав

людини» [9]. ВІЛ-інфіковані жінки володіють усіма правами, як і не інфіковані ВІЛ.

Біоетичні проблеми запобігання інфікуванню дітей ВІЛ привертають увагу широких мас суспільства та громадських організацій, але наукові дослідження з цього приводу – обмежені. Розглядаються питання відсутності доступу до програм профілактики, конфіденційність при наданні допомоги, отримання згоди на тестування та лікування, проведення і дизайн клінічних випробувань АРВ-препаратів, етичність призначення різних доз АРВ-препаратів, використання плацебо, доля і подальше життя неінфікованих дітей, які можуть осиротіти у зв'язку з відсутністю подальшого лікування ВІЛ-інфікованих батьків [2, 107, 134, 170, 196, 321, 335, 472].

У контексті епідемії ВІЛ-інфекції забезпечення програм профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини – це обов'язок держави та суспільства перед дитиною. Це положення базується на Конвенції про права дитини – першому у світовій історії всеосяжному документі, що стосується прав дітей. Конвенція про права дитини була прийнята Генеральною Асамблеєю ООН 20 листопада 1989 р., ратифікована Постановою Верховної Ради України № 789-12 від 27 лютого 1991 р. У ст. 2 наголошується, що держави поважають і забезпечують всі права дитини, у тому числі, незалежно від стану здоров'я і народження. Кожна дитина має невід'ємне право на життя. Держави забезпечують у максимально можливому ступені виживання та здоровий розвиток [21].

Важливою етичною проблемою є право ВІЛ-інфікованої жінки на автономію у виборі виду вигодовування дитини. Дилема вибору зумовлена можливістю передачі ВІЛ дитині при грудному вигодовуванні та небезпекою штучного вигодовування за умови відсутності забезпечення якісними заміниками грудного молока, безпечною водою, засобами для приготування суміші та годування дитини. Питання вигодовування дитини також розглядається з точки зору прийнятності штучного вигодовування для жінки та її оточення. У багатьох дослідженнях показано важливу роль

консультування з питань вигодовування дитини ВІЛ-інфікованою жінкою як засобу допомоги та підтримки, що дає можливість захистити права дитини та жінки [336, 337].

Розглядаються проблеми обмеження права дитини на лікування і збереження життя у зв'язку з народженням дітей ВІЛ-інфікованими жінками та неможливістю раннього уточнення ВІЛ-статусу дитини. Етичні проблеми виникають при наданні допомоги дітям з тяжким перебігом пневмоцистної пневмонії у країнах з обмеженими ресурсами, де недостатня кількість апаратів для штучної вентиляції легень; тривале «блокування» такими пацієнтами медичної апаратури обмежує допомогу іншим дітям [209].

Процес медичного ведення дітей ВІЛ-інфікованих жінок також можна оцінювати з точки зору дотримання біоетичного принципу – не завдання шкоди дитині. Відмова батьків від профілактичних заходів (наприклад, від штучного вигодовування за наявності сумішей, від первинної профілактики пневмоцистної пневмонії ТМП/СМК за наявності препарату), обстеження або лікування – це порушення прав дитини. Згідно з Конвенцією про права дитини, батьки несуть основну відповідальність за забезпечення умов життя, необхідних для фізичного, розумового, духовного, морального і соціального розвитку [21]. Нехтування батьківськими обов'язками та жорстоке поводження з дітьми – одні з найбільш згубних проявів сімейного насильства. У «Заяві [Всесвітньої медичної асамблеї] про нехтування батьківськими обов'язками та жорстоке поводження з дітьми» (м. Марбела, Іспанія, 1992 р.) поняття жорстокого поводження з дітьми включає фізичну, сексуальну або емоційну жорстокість, а нехтування батьківськими обов'язками – це нездатність батьків або інших людей, що несуть згідно із законом відповідальність за дитину, забезпечити задоволення її потреб і адекватний догляд за нею [1, 2, 19].

Відповідно до чинного законодавства України, батьки ВІЛ-інфікованої дитини та особи, які їх замінюють, мають низку прав, проте де-факто не усі ці права можна реалізувати [10, 11].



Недостатня інформованість ВІЛ-інфікованих людей, їх близького оточення стає передумовою невикористання усіх можливостей медичної допомоги і сучасних досягнень для народження і подальшого росту здорової дитини. Право на отримання інформації є обов'язковою умовою для забезпечення ефективної профілактики та лікування ВІЛ-інфекції. Проведені в Україні та Росії дослідження виявили недостатню інформованість щодо питань запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини, медичного ведення дітей ВІЛ-інфікованих матерів, що позначається на рівні допомоги цій категорії пацієнтів [15, 45].

Як вже вказувалося раніше, консультування – це важлива форма допомоги, у тому числі медичної. Консультування неінфікованих людей допомагає їм уникнути інфікування ВІЛ. Консультування ВІЛ-інфікованих осіб сприяє зниженню розповсюдження ВІЛ, спрямоване на покращення їх психологічного стану та здоров'я. «Консультувати» – це більш складний і багатогранний процес, ніж «радити», «навчати» або «надавати інформацію», хоча всі ці дії можуть бути частиною консультування. Це надання допомоги шляхом спілкування. В процесі консультування необхідно: вислухати людину; надати варіанти вибору (рішення) і допомогти їх зрозуміти; допомогти ухвалити рішення, як вчинити, і виробити упевненість і бажання втілити свій вибір у життя [356].

Аналіз джерел літератури продемонстрував, що ключовим моментом для розв'язання проблеми запобігання інфікуванню ВІЛ дитини від матері є добровільне (для пацієнтів) тестування з обов'язковим (для виконання медичними працівниками) до- і післятестового консультування [29]. Важливо консультувати ВІЛ-інфіковану жінку з питань репродуктивного вибору, програм попередження передачі ВІЛ, вигодовування дитини, порядку її обстеження і медичного спостереження [104, 105, 204, 453, 458, 459].

За рекомендаціями ВООЗ при проведенні консультування, у тому числі, з питань ВІЛ-інфекції, слід використовувати навички, що значно підвищують його ефективність: «слухати та пізнавати» (застосовувати корисне

невербальне спілкування; ставити відкриті запитання; реагувати і жестикулювати, виражаючи тим самим інтерес; віддзеркалювати слова матері; співпереживати і показувати, що зрозумілі відчуття консультованих; уникати вживання оцінюючих слів) і «формування впевненості та надання підтримки» (приймати те, що думає і відчуває консультований; розпізнавати і схвалювати все, що консультовані та їх дитина роблять правильно; надавати практичну допомогу; висловлювати доречну інформацію; говорити звичною мовою; робити пропозиції, а не віддавати команди, допомагати в запам'ятовуванні найважливішої інформації; перевіряти розуміння батьками чи опікунами наданої їм інформації) [23, 204].

Аналіз джерел літератури показав, що епідемія ВІЛ-інфекції викликає низку біоетичних проблем, що асоціюється з порушенням прав дитини, створює перешкоди для надання ефективної медичної допомоги.

Отже, Україна залишається найбільш ураженою епідемією ВІЛ-інфекції країною Європи. Особливістю ситуації у нашій країні є виникнення епідемії і розповсюдження ВІЛ-інфекції серед осіб, що вживають ін'єкційні наркотичні речовини. Фемінізація епідемії призводить до збільшення кількості дітей, які зазнали перинатальної дії ВІЛ, часто у поєднанні з негативним впливом наркотиків.

Аналіз джерел літератури виявив, що рівень перинатальної передачі ВІЛ залежить від багатьох факторів, які повністю ще не вивчені, насамперед, у поєднанні між собою і з урахуванням особливостей соціальних і медичних проблем у ВІЛ-інфікованих жінок у нашій країні.

Проведені дослідження продемонстрували, що стан здоров'я новонароджених і неінфікованих дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, має суттєві відмінності, проте данні, про розвиток, захворюваність та смертність цієї категорії дітей обмежені та суперечливі. Досі не вивчено поєднаний вплив перинатальної експозиції ВІЛ і наркотичних речовин на їх зростання та розвиток дітей. У літературі не має рекомендацій щодо порядку

медичного ведення новонароджених і неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок.

Аналіз джерел літератури показав, що не відомі дані про діагностичну ефективність тест-систем, що використовують в Україні для уточнення ВІЛ-статусу у дітей. Чутливість, специфічність і діагностична ефективність тест-систем для проведення ІФА та визначення провірусної ДНК методом ПЛР, що використовуються в Україні, потребують вивчення та розробки раціонального діагностичного алгоритму, який відповідатиме можливостям країни.

Проведені дослідження довели, що застосування профілактичних заходів має велике позитивне значення – зменшення кількості ВІЛ-інфікованих дітей, але не має даних про ефективність модифікованих схем АРВ-профілактики, що призначаються у нашій країні. Доведено можливість виникнення несприятливих наслідків заходів АРВ-профілактики для здоров'я дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, встановлено необхідність їх вивчення, але не встановлено показники, що необхідно моніторувати для контролю їх безпеки та не має даних про безпеку гемостатичного варіанта кесаревого розтину.

Доведено, що епідемія ВІЛ-інфекції породжує цілу низку біоетичних проблем, захист прав людини є важливою частиною ефективної протидії епідемії ВІЛ-інфекції. Проте не виявлено перелік найчастіших проблем та випадків порушення прав дитини у контексті попередження передачі ВІЛ дитині та його медичного ведення. Доцільно визначити проблеми, що виникають при медичному веденні ВІЛ-інфікованих матерів та їх дітей, вивчити становлення до цих проблем різних категорій популяції та запропонувати шляхи їх уникнення чи розв'язання.

Все вищевикладене свідчить про актуальність обраного напрямку дослідження. Проведення цих досліджень в умовах обмежених економічних ресурсів у нашій країні важливе, як у науковому, так і в практичному аспекті для зниження захворюваності та смертності дітей першого року життя.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Методологічні підходи до перевірки наукової гіпотези та для пошуку доказів

Для перевірки наукової гіпотези про наявність відмінностей у стані здоров'я дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, у порівнянні з дітьми ВІЛ-негативних матерів, а також залежно від ВІЛ-статусу (інфіковані чи не інфіковані ВІЛ), перинатальної дії наркотичних речовин (матері – СІН чи не-СІН), або профілактичних втручань проведено дослідження, яке можна класифікувати:

- виходячи з тимчасових параметрів – динамічне (подовжене) і одномоментне (поперечне);
- за наявності або відсутності втручання – пасивне;
- за співвідношенням часу збирання даних і формування вибірок:
  - проспективне дослідження стану здоров'я новонароджених і дітей раннього віку, народжених ВІЛ-інфікованими жінками (когортне, групи порівняння, випадок – контроль);
  - ретроспективне дослідження факторів ризику, що впливають на передачу ВІЛ дітям від матерів і стан здоров'я неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок (групи порівняння);
  - ретроспективне когортне дослідження причин смерті дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками;
  - ретроспективне когортне дослідження ефективності та безпеки методів профілактики перинатальної передачі ВІЛ і профілактики пневмоцистної пневмонії для дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками (групи порівняння).

Для пошуку доказів діагностичної ефективності та значущості клінічних симптомів і результатів лабораторних методів для уточнення ВІЛ-статусу

дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, проведено ретроспективне одномоментне (поперечне) дослідження (групи порівняння – ВІЛ-інфіковані та не інфіковані ВІЛ діти).

Для виявлення біотичних проблем, що виникають під час медичного ведення ВІЛ-інфікованих жінок та їх дітей, проведено проспективне динамічне (реєстрація випадків порушень) і одномоментне (поперечне) дослідження (опитування респондентів); для перевірки наукової гіпотези про наявність відмінностей у ставленні до цих проблем різних верст населення проведено одномоментне (поперечне) дослідження – анкетування медичних спеціалістів, соціальних працівників, ВІЛ-інфікованих людей, не інфікованих ВІЛ людей без медичної та соціальної освіти.

## 2.2. Порядок збирання даних і розподіл досліджуваних дітей на групи

Для досягнення мети та розв'язання завдань у дослідження було включено 606 дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, які перебували на обліку в Одеському обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом з діагнозом «Дитина з перинатальним контактом із ВІЛ», що відповідає рубрикам Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10): особа, у якої є контакт із хворим і можливість зараження ВІЛ (Z20.6), або особа, у якої при лабораторному дослідженні виявлено антитіла до ВІЛ чи ВІЛ (R75).

До когорти дослідження діти були зараховані методом випадкової вибірки. На підставі уточнення ВІЛ-статусу за результатами дослідження антитіл до ВІЛ у сироватці крові дітей методом ІФА з підтвердженням позитивних результатів ІБ у віці після 18 міс було виділено групи (рис. 2.1):

- група 1 – 334 не інфікованих ВІЛ дитини (хлопчики/дівчатка – 1/0,89) 2000–2004 рр. народження, які увійшли в когорту проспективного дослідження, а також 120 неінфікованих дітей 1996–1999 рр. народження, чії дані оцінювалися ретроспективно;

- група 2 – 115 ВІЛ-інфікованих дітей (хлопчики/дівчатка – 1/0,87) 2000–2004 рр. народження, які увійшли в когорту проспективного дослідження;
- група 3 – 33 померлих до 1 року і 4 померлих після 1 року дітей з неуточненим ВІЛ-статусом (хлопчики/дівчатка – 1/0,37) 2000–2004 рр. народження;
- контрольна група (КГ) – 100 дітей (хлопчики/дівчатка – 1/0,94), народжених не інфікованими ВІЛ жінками у 2000–2004 рр., вибраних методом випадкової вибірки у дитячих поліклініках м. Одеси.

Критерієм включення дітей у когорту проспективного дослідження стану здоров'я було те, що вони народжені ВІЛ-інфікованими жінками у 2000–2004 рр.; критерієм виключення з когорти проспективного дослідження була відсутність у живих дітей результатів досліджень, що дозволили б остаточно встановити ВІЛ-статус.

Для дослідження факторів ризику перинатальної передачі ВІЛ, ефективності та безпеки методів перинатальної профілактики трансмісії ВІЛ від матери до дитини, аналізу діагностичної цінності клінічних і лабораторних показників порівнювалися дані дітей із остаточно уточненим ВІЛ-статусом, народжених ВІЛ-інфікованими жінками у 2000–2004 рр. (групи 1 і 2). Порівнювали дані про стан здоров'я ВІЛ-інфікованих жінок, їх соціальний статус, шкідливі звички, перебіг ВІЛ-інфекції, наявність опортуністичних інфекцій чи ППШ або інфекцій, що передаються через кров, акушерсько-гінекологічний анамнез, перебіг даної вагітності та пологів, дані про проведення профілактики перинатальної передачі ВІЛ, гестаційну зрілість новонароджених, антропометричні показники, перебіг у дітей періоду новонародженості. Оцінку факторів перинатального ризику, що впливають на стан здоров'я не інфікованих ВІЛ дітей, здійснювали шляхом порівняння даних про стан здоров'я матерів дітей групи 1 і КГ, відомості про їх соціальний статус, шкідливі звички, наявність інфекцій, акушерсько-гінекологічний анамнез, перебіг даної вагітності та пологів.

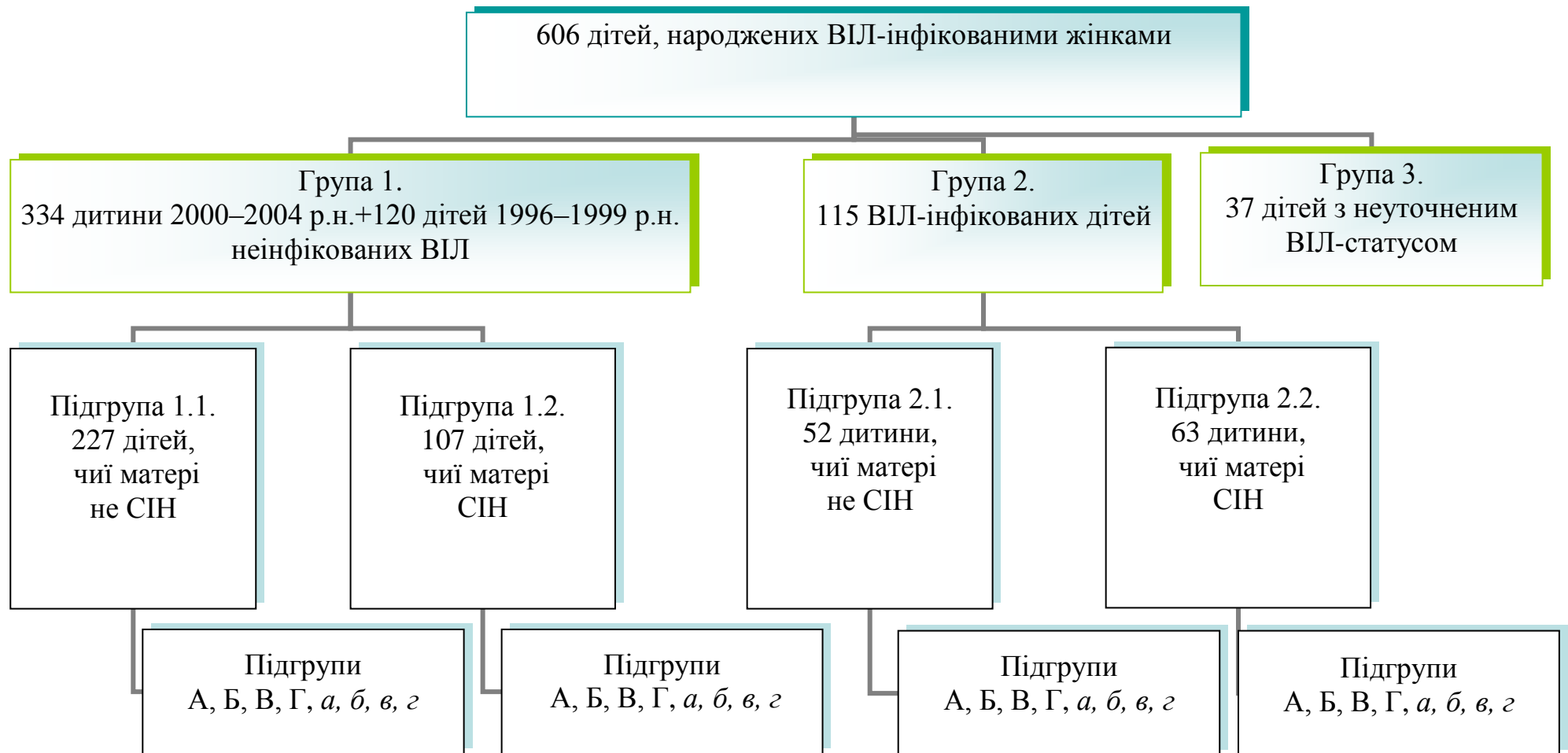


Рис. 2.1. Розподіл досліджуваних дітей на групи та підгрупи

Для вивчення термінів зникнення материнських антитіл до ВІЛ в сироватці крові проведено ретроспективне одномоментне дослідження результатів тестування методом ІФА у когорті не інфікованих ВІЛ дітей ВІЛ-інфікованих матерів. Матеріалом для цього послужили дані обстеження 314 не інфікованих ВІЛ дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками в 1996–2004 рр. Усі діти з народження знаходилися на штучному вигодовуванні, що виключало ймовірність зараження при грудному вигодовуванні. Критерієм включення у когорту для даної частини дослідження була наявність у дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою, двох негативних результатів тестування на антитіла до ВІЛ методом ІФА у віці до 18 міс чи одного негативного результату тестування на антитіла до ВІЛ методом ІФА у віці 18–27 місяців. Критерієм виключення з когорти дослідження була наявність у дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою, позитивного результату тестування на антитіла до ВІЛ методом ІФА у віці 18–27 міс.

Дослідження діагностичної цінності клінічних симптомів і лабораторних методів для уточнення ВІЛ-статусу включало порівняння даних не інфікованих ВІЛ дітей та дітей з ВІЛ-інфекцією, народжених ВІЛ-інфікованими жінками у 2000–2004 рр. (групи 1 і 2). У даному дослідженні вивчали дані об'єктивного обстеження, фізичний та нервово-психічний розвиток, перенесені захворювання, ступінь імуносупресії, результати загальноклінічних лабораторних досліджень, а також виявлення у крові дитини провірусної ДНК методом ПЛР у різні вікові періоди.

До ретроспективного аналізу причин смертності дітей з перинатальною експозицією ВІЛ у когорті дослідження було включено всіх дітей 2000–2004 рр. народження, що знаходилися на обліку в Одеському обласному центрі профілактики і боротьби зі СНІДом з діагнозом «Дитина з перинатальним контактом з ВІЛ» (шифри за МКБ-Х Z20.6, R75) і померлі протягом першого року життя, як від захворювань, викликаних ВІЛ (шифри по МКБ-Х B20–B24), так і від інших хвороб. Була проведена експертна



оцінка 51 випадку смерті дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, як з уточненим ВІЛ-статусом (діти з груп 1 і 2), так і з не уточненим ВІЛ-статусом (група 3). Підставою для аналізу послужила медична документація кожного випадку смерті, яка включала карту диспансерного спостереження дитини центру профілактики і боротьби зі СНІДом і протокол патолого-анатомічного дослідження. Джерелом додаткової інформації була амбулаторна карта розвитку дитини, індивідуальна карта вагітної, історія пологів, історія розвитку новонародженого, медична карта стаціонарного хворого, протокол засідання летальної комісії. Аналізувалися дані про лабораторне підтвердження ВІЛ-статусу дитини (ВІЛ-інфікований, не інфікований ВІЛ, не уточнений ВІЛ-статус), клінічний та патологоанатомічний діагнози, вік смерті дитини. При проведенні аналізу для порівняння показників враховувалися дані Одеського обласного інформаційно-аналітичного центру «Показники здоров'я населення і діяльності установ охорони здоров'я Одеської області» за 2000–2006 рр. Для оцінки ефективності запропонованих алгоритмів та підходів до медичного спостереження за дітьми ВІЛ-інфікованих жінок отримані дані порівнювалися з даними Одеського обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом про дітей ВІЛ-інфікованих жінок 2005 – 2006 рр. народження.

Проспективне дослідження стану здоров'я 334 неінфікованих дітей групи 1 і 115 ВІЛ-інфікованих дітей групи 2 здійснювалося протягом перших 18–24 міс життя дитини до остаточного визначення ВІЛ-статусу на підставі виявлення антитіл до ВІЛ у сироватці крові. Під час спостереження у дітей вивчали анамнез, особливу увагу звертали на дані їх об'єктивного обстеження, на показники їх фізичного та нервово психічного розвитку; досліджували захворюваність, виконання призначень щодо профілактики пневмоцистної пневмонії, дотримання графіка щеплень. Спеціальному аналізу підлягали результати загального аналізу крові, рівень трансаміназ, загальноклінічні, біохімічні показники, дослідження показників імунітету, мікробіоценозу шкіри новонароджених.

Враховуючи розповсюдженість у когорті дослідження дітей матерів-СІН, а також значущість негативного впливу пренатальної експозиції наркотичних речовин на стан здоров'я дітей у групах проспективного дослідження (1 і 2), було виділено підгрупи: 1.1 і 2.1 – діти матерів, які не вживали наркотичних речовин, і 1.2 і 2.2 – діти жінок-СІН. Виділення таких підгруп дозволило оцінити стан здоров'я дітей когорти дослідження з урахуванням негативного впливу пренатальної експозиції наркотичних речовин.

Ефективність і безпеку методів профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини оцінювали методом порівняння показників перинатальної трансмісії ВІЛ (відсоток ВІЛ-інфікованих дітей) у підгрупах з урахуванням пренатальної експозиції наркотичних речовин (1.1, 2.1, 1.2 і 2.2). Для оцінки окремих схем АРВ-профілактики кожен з 4 підгруп було розділено ще на 4 підгрупи залежно від повноти профілактичної схеми:

- підгрупа А: триетапна АРВ-профілактика – жінці під час вагітності застосовували ZDV у дозі по 300 мг двічі на добу з 34–36-го тижня вагітності до пологів; жінці у пологах – ZDV у дозі по 300 мг кожні 3 год до народження дитини і NVP у дозі 200 мг одноразово у початковому періоді пологів; новонародженому – ZDV у вигляді сиропу в дозі 4 мг/кг двічі на добу протягом перших 7 днів життя і/або NVP у вигляді сиропу в дозі 2 мг/кг одноразові на третю добу життя;

- підгрупа Б: двоетапна АРВ-профілактика – жінці у пологах – NVP у дозі 200 мг одноразово у початковому періоді пологів; новонародженому – ZDV у вигляді сиропу в дозі 4 мг/кг двічі на добу протягом перших 7 днів життя і/або NVP у вигляді сиропу в дозі 2 мг/кг одноразово на третю добу життя;

- підгрупа В: одноетапна АРВ-профілактика – новонародженому – NVP у вигляді сиропу в дозі 2 мг/кг двічі (відразу після народження і на третю добу життя) або такий же прийом NVP у поєднанні з ZDV у вигляді сиропу в дозі 4 мг/кг двічі на добу протягом перших 7 днів;

- підгрупа Г: відсутність АРВ-профілактики (природний рівень трансмісії).

Аналіз ефективності та безпеки виду пологів вивчали у підгрупах: *а* – розродження за допомогою планової операції кесаревого розтину; *б* – пологі через природні шляхи.

Аналіз ефективності та безпеки первинної профілактики пневмоцистної пневмонії вивчали у підгрупах: *в* – діти приймали ТМП/СМК; *г* – діти не приймали ТМП/СМК.

Для оцінки безпеки профілактичних втручань порівнювали стан фізичного і нервово-психічного розвитку дітей, дані об'єктивного обстеження, результати дослідження загального аналізу крові у різні вікові періоди, рівні трансаміназ, лактату, перекисного окислення ліпідів (за рівнем малонового діальдегіду – МДА) у крові у відповідних підгрупах (з наявністю та відсутністю профілактичних втручань).

Для збирання і нагромадження даних при проведенні ретроспективних та проспективного досліджень було розроблено «Карту обліку та ведення дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою» (Додаток А).

Карта складається з двох частин – карта обліку та карта ведення. Перша частина містить відомості про дитину, на чиєму піклуванні та де вона знаходиться, її розгорнутий клінічний діагноз, дані про перебіг неонатального періоду, характер вигодовування. Відомості про матір включають інформацію про її соціальний статус, шкідливі звички, стан здоров'я, перебіг ВІЛ-інфекції, наявність опортуністичних інфекцій або ПСШ чи інфекцій, що передаються через кров, акушерсько-гінекологічний анамнез, перебіг даної вагітності та пологів, проведення профілактики перинатальної передачі ВІЛ.

Карта ведення містить динамічну інформацію про стан дитини, зміни об'єктивного статусу, перенесені захворювання, результати лабораторних досліджень, у тому числі, діагностичні тести для уточнення ВІЛ-статусу (ІФА, ІБ, виявлення провірусної ДНК методом ПЛР), відомості про

вакцинацію, проведення профілактики пневмоцистної пневмонії, АРВ-терапію. Результати вимірювань маси та довжини тіла, обводу голови дитини вносили у центильну карту. Дані, отримані при вивченні медичної документації (історія пологів, карта розвитку новонародженого, карта диспансерного обліку дитини з перинатальним контактом із ВІЛ, амбулаторна карта розвитку дитини, медична карта стаціонарного хворого), а також результати обстеження дитини протягом проспективного дослідження вносилися до карти.

Для виявлення біоетичних проблем і дотримання прав людини при обстеженні вагітних жінок, хворих на ВІЛ, при призначенні ВІЛ-інфікованим вагітним АРВ-профілактики, виборі виду вигодовування і уточненні ВІЛ-статусу дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, опитували лікарів, що здійснюють медичне спостереження ВІЛ-інфікованих жінок та їх дітей, а також ВІЛ-інфіковані матері. Респонденти висловлювали свою думку про найчастіші питання, які хвилюють їх, біоетичні проблеми та порушення прав людини, що виникають на різних етапах медичного ведення цієї категорії людей. Для оцінки ставлення різних верст населення до біоетичних проблем, що найчастіше виникають, була розроблена анкета, що включала 12 запитань. Проведено анкетування 67 осіб: 15 лікарів-педіатрів (група респондентів 1); 18 медичних сестер дитячої лікарні (група респондентів 2); 16 ЛЖВ (група респондентів 3); 18 не інфікованих ВІЛ людей без медичної освіти (популяція – група респондентів 4). Респонденти висловлювали згоду або незгоду з твердженнями.

Оцінку інформованості медичних працівників (лікарів і медичних сестер) і залученого у догляд і виховання дітей ВІЛ-інфікованих матерів немедичного персоналу (вихователів), соціальних працівників НДО з питань уточнення ВІЛ-статусу, вигодовування дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, принципів і навичок консультування з даної проблеми проведено під час анкетування. Розроблено анкету з 19 питань для оцінки рівня знань медичних спеціалістів, соціальних працівників, немедичного персоналу,

залученого у догляд і виховання дітей ВІЛ-інфікованих матерів. У медичних закладах Одеської області проведено анкетування: 50 медичних працівників (32 лікарів та 18 медичних сестер – група респондентів 1); 60 осіб без медичної освіти, які залучено у догляд та виховання дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками – 30 співробітників будинків дитини (група респондентів 2) і 30 соціальних працівників НДО (група респондентів 3). З метою оцінки рівня обізнаності цільових груп із уявленнями про уточнення ВІЛ-статусу дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою, принципи консультування при тестуванні на ВІЛ, навички консультування було підраховано індекс вірних і помилкових відповідей.

### 2.3. Загальноклінічні та спеціальні клінічні методи дослідження

Збирання даних про кожну дитину включало вивчення сімейного анамнезу, інформацію про соціальний статус матері, наявність у неї шкідливих звичок, дані про особливість стану її здоров'я, перебіг ВІЛ-інфекції, існування інших інфекцій, перебіг вагітності та пологів, інформацію про проведені заходи профілактики перинатальної передачі ВІЛ (матері). Під час клінічного обстеження дитини вивчалися скарги, дані про її вигодовування, вакцинацію, проведення профілактики перинатальної передачі ВІЛ дитині та пневмоцистної пневмонії, туберкульозу, алергологічний анамнез, перенесені захворювання. Об'єктивне обстеження включало загальний огляд дитини за усіма системами й органами, вимірювання маси та довжини тіла, обводу голови, оцінку нервово-психічного розвитку.

Антропометричні показники (маса і довжина тіла, обвід голови) вимірювали кожні три місяці та оцінювали за центильними таблицями й центильними картами залежності зросту від віку, маси тіла від віку, обводу голови від віку та маси тіла від зросту (масо-зростове співвідношення),

порівнювали отримані результати з процентильними кривими у центильних картах.

Нервово-психічний розвиток і ментальні функції у дітей вивчали методом оцінки навичок й умінь, їх відповідність віку, а також за шкалою адаптивної поведінки Вайнланда (табл. 2.1), призначеної для порівняльної та індивідуальної оцінки ментальної функції дітей у віці від 0 до 18 років з урахуванням рівня особистісної та соціальної адаптованості [390]. Адаптивна поведінка – це наявність навичок, необхідних для особистої та соціальної достатності. Адаптивна поведінка залежить від віку дитини. У нормі зі збільшенням віку дитини навички адаптивної поведінки удосконалюються, підвищуються, стають більш комплексними. Адаптивна поведінка оцінюється методом відповідності щодо певних стандартів. При оцінці адаптивної поведінки враховується не можливість демонструвати певну навичку або вміння, а їх уявлення. Адаптивна поведінка оцінюється за 4 доменами – комунікативним, щоденних навичок, соціалізації та моторних навичок. Рівень адаптивної поведінки може визначатися як високий, помірно високий, адекватний, помірно низький і низький. Вікові норми рівня адаптивної поведінки оцінюються у 30 вікових групах від 0 до 18 років 11 міс 30 днів. Дизадаптивна поведінка діагностується у віці після 5 років.

Параклінічні методи дослідження вивчалися в динаміці, починаючи з періоду новонародженості, протягом перших 18–20 міс і включали загальні аналізи крові та сечі, нейросонографію, ультрасонографію внутрішніх органів, за необхідності – рентгенографію органів грудної клітки, електрокардіографію. Загальний аналіз крові визначався за допомогою автоматичного гематологічного аналізатора К 1000 (фірма «Sismex», Японія). Під час біохімічного аналізу крові вивчали вміст загального білка та рівень глюкози на автоматичному біохімічному аналізаторі «Рефлотрон». Рівні АЛАТ, АсАТ і ЛДГ визначали за допомогою стандартних наборів реактивів фірми «Analitocor» (Австрія) чи автоматичним біохімічним аналізатором «Ch-100» фірми «Sclavo» (Італія). Тимолову пробу виконували за

уніфікованим методом із застосуванням стандартних наборів реактивів Біо-Лаб-Тест фірми «Лахема» (Чехія). Рівень заліза у сироватці крові вивчали методом спектрофотометрії із застосуванням стандартних наборів реактивів Біо-Лаб-Тест фірми «Лахема» (Чехія).

Таблиця 2.1

Характеристика навичок адаптивної поведінки, що оцінюються за шкалою  
Вайнланда

Домени та субдомени	Зміст
Комунікативний домен	
Рецептивний субдомен	Можливість розуміти усну мову
Експресивний субдомен	Можливість говорити
Письмовий субдомен	Вміння читати та писати
Домен щоденних навичок	
Особистісний субдомен	Щоденні навички самостійно харчуватися, одягатися, гігієнічні навички
Домашній субдомен	Можливість виконувати хатню роботу
Суспільний субдомен	Можливість працювати, витратити гроші
Домен соціалізації	
Субдомен міжособистісних взаємин	Можливість спілкуватися з людьми
Ігровий субдомен	Можливість гратися, проводити вільний час
Субдомен відповідальності	Можливість співпереживати, брати на себе відповідальність за інших
Домен моторних навичок	
Субдомен грубих моторних навичок	Пристосованість кінцівок для ходьби і координації рухів
Субдомен тонких моторних навичок	Можливість використовувати руки і пальці для тонких маніпуляцій з предметами

Імуноферментний скринінг на найбільш розповсюджені захворювання, що входять до групи TORCH-інфекцій (токсоплазмоз, цитомегаловірус, герпес, краснуха) проводили на імуноферментному аналізаторі «Мультіскан» фірми Lab Systems (Японія).

#### 2.4. Спеціальні методи параклінічного дослідження

У сироватці крові дітей визначали наявність сумарного спектру антитіл до антигенів ВІЛ методом ІФА за допомогою діагностичної системи DIAPROF. Тест-система, що використовувалася, дозволяє визначити антитіла до ВІЛ-1 і ВІЛ-2 (до її складу входять природні або рекомбінантні антигени ВІЛ обох типів). З допомогою методу ІФА визначають сумарний спектр антитіл до антигенів ВІЛ. Чутливість методу становить 98,5–100 %. Техніка проведення тесту ґрунтується на формуванні імунного комплексу при взаємодії ВІЛ-антитіл, які містяться у досліджуваному зразку сироватки крові, та твердофазного ВІЛ-антигену. За наявності у досліджуваному зразку сироватки крові антитіл до ВІЛ на пластинці тест-системи з'являється рожевий колір. Залежно від інтенсивності забарвлення результати розцінювалися як позитивні або сумнівні. Відсутність рожевого кольору свідчить про негативний результат – антитіла до ВІЛ у досліджуваному зразку відсутні. 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 в первинному тестуванні ІФА цей же зразок сироватки крові досліджується вдруге [30]. При одержанні хоча б одного позитивного результату той же зразок сироватки крові досліджують підтверджуючими тестами: ІБ або двома додатковими ІФА тест-системами іншого антигенного препарату (що відрізняються між собою за складом антигенів) та/або іншого принципу аналізу. Негативний результат двох послідовних ІФА іншими тест-системами свідчить про те, що перший результат був хибнопозитивним.



Основним підтверджуючим тестом позитивного результату дослідження антитіл в ІФА у дітей є ІБ. Цей метод визначає антитіла до окремих протеїнів ВІЛ на основі їхнього розподілу за молекулярною масою. На стрічці методом електрофорезу розміщуються нітроцелюльозні смужки із специфічними вірусними антигенами залежно від молекулярної маси. Індивідуальні смужки інкубуються із сироваткою зразка чи контролю. Протягом періоду інкубації, якщо у зразку наявні антитіла до ВІЛ, вони поєднуються із антигенами вірусу на смужці. Після цього смужки промивають для виділення вільних або баластних протеїнів. Після серії реакцій із антиімуноглобуліном G, кон'югованим з біотином, авідином та пероксидазою, специфічні для ВІЛ протеїни візуалізуються. Про наявність антитіл до певного протеїну (антигену) вірусу судять після появи забарвленої смужки на тій ділянці мембрани, на якій локалізований даний антиген у стандартному контролі: p17, p24, p31, gp41, p51, p55, p 66, gp120, gp160 (порядок відповідає молекулярній масі у кілодальтонах). Негативний результат ІБ (відсутність забарвлених смужок) 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 смужок, 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. Сумнівний результат ІБ порівнюють із даними клінічного обстеження хворого, за необхідності дослідження повторюють через 1 міс; ІБ виконувався на системах «BioRad» (Франція).

Раннє уточнення ВІЛ-статусу дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою здійснювали методом якісного визначення провірусної ДНК методом ПЛР. Принцип методу ПЛР полягає у багатократному повторенні циклів синтезу специфічної ділянки ДНК-мішені у сольовому буфері в присутності

термостабільної ДНК-полімерази, дезоксинуклеозидтрифосфатів і пари праймерів, які є «затравками» для синтезу ланцюжків ДНК. Для визначення провірусної ДНК методом ПЛР кров у дитини брали з ліктьової вени вранці натщесерце у пробірці з 1/10 об'єму 3 % ЕДТА. Щоб уникнути руйнування клітин крові зразок крові в лабораторію транспортували при температурі +2...+4 °С. Від моменту взяття крові до її надходження в лабораторію минало не більше 24 год. Мононуклеарні клітини виділяли центрифугуванням у градієнті щільності фікол-гепак («Фармація», Швеція). 106 клітин ресуспензовали в 100 мкл лізуючого буфера за методом Е. Кавасакі [217]. Лізис клітин проводили при температурі +56 °С протягом 30 хв із подальшою інактивацією протеїнази. ПЛР-тест-система «Амплісенс ДНК ВИЧ-96» російського виробництва включає три набори: набір для підготовки зразків крові до ПЛР, набір для проведення ПЛР і набір для виявлення продуктів ПЛР. До набору для підготовки зразка крові до ПЛР входять усі необхідні реагенти для виділення мононуклеарних клітин та їх лізису за Кавасакі. До набору для проведення ПЛР входять реагенти необхідні для ПЛР, у тому числі біотинільовані праймери, комплементарні ділянки gag ВІЛ-1, що фланкують фрагмент завдовжк 470 нуклеотидів. Праймери були вибрані за допомогою аналізу 87 нуклеотидних послідовностей ділянки gag ВІЛ-1, що належать до субтипів А, В, С, D, Е, F і G. Набір для виявлення продуктів ПЛР містить реагенти для проведення гібридизаційно-ферментного аналізу продуктів ПЛР у ямочках імунологічних планшетів, покритих одноланцюговим зондом, який є комплементарним до ділянки, що фланкується праймерами. Усі етапи ПЛР-аналізу виконувалися згідно з інструкцією, що додається до набору. Пробу вважали позитивною, якщо оптична щільність перевищувала 0,35 о.од.

Клітинну ланку імунітету у дітей досліджуваної когорти вивчали методом протокової цитометрії (ПЦ). Це методика швидкого оптичного кількісного аналізу окремо взятих клітин. Принцип методу полягає у виявленні розсіювання світла лазерного променя при проходженні через

нього клітини у струмені рідини. Ступінь світлової дисперсії дозволяє скласти уявлення про розміри та структуру клітини. Для проведення дослідження в апарат подаються ізотонічний розчин і суспензія для аналізу. Ізотонічний розчин упорядковує клітини, що досліджуються, відбувається їх гідродинамічне фокусування. Досліджувані клітини проходять через лазерний промінь, який відбивається від їх поверхні – це «розсіювання під малими кутами». Датчик розсіювання перетворює відбитий промінь на електричний імпульс. Характеристики імпульсу залежать від розмірів клітини. Датчики також виявляють розсіювання під кутом  $90^\circ$ , що дозволяє оцінити гранулярність або структуру клітини. У досліджувану суспензію можна вводити спеціальні маркери. Поглинання маркерами енергії лазерного променя приводить до виникнення флюоресценції у заданому спектрі. Випромінювання у відповідних спектрах фільтрується та спрямовується на датчики фотопомножувача. За допомогою ПЦ визначається кількість лімфоцитів із відповідними рецепторами ( $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ ) у кількості клітин в 1 мкл крові чи відсотковому еквіваленті. Дослідження кількості  $CD3^+$ -,  $CD4^+$ -,  $CD8^+$ -клітин здійснювали за допомогою приладу FACSCount із вбудованим комп'ютером (Becton Dickinson). Прилад складається зі станції пробопідготовки – пристрій FACSCount для відкривання пробірок із контролем і реагентами для їх підготовки; електронного дозатора для точного визначення дозованого об'єму 50 мкл; комп'ютера та дискети з протоколом FACSCount для запуску і роботи приладу; робочої станції FACSCount – штатива для розміщення проб крові, реагентів, контролів та витратних матеріалів. Зразок крові досліджується у двох пробірках із готовими реагентами: перша – для визначення кількості Т-хелперів ( $CD4^+/CD3^+$ ), друга – для визначення Т-супресорів ( $CD8^+/CD3^+$ ). В обох пробірках визначається абсолютна кількість Т-лімфоцитів ( $CD3^+$ ). Аналіз виконується автоматично. Програма ідентифікує популяцію Т-клітин і підраховує їх абсолютну кількість [123,268].

Імуноглобуліни (Ig) основних класів А, М, G визначали у сироватці крові методом прямої радіальної імунодифузії у гелі з використанням моноспецифічних антисироваток за методом Г. Манчіні [250], а також імуноферментним методом за допомогою тест-системи «Імуноглобулін А, М, G – ІФА». Циркуючі імунні комплекси (ЦК) вивчали спектрофотометричним методом.

Бактеріоскопічне дослідження якісного стану мікробіоценозу шкіри новонародженого проводили у нативному та забарвленому за Грамом мазку. Для проведення мікробіологічного бактеріологічного дослідження для затримки розмноження мікроорганізмів застосовували транспортні мікробіологічні системи виробництва «Coran Italia S.p.A.». Як тест-мікроорганізми використовували музейні штами патогенних бактерій-аеробів: *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus piogenes* та анаеробів *Clostridium sporogenes*, *Peptostreptococcus anaerobus* та ін. У транспортному середовищі «Стюарт» ці мікроорганізми, а також трихомонади, сальмонели, шигели зберігаються до 24 год. Для взяття матеріалу зі шкіри під пахвою використовували дакронові тампони або аплікатори з пропілену. Зразки матеріалів разом із тампонами поміщали у транспортне середовище для культивування та відправляли до бактеріологічної лабораторії. Через 24 год зразки пересівали в середовище для дослідження.

Рівень молочної кислоти у крові досліджували методом спектрофотометрії за Релінгофом методом дегідрування лактату за допомогою ЛДГ у присутності НАД [50].

Активність перекісного окислення ліпідів вивчали методом визначення рівню малонового діальдегіду (МДА) – одного з кінцевих продуктів вільно-радикального окислення, 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. Загальний обсяг спостережень і досліджень наведено у табл. 2.2.

## 2.5. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Для підготовки первинних даних, підрахунку результатів дослідження, статистичної оцінки даних, аналізу їх взаємозв'язку та перевірки наукових гіпотез використовувалася програма STATISTICA 5,5a [1,2,3]. Статистичну обробку кількісних та якісних даних проводили на персональному комп'ютері TOSHIBA Satellite® A130/A135 Series.

Таблиця 2.2

### Методи дослідження у когорті

Методи	Кількість спостережень	Кількість досліджень
Проспективне дослідження	486	2430
Загальноклінічні методи дослідження	486	2430
Антропометрія	486	2430
Оцінка нервово-психічного розвитку	486	1944
Оцінка нервово-психічного розвитку шкалою адаптивної поведінки Вайнланда	65	65
Загально клінічні лабораторні дослідження	445	1182
Імунологічні дослідження	93	172
Виявлення антитіл до ВІЛ методом ІФА та ІБ	334	1281
Виявлення провірусної ДНК методом ПЛР	386	713
Бактеріологічні дослідження	42	84
Інші спеціальні дослідження	182	398

При нормальному (гаусовському) розподілі у вибірці кількісних ознак використовували параметричні методи статистики. Для аналізу якісних та кількісних характеристик незалежно від виду їх розподілу застосовували

непараметричні методи статистики. Виконуючи описову статистику, обчислювали середні значення, медіани, 95 % довірчий інтервал (ДІ) чи помилку середнього значення.

Частоту бінарної ознаки в двох незалежних групах порівнювали за допомогою чотирипільних таблиць 2 x 2. Отримані результати бінарної ознаки трактувалися як позитивні (А), хибнопозитивні (В), хибнонегативні (С) та негативні (D). Кожну ознаку оцінювали методом розрахунку статистичних показників [43]. Для усіх статистичних показників також розраховували ДІ.

Відношення шансів (ВШ) – це відношення шансу події в одній групі до шансу події в іншій – обчислюється за формулою:

$$ВШ = (A : B) : (C : D) \quad (2.1)$$

Для кожного показника ВШ розраховували ДІ. Якщо ВШ більше 1, а також усі значення ДІ більше 1, то відмінності шансів розвитку події у групах порівняння статистично значущі ( $p < 0,05$ ).

Діагностичну цінність симптомів, захворювань, тестів оцінювали за допомогою розрахунку низки статистичних показників. Діагностична чутливість (ДЧ) характеризує ймовірність позитивного результату за наявності захворювання; ДЧ обчислювали за формулою:

$$ДЧ = A : (A + C) \quad (2.2)$$

Діагностична специфічність (ДС) характеризує ймовірність негативного результату за відсутності захворювання; ДС обчислювали за формулою:

$$ДС = D : (B + D) \quad (2.3)$$

Діагностична ефективність (ДЕ) – середнє між ДЧ і ДС.

Прогностична цінність позитивного результату (ПЦПР) характеризує ймовірність наявності захворювання при позитивному результаті тесту; ПЦПР обчислювали за формулою:

$$ПЦПР = A : (A + B) \quad (2.4)$$

Прогностична цінність негативного результату (ПЦНР) характеризує ймовірність відсутності інфекції при негативному результаті тесту; ПЦНР обчислювали за формулою:

$$ПЦНР = D : (C + D) \quad (2.5)$$

Відношення правдоподібності при позитивному результаті (ВППР) показує, у скільки разів ймовірність позитивного результату тесту вище у пацієнта із захворюванням порівняно з пацієнтом, у якого захворювання відсутнє; ВППР обчислювали за формулою:

$$ВППР = ДЧ : (1 - ДС) \quad (2.6)$$

Відношення правдоподібності при негативному результаті (ВПНР) свідчить про те, у скільки разів ймовірність негативного результату вище у пацієнта з захворюванням порівняно з пацієнтом, у якого немає даного захворювання; ВПНР обчислювали за формулою:

$$ВПНР = (1 - ДС) : ДЧ \quad (2.7)$$

Згідно з рекомендаціями експертів робочої групи ВООЗ з розробки принципів доказової медицини, діагностичні ознаки (тести) впливають на післятестову ймовірність захворювання, що розпізнається: значення ВППР вище 10, а ВПНР нижче 0,1 – істотний вплив; ВППР 5–10, а ВПНР 0,1–0,2 – помірний вплив; ВППР 2–5, а ВПНР 0,2–0,5 – незначний вплив; ВППР 1–2, а ВПНР 0,5–1 – впливу немає [20].

Для оцінки ефективності терапевтичного (профілактичного) втручання дані вносилися у чотирипільну таблицю 2 x 2 (табл. 2.3) та розраховували ВШ та інші статистичні показники [8].

Таблиця 2.3

## Розрахунки відносних показників ефекту втручання

Втручання	Несприятливий результат		Усього
	Так	Ні	
Було	A	B	A + B
Не було	C	D	C + D

Зниження абсолютного ризику (ЗАР) – це показник, що характеризує зменшення ризику в результаті терапевтичного (профілактичного) втручання; ЗАР обчислювали за формулою:

$$ЗАР = C : (C + D) - A : (A + B) \quad (2.8)$$

Зниження відносного ризику (ЗВР) – це відношення (в процентах) частоти результату терапевтичного (профілактичного) втручання серед осіб, які його зазнали та не зазнали; ЗВР обчислювали за формулою:

$$ЗВР = [1 - \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}] \cdot 100 \quad (2.9)$$

Кількість пацієнтів, які потребують терапевтичного (профілактичного) втручання для запобігання хоча б одному небажаному ефекту (КНТВ) обчислювали за формулою:

$$КНТВ = 1 : ЗАР \quad (2.10)$$

Для вивчення негативного впливу на когарту дослідження та порівняння отриманих даних з показниками у популяції, яка не зазнала пренатальної експозиції ВІЛ, розраховували пропорційний показник захворюваності



(смертності) – ППЗ(С) – порівняння частки випадків захворювання (смерті) унаслідок даної причини серед усіх випадків захворювання (смерті) в осіб, які зазнали впливу ВІЛ-інфекції, з аналогічною часткою серед осіб в загальній популяції (у відсотках), які не зазнали перинатального впливу ВІЛ-інфекції.

Гіпотезу про ймовірність вірогідних відмінностей за однією ознакою між двома незалежними групами перевіряли методом розрахунку t-критерію Стьюдента або критерію  $\chi^2$ . Різниця вважалася вірогідною при  $p < 0,05$ . Взаємозв'язок двох ознак вивчали методом кореляційного аналізу за Пірсоном ( $r$ ), зв'язок (асоціацію) двох якісних ознак оцінювали за методом Кендала ( $\tau$ ), якісної та кількісної ознак – за методом Спірмена ( $\rho$ ). За показниками кореляції чи асоціації оцінювали силу взаємозв'язку: до 0,25 – як слабку, від 0,25 до 0,75 – як помірну, 0,75 та більше – як сильну [43].

Для аналізу зв'язку між декількома незалежними змінними і залежною змінною та для перевірки статистичної моделі було проведено процедуру нелінійного регресійного аналізу (логістичну регресію). Логістичний регресійний аналіз дозволяє отримати натуральні логарифми ВШ для ознак, що вивчалися.

Для вивчення одночасного впливу трьох ознак і більше проводили факторний (Unrotated, Varimax normalized і Biqatrimax normalized). Для логічного розділення безлічі досліджуваних параметрів на однорідні проведено їх об'єднання в групи або кластери. У даному дослідженні було застосовано процедуру кластерного аналізу за принципом найближчого сусіда з побудовою ієрархічного дерева [1].



Рис. 2.2. Концепція дослідження та науково-практичний результат

## РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ПРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ЗДОРОВ'Я  
НОВОНАРОДЖЕНИХ ДІТЕЙ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ МАТЕРІВ

## 3.1. Тенденції розвитку епідемії ВІЛ-інфекції серед новонароджених

У 2000–2006 рр. в Одеському регіоні всього народилося 155 192 дитини. У відповідний період ВІЛ-інфіковані жінки народили 1796 дітей (1,16 %) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Розвиток епідемії ВІЛ-інфекції серед новонароджених Одеської області

Показники	Роки						
	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006
Діти, що народилися живим, в Одеській області	20042	20423	21227	22326	23343	23806	24025
Діти з перинатальним контактом з ВІЛ, що народилися живими (%)	183 (0,91)	173 (0,85)	234 (1,10)	246 (1,10)	298 (1,28)	299 (1,26)	363 (1,51)
ВІЛ-інфіковані (%) серед дітей перинатальним контактом з ВІЛ)	29 (15,9)	28 (16,2)	36 (15,4)	30 (12,2)	24 (8,5)	29 (9,7)	33 (9,1)
Захворюваність дітей на ВІЛ-інфекцію (‰)	0,15	0,14	0,17	0,13	0,10	0,12	0,14

Розвиток епідемії з 2000 р до 2007 р. ВІЛ-інфекції в регіоні характеризувався збільшенням питомої ваги дітей ВІЛ-інфікованих матерів в загальній популяції новонароджених (ВШ = 1,66; 95 % ДІ 1,39–1,99). Проте щорічна абсолютна кількість нових випадків інфікування ВІЛ та захворюваність дітей на ВІЛ-інфекцію суттєво не змінювалася, а питома вага нових випадків інфікування ВІЛ серед дітей ВІЛ-інфікованих жінок зменшувалася (ВШ = 1,74 95 % ДІ 1,03–2,96), відповідно зростала питома вага неінфікованих дітей з перинатальним контактом з ВІЛ. Така тенденція зумовлена впровадженням у регіоні програм попередження передачі ВІЛ від матері до дитини.

### 3.2. Прогностична значущість факторів ризику передачі ВІЛ від матері до дитини

У 486 дітей (хлопчики/дівчатка – 1/0,88), народжених ВІЛ-інфікованими жінками, вивчали фактори перинатального ризику, що впливають на їх антенатальний розвиток. Оцінювалися соціально-біологічні, медичні, материнські та перинатальні фактори ризику: вік матері, її шкідливі звички, тривалість спостереження у жіночій консультації, акушерський анамнез, дані про стадію ВІЛ-інфекції, відомості про супровідні інфекції, перебіг даної вагітності та пологів, засоби АРВ-профілактики, ведення пологів, а також гестаційна зрілість, антропометричні параметри, захворювання у період новонародженості, вид вигодовування дитини.

Середній вік жінок у досліджуваній когорті становив 26,12 року (95 % ДІ 25,62–26,62), кількість жінок у віці 30 років і більше сягала 23,85 %, у віці до 18 років – 2,4 %. Середній зріст ВІЛ-інфікованих матерів становив 164,97 см, маса тіла – 70,7 кг. У когорті дослідження переважали міські жінки – 71 %. Тільки 36,8 % матерів у когорті дослідження перебували у зареєстрованому шлюбі. Про соціальну дизадаптованість значної частини матерів свідчило те, що 16,1 % дітей у досліджуваній когорті були позбавлені батьківської опіки з

народження і виховувалися у будинках дитини. У когорті ВІЛ-інфікованих матерів були поширені шкідливі звички. Вживали ін'єкційні наркотичні речовини увесь період вагітності до пологів 38,87 % жінок, через споживання наркотичних речовин самими жінками або їх партнерами інфікувалися 59,5 %, курили – 51,9 %, зловживали алкоголем – 17,89 % матерів.

Не перебували на обліку або стали на облік за 1–2 тиж до пологів 37,69 % ВІЛ-інфікованих вагітних. Оцінка асоціації за методом Кендала виявила помірної сили позитивний зв'язок між незадовільним спостереженням у жіночій консультації та зловживанням ін'єкційними наркотиками ( $\tau=0,40$ ), між незадовільним спостереженням у жіночій консультації та зловживанням алкоголем ( $\tau=0,43$ ), між незадовільним спостереженням у жіночій консультації та курінням ( $\tau=0,41$ ). Інфікування ВІЛ було виявлено до вагітності у 17,38 %, під час вагітності – у 56,65 %, у пологах – у 25,97 % жінок.

За даними акушерського анамнезу виявлено, що 53,30 % жінок було первородящими. В анамнезі ВІЛ-інфікованих жінок зареєстровано аборти у 48,40 %, мимовільні аборти – у 13,27 %, репродуктивні втрати – у 1,61 % випадків.

Більшість матерів (80,82 %) у когорті дослідження перебували в латентній стадії ВІЛ-інфекції. Опортуністичні інфекції діагностовано у 13,84 %, туберкульоз – у 6,01 %, бактеріальні інфекції – у 9,05 % вагітних. Відносно невелика частота розвинутих стадій ВІЛ-інфекції та проявів опортуністичних інфекцій пояснюється незначною тривалістю епідемії ВІЛ-інфекції у регіоні на момент дослідження.

У 21,15 % матерів когорти дослідження ВІЛ-інфекція поєднувалася із ПСШ, у 4,58 % – з вірусним гепатитом В, у 10,35 % – з вірусним гепатитом С. Така частота поєднання інфекцій зумовлене однаковими з ВІЛ шляхами передачі збудників (статевим і через кров), а також поширеністю серед ВІЛ-інфікованих СІН і соціально неблагополучних жінок. У 10,37 % матерів діагностовано сифіліс, у 7,37 % – трихомоніаз. Вагінальний кандидоз

виявлено у 28,71 %, бактеріальний вагіноз – у 11,32 % вагітних. Під час вагітності носійство патогенного стафілокока зареєстровано – у 2,78 %, гестаційний пієлонефрит – у 9,26 %, ГРВІ – у 7,41 % випадків.

Переважає більшість (81,5 %) ВІЛ-інфікованих жінок мали різноманітні супровідні екстрагенітальні захворювання (сечової, респіраторної, серцево-судинної, обмінно-ендокринної системи, системи травлення, неврологічні порушення), що було підставою до зарахування їх до групи високого ризику щодо розвитку акушерської та перинатальної патології. Частота вегетосудинних дистоній становила 1,62 %.

Ранній гестоз спостерігався у 6,96 %, пізній гестоз – у 12,53 % жінок. У ВІЛ-інфікованих вагітних діагностовано анемію у 46,19 %, тромбоцитопенію – у 0,93 %, хронічну плацентарну недостатність – у 46,29 %, загрозу переривання – у 16,90 % випадків. Явища хоріоамніоніту виявлено у 10,91 %, петрифікати у плаценті – у 14,15 % випадків. Ізосенсибілізацію за резус-фактором або системою АВ0 виявлено у 2,56 %. Тазове передлежання зареєстровано у 4,01 % випадків. Багатоплідними було 2,78 % вагітностей.

У 27,02 % випадків розродження ВІЛ-інфікованих жінок когорти дослідження здійснювалося шляхом операції планового кесаревого розтину. Частота операції кесаревого розтину, виконаної за ургентними показаннями, у когорті дослідження була незначною.

Тривалість пологів через природні пологові шляхи становила 8,57 год (95 % ДІ 7,91–9,62). Стрімкі пологі зареєстровано у 6,61 %, затяжні пологи – у 3,31 % випадків. Передчасний розрив плодових оболонок і передчасне відтікання навколоплідних вод спостерігалися у 34,11 % пологів. Середня тривалість безводного періоду дорівнювала 8,98 год (95 % ДІ 7,71–10,17). Маніпуляції у вигляді епізіотомії, амніотмії було застосовано у 4,48 % пологів. Розрив промежини I–II ступеня спостерігався у 4,29 % жінок. Розрив шийки матки трапився у 3,56 % випадках.

У період, що вивчався, у Південному регіоні України застосовувалися дві схеми медикаментозної профілактики перинатальної передачі ВІЛ: за

допомогою ZDV у три етапи – під час вагітності і у пологах жінці та новонародженому протягом 7 днів, а також за допомогою NVP в два етапи – одноразово в пологах жінці та новонародженому у віці 48–72 год. У деяких випадках кожна схема використовувалася окремо, в інших – застосовувалося їх поєднання (ZDV і NVP). При пізньому надходженні ВІЛ-інфікованої жінки до пологового будинку АРВ-профілактика у пологах обмежувалася призначенням препаратів тільки новонародженому (один етап).

Триетапну профілактику (ZDV або ZDV і NVP) отримали 48,3 % пар мати–дитина, двоетапну – 18,9 % пар, одноетапну – 9,80 % новонароджених; не отримували АРВ-профілактику 22,9 % пар у досліджуваній когорті.

Таким чином, на антенатальний розвиток дітей когорти дослідження, крім ВІЛ-інфекції, діє значна кількість інших факторів ризику, які можуть негативно позначитися на стан їх здоров'я у неонатальному періоді та подальшому житті. Тому у подальшому дослідженні вивчалася прогностичне значення факторів, що сприяють перинатальній трансмісії ВІЛ, а також окремо оцінювалися фактори, що діють на стан здоров'я не інфікованих ВІЛ дітей ВІЛ-інфікованих матерів.

Для аналізу прогностичної значущості перинатальних факторів ризику за допомогою методів математичної статистики спочатку окремо оцінювали дію кожного фактора на передачу ВІЛ дитині, а потім вивчали їх взаємозв'язок і вплив на перинатальну трансмісію ВІЛ у поєднанні. Проведено порівняння даних у групах дітей з остаточно встановленим статусом: група 1 – трансмісія ВІЛ не відбулася – діти ВІЛ-негативні, група 2 – трансмісія віл відбулася – діти ВІЛ-інфіковані. Статистичну значущість кожного з факторів для передачі ВІД дитині здійснювали методом монофакторного аналізу – порівняння частки бінарної ознаки у незалежних групах за допомогою чотирипольних таблиць методом розрахунку ВІШ і 95 % ДІ, де ВІШ показує, у скільки разів частіше фактор ризику / патологічний стан / показник / захворювання виявляли у групі 2, ніж у групі 1.

Середній вік жінок у групі 1 становив 25,87 року (95 % ДІ 25,26–26,47), що вірогідно менше, ніж у групі 2 – 27,13 року (95 % ДІ 26,25–28,0), хоча кількість жінок у віці 30 років і більше у групах вірогідно не відрізнялася (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Прогностичне значення для перинатальної передачі ВІЛ соціально-біологічних факторів ризику

Фактори ризику	Група 1, ні/так (%)	Група 2, ні/так (%)	ВІШ <sup>1-2</sup> (95 % ДІ)
Не має антенатального спостереження	226/102 (31,1)	48/64 (57,1)	2,95 (1,90–4,59)*
Виявлення ВІЛ-інфекції у матері в пологах	264/64 (19,5)	65/46 (41,4)	2,92 (1,83–4,65)*
Куріння	182/146 (44,5)	39/73 (65,7)	2,33 (1,49–3,64)*
Вживання ін'єкційних наркотичних речовин	223/105 (32)	54/58 (51,8)	2,28 (1,47–3,53)*
Вік 30 років і старше	255/73 (25,3)	83/29 (25,9)	1,22 (0,74–2,01)
Зловживання алкоголем	275/53 (16,2)	92/20 (17,9)	1,13 (0,64–1,99)

Примітка. \* – відмінності між групами вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Кількість жінок у віці до 18 років у групі 1 (2,1 %) і у групі 2 (1,7 %) також вірогідно не відрізнялася ( $p > 0,05$ ). Середній зріст матерів у групах не відрізнявся і становив 165,1 см (95 % ДІ 164,5–165,7) у групі 1 і 164,9 см (95 % ДІ 164,2–165,6) у групі 2. Маса тіла була вірогідно нижча у матерів групи 2 – 67,3 кг (95 % ДІ 66,5–68,1), ніж у матерів групи 1 – 72,5 кг (95 % ДІ 71,6–73,4), що, ймовірно свідчить на користь більш значного порушення живлення у наслідок прогресування хвороби. Кількість сільських мешканок у групах 1 і 2 суттєво не відрізнялась. Матері дітей групи 2 вірогідно частіше, ніж матері дітей групи 1 мали шкідливі звички (див. табл. 3.1); 16,9% жінок групи 2 і 5,3% жінок групи 1 були активними СІН ( $p = 0,002$ ) та продовжували вживати



ін'екційні наркотичні речовини увесь період вагітності до пологів. Із споживанням ін'екційних наркотичних речовин пов'язане інфікування ВІЛ у більшості матерів обох груп. Через споживання наркотичних речовин самими жінками або їх партнерами інфікувалися 41 % жінок групи 1 і 69,1 % жінок групи 2. Питома вага дітей, що з народження виховувалися в будинках дитини статистично не відрізнялась і становила 14,6 % у групі 1 і 19,6% у групі 2 ( $VШ^{1-2} = 1,43$ ; 95 % ДІ 0,82–2,5).

До вагітності інфікування ВІЛ було виявлено у 17,5 % жінок групи 1 і 15,3 % – групи 2 ( $p > 0,05$ ). Під час вагітності ВІЛ-інфекцію було визначено у 62,9 % жінок групи 1 і 43,4 % – групи 2 ( $p < 0,05$ ). ВІЛ-інфекцію було діагностовано у пологах у 19,5 % жінок групи 1 і у 41,4 % – групи 2 ( $p < 0,05$ ). Розповсюдженість шкідливих звичок, більш поширена соціальна дизадаптованість, відсутність медичного спостереження під час вагітності призвели до пізнішого обстеження на ВІЛ матерів групи 2, що обмежувало їх доступ до програм профілактики передачі ВІЛ дитині.

За даними акушерського анамнезу виявлено, що у групі 1 було більше первородящих, тимчасом як у групі 2 було більше повторнородящих (табл. 3.3). Аборти вірогідно частіше відзначалися в анамнезі жінок групи 2.

Таблиця 3.3

Прогностичне значення для перинатальної передачі ВІЛ факторів ризику акушерського анамнезу

Фактори ризику	Група 1, ні/так (%)	Група 2, ні/так (%)	$VШ^{1-2}$ (95 % ДІ)
Пологи повторні	193/135 (41,2)	42/70 (62,5)	2,38 (1,53–3,70)*
Аборти в анамнезі	170/158 (48,2)	41/71 (83,0)	1,86 (1,20–2,90)*
Мимовільні аборти в анамнезі	291/37 (11,3)	94/18 (16,1)	1,51 (0,82–2,77)
Репродуктивні втрати	316/12 (3,7)	107/5 (4,5)	1,23 (0,42–3,57)

Примітка. \* – відмінності між групами вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Більшість матерів у групах дослідження перебували в латентній стадії ВІЛ-інфекції. Опортуністичні інфекції вірогідно частіше спостерігалися у матерів групи 2 (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Прогностичне значення для перинатальної передачі ВІЛ супровідних інфекцій у ВІЛ-інфікованих матерів під час вагітності

Фактори ризику	Група 1, ні/так (%)	Група 2, ні/так (%)	ВШ <sup>1-2</sup> (95 % ДІ)
Опортуністичні інфекції	234/25 (9,7)	82/30 (26,8)	3,42 (1,90–6,16)*
Туберкульоз	315/13 (4,0)	99/13 (11,6)	3,18 (1,43–7,09)*
Сифіліс	303/25 (7,6)	90/22 (19,6)	2,96 (1,60–5,50)*
Бактеріальні інфекції	308/20 (6,1)	94/18 (16,1)	2,95 (1,50–5,81)*
Вагінальний кандидоз	230/80 (25,8)	58/54 (48,2)	2,68 (1,71–4,20)*
Трихомоніаз	306/22 (6,7)	95/17 (15,2)	2,49 (1,27–4,88)*
Бактеріальний вагіноз	294/34 (10,4)	93/19 (16,7)	2,37 (1,29–4,34)*
Вірусний гепатит В	315/13 (4)	102/10 (8,9)	2,37 (1,01–5,58)*
Вірусний гепатит С	297/31 (9,5)	93/19 (17,0)	1,96 (1,06–3,63)*
Носійство патогенного стафілокока	302/10 (3,2)	107/5 (4,7)	1,41 (0,47–4,22)
Гестаційний пієлонефрит	298/30 (9,2)	100/12 (10,7)	1,19 (0,59–2,42)
ГРВІ	296/32 (9,8)	100/12 (10,7)	1,11 (0,55–2,24)

Примітка. \* – відмінності між групами вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Наявність опортуністичних інфекцій, туберкульозу, бактеріальних інфекцій характеризує прогресування захворювання у жінок і свідчить на користь зниження імунітету та підвищення вірусного навантаження – доведених факторів ризику перинатальної трансмісії ВІЛ. Закономірно, що

при опортуністичних інфекціях, туберкульозі, бактеріальних інфекціях наявний підвищений ризик перинатальної передачі ВІЛ. Як видно з табл. 3.4, частота ПСШ була вірогідно вищою у жінок групи 2, ніж у жінок групи 1. Носійство патогенного стафілокока, гестаційний пієлонефрит і ГРВІ не впливали на ризик передачі ВІЛ від матері дитині. Частота екстрагенітальних захворювань (сечової, респіраторної, серцево-судинної, обмінно-ендокринної системи, системи травлення, неврологічні порушення) у групах 1 і 2 статистично не відрізнялася. Частота вегетосудинних дистоній становила у групах 1 і 2 1,92 і 0,9 % відповідно ( $p > 0,05$ ). У ВІЛ-інфікованих матерів у групах 1 і 2 зареєстровано високу частоту анемії, хронічної плацентарної недостатності та загрози переривання вагітності. Проте ці фактори не впливали на ризик передачі ВІЛ дитині (табл. 3.5). Статистично значущим фактором для передачі ВІЛ дитині є кровотеча під час вагітності.

Таблиця 3.5

Прогностичне значення для перинатальної передачі ВІЛ факторів ризику перебігу даної вагітності

Фактори ризику	Група 1, ні/так (%)	Група 2, ні/так (%)	ВІЛ <sup>1-2</sup> (95 % ДІ)
Кровотеча	325/4 (1,2)	106/6 (5,7)	4,59 (1,27–16,56)*
Плацентарна недостатність	191/137 (41,8)	54/58 (51,8)	1,5 (0,97–2,30)
Багатоплідна вагітність	320/8 (2,4)	108/4 (3,5)	1,48 (0,44–5,02)
Загроза переривання	278/50 (15,2)	89/23 (20,5)	1,44 (0,83–2,49)
Багатоводдя/маловоддя	299/29 (8,8)	99/13 (11,6)	1,35 (0,68–2,71)
Анемія	175/153 (46,7)	53/59 (52,7)	1,27 (0,83–1,96)
Багатоплідна вагітність	320/8 (2,4)	109/3 (2,7)	1,1 (0,29–4,22)
Пізній гестоз	285/43 (13,1)	101/11 (9,8)	0,72 (0,36–1,45)

Примітка. \* – відмінності між групами вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Ранній гестоз спостерігався у 8,7 % жінок групи 1, у 2,9 % вагітних групи 2 ( $p^{1-2} < 0,05$ ). Частота ізосенсибілізації за резус-фактором або АВ0 у

групах статистично не відрізнялася. Тромбоцитопенію було виявлено у 0,65 % жінок групи 1 і 1,8 % – групи 2 ( $p>0,05$ ).

Оскільки близько 70 % випадків перинатального інфікування дитини ВІЛ відбувається у пологах, оцінка перебігу пологів дуже важлива для прогнозування трансмісії ВІЛ дитині. Заходом попередження інфікування ВІЛ у пологах є планове розродження за допомогою операції кесаревого розтину. Цей вид розродження частіше використовувався у групі 1 (табл. 3.6). Частота операції кесаревого розтину, що виконано за ургентними показаннями, була незначною та статистично не відрізнялась у групах 1 і 2.

Таблиця 3.6

Прогностичне значення для перинатальної передачі ВІЛ факторів ризику, що виявлялися у пологах

Фактори ризику	Група 1, ні/так (%)	Група 2, ні/так (%)	ВШ <sup>1-2</sup> (95 % ДІ)
Безводний період $\geq 4$ год	257/71 (21,6)	61/51 (54,5)	3,03 (1,90–4,77)*
Амніотомія та епізіотомія	318/10 (3,1)	103/9 (6,3)	2,78 (1,10–7,03)*
Пологи через природні пологові шляхи	104/224 (68,3)	17/95 (84,8)	2,38 (1,35–4,19)*
Петрифікати у плаценті	294/38 (11,6)	89/23 (20,5)	2,00 (1,13–3,53)*
Тазове передлежання	315/13 (4,0)	104/7 (6,3)	1,63 (0,64–4,2)

Примітка. \* – відмінності між групами вірогідні ( $p<0,05$ ).

Тривалість пологів через природні пологові шляхи у групах дослідження статистично не відрізнялась і становила 8,50 год (95 % ДІ 7,67–9,32) у групі 1 і 8,86 год (95 % ДІ 7,83 – 9,89) у групі 2. Відмінностей щодо частоти стрімких пологів виявлено не було, але затяжні пологи частіше відбувалися у групі 2.

Передчасний розрив плодових оболонок і передчасне відтікання навколоплідних вод спостерігалися у 19,2 % жінок групи 1 і у 44,2 % – групи 2 ( $p<0,001$ ). Середня тривалість безводного періоду була вірогідно меншою у

групі 1, ніж у групі 2, і відповідно дорівнювала 8,33 год (95 % ДІ 6,61–10,03) і 11,37 год (95 % ДІ 8,59–14,14). У жінок групи 2 частіше, ніж у жінок групи 1, спостерігалися явища хоріоамніоніту. Аналіз факторів ризику перебігу пологів підтвердив відомі дані про підвищення ризику трансмісії ВІЛ при безводному періоді 4 год і більше, пологах через природні пологові шляхи, інвазивних втручаннях у пологах (амніотомія та епізіотомія). Розрив промежини I–II ступеня спостерігався у 3,9 і 4,5 % ( $p>0,05$ ) жінок у відповідних групах. Розрив шийки матки трапився у 3,4 і 4,6% ( $p>0,05$ ) жінок у групах 1 і 2 відповідно. Виявлено, що за наявності петрифікатів у плаценті також зростає ризик передачі ВІЛ дитині. Тазове положення плода не впливало на ризик передачі ВІЛ-інфекції.

АРВ-профілактику частіше застосовували у групі 1, ніж у групі 2 (рис. 3.1). У групі 1 вірогідно більше пар мати–дитина, ніж в групі 2, отримали триетапну АРВ-профілактику, а у групі 2 вірогідно більше пар не отримували АРВ-профілактику.

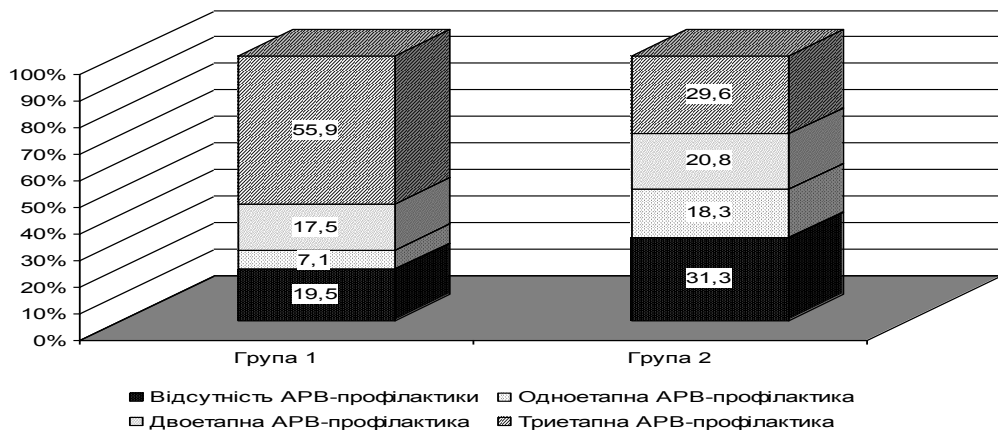


Рис. 3.1. Розподіл пар мати – дитина за схемами АРВ-профілактики

Порівняння впливу схем АРВ-профілактики у групах виявило, що найбільшій несприятливій дії на ризик трансмісії ВІЛ надає відсутність триетапної схеми АРВ-профілактики, найменшій – відсутність одноетапної АРВ-профілактики (табл. 3.7).

Стратегія відмови ВІЛ-інфікованих жінок від грудного вигодовування своїх дітей була втілена в Україні з перших років епідемії ВІЛ-інфекції, тому переважна більшість дітей у досліджуваних групах вигодовувалися

штучними замінниками материнського молока. Проте у випадках, коли мати наполягала на грудному вигодовуванні дитини або позитивний результат дослідження крові матері на антитіла до ВІЛ було отримано із запізненням, матері годували дітей груддю протягом обмеженого часу. У когорті дослідження 3,6 % жінок годували своїх дітей груддю, з них у групі 1 – 1,8 %, у групі 2 – 8,7 % ( $p < 0,001$ ). У всіх випадках тривалість грудного вигодовування обмежувалася 1–2 міс. Ймовірність передачі ВІЛ при грудному вигодовуванні була вірогідно вищою –  $VШ^{1-2} = 5,21$  (95 % ДІ 1,85–14,67).

Таблиця 3.7

Прогностичне значення для перинатальної передачі ВІЛ відсутності АРВ-профілактики

Фактори ризику	Група 1, ні/так (%)	Група 2, ні/так (%)	$VШ^{1-2}$ (95 % ДІ)
Відсутність триетапної АРВ-профілактики	175/153 (46,7)	32/80 (71,4)	2,86 (1,80–4,55)*
Відсутність три- і двоетапної АРВ-профілактики	241/87 (26,5)	57/55 (47,1)	2,67 (1,71–4,17)*
Відсутність всіх етапів АРВ-профілактики	261/67 (20,4)	77/35 (31,3)	1,77 (1,09–2,87)*

Примітка. \* – відмінності між групами вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Співвідношення хлопчиків і дівчаток у групах відповідно було 1:0,89 в групі 1, 1:0,87 – у групі 2; ці відмінності не вірогідні –  $VШ^{1-2} = 0,98$  (ДІ 0,64–1,51), тобто ризик передачі ВІЛ у хлопчиків і дівчаток у когорті дослідження був однаковим. Середній гестаційний вік новонароджених у когорті становив 38,4 нед (95 % ДІ 38,2–38,6): у групі 1 – 38,72 тиж (95 % ДІ 38,54–38,91), у групі 2 – 38,05 тиж (95 % ДІ 37,66–38,44). Оцінка гестаційної зрілості новонароджених в когорті дослідження виявила високу питому вагу недоношених у когорті дітей ( $VШ = 5,32$  95 % ДІ 1,64–17,29). Вірогідно більшою вона була серед ВІЛ-інфікованих дітей: у групі 1 – 9,2 %, у групі 2 – 25,9 %,  $VШ^{1-2} = 3,47$  (95 % ДІ 1,97–6,11), що підтверджує несприятливу

прогностичну значущість даного фактора для перинатальної передачі ВІЛ. Переношених дітей в обох групах не було.

Усі антропометричні показники новонароджених групи 1 були вірогідно вищими, ніж у дітей групи 2 і відповідно дорівнювали: маса тіла 3030 г (95 % ДІ 2970–3089) і 2746 г (95 % ДІ 2649–2844), довжина тіла 50,46 см (95 % ДІ 50,16–50,76) і 49,1 см (95 % ДІ 48,53–49,66), обвід голови 33,37 см (95 % ДІ 33,2–33,53) і 32,55 см (95 % ДІ 32,22–32,88). Гірші антропометричні показники у новонароджених групи 2 пояснювалися більшою часткою недоношених і новонароджених зі ЗВУР. Оцінка значущості антропометричних показників новонароджених для прогнозування ризику перинатальної передачі ВІЛ продемонструвала, що маса тіла є більш значущим прогностичним критерієм, чим довжина тіла або обвід голови (табл. 3.8). Найбільш значуща маса тіла 2,8 кг і менше – показник, який об'єднує недоношених і дітей зі ЗВУР.

Таблиця 3.8

Прогностичне значення для перинатальної передачі ВІЛ антропометричних показників новонароджених

Фактори ризику	Група 1, ні/так (%)	Група 2, ні/так (%)	ВШ <sup>1-2</sup> (95 % ДІ)
Маса тіла ≤ 2,8 кг	231/97 (29,5)	43/69 (61,6)	3,82 (2,40–5,99)*
Маса тіла до віку < 10-ї процентилі	257/69 (21,0)	66/46 (41,1)	2,6 (1,64–4,12)*
Довжина тіла ≤ 48 см	264/64 (19,5)	71/41 (36,6)	2,38 (1,49–3,82)*
Маса тіла ≤ 2,5 кг	278/50 (15,2)	82/33 (28,7)	2,24 (1,35–3,70)*
Довжина тіла < 10-ї процентилі	311/17 (5,2)	101/11 (9,8)	1,99 (0,90–4,39)
Обвід голови менше 10-ї процентилі	215/113 (34,5)	59/53 (24,3)	1,71 (1,12–2,64)*
Маса тіла до довжини тіла <10-ї процентилі	175/153 (46,7)	52/60 (53,6)	1,32 (0,86–2,03)

Примітка. \* – відмінності між групами вірогідні (p<0,05).

У дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, виявлена висока захворюваність у неонатальному періоді, причому у групі 2 вона була вірогідно вищою (табл. 3.9). Захворювання зареєстровано у 71,4 % новонароджених групи 2 і у 51,5 % новонароджених групи 1, ВШ<sup>1-2</sup> = 2,35 (95 % ДІ 1,48–3,74).

Таблиця 3.9

Прогностичне значення для перинатальної передачі ВІЛ захворювань новонароджених у ранньому неонатальному періоді

Фактори ризику	Група 1, ні/так (%)	Група 2, ні/так (%)	ВШ <sup>1-2</sup> (95 % ДІ)
Синдром абстиненції	312/16 (4,9)	95/17 (15,2)	3,49 (1,70–7,17)*
Перинатальне ураження ЦНС	183/145 (44,2)	38/74 (66,1)	2,46 (1,57–3,85)*
Вроджені вади розвитку	309/19 (5,8)	98/14 (12,5)	2,32 (1,12–4,81)*
Асфіксія	277/51 (15,6)	80/30 (26,8)	2,04 (1,22–3,41)*
Вроджені інфекції	303/25 (7,6)	97/15 (13,4)	1,87 (0,95–3,70)

Примітка. \* – відмінності між групами вірогідні (p<0,05).

Найчастіше у новонароджених реєструвалися перинатальні ураження ЦНС (переважно синдром збудження), асфіксія (частіше помірною), вроджені інфекції, вроджені вади розвитку. Перераховані захворювання, окрім вроджених інфекцій, вірогідно частіше спостерігалися у групі ВІЛ-інфікованих дітей. Не виявлено статистично значущого впливу на передачу ВІЛ дитині синдрому респіраторного розладу та жовтяниці новонародженого. Найбільш несприятливе прогностичне значення має виявлення у новонародженого синдрому абстиненції, який свідчить про регулярність споживання матір'ю наркотичних речовин. Таке «злісне» вживання наркотиків пов'язане з високим ризиком трансмісії інфекцій, що передаються через кров (вірусні гепатити В і С), зокрема, з повторним



зараженням іншими штамами ВІЛ, що сприяє швидкому прогресуванню захворювання у ВІЛ-інфікованих осіб.

Таким чином, на першому етапі за допомогою монофакторного аналізу було виявлено цілу низку факторів ризику, що несприятливо впливають на перинатальну передачу ВІЛ. Для вивчення факторів ризику трансмісії ВІЛ в анте- й інтранатальному періодах дані дітей, що отримували грудне вигодовування, з подальшого аналізу були виключені, оскільки визначити час їх інфікування не уявлялося можливим.

Далі для наочної класифікації факторів, що впливають на вертикальну (під час внутрішньоутробного періоду та пологів) передачу ВІЛ, з метою пошуку закономірностей їх групування було проведено процедуру евристичного кластерного аналізу – об'єднання статистично значущих факторів у групи. Результатом евристичної класифікації показників стало виділення восьми кластерів ризику: 1 (А) – шкідливі звички матері (вживання наркотиків і куріння); 2 (В) – клінічні прояви ВІЛ інфекції і/або імуносупресія у матері; 3 (С) – наявність у матері ППСШ або інфекцій, що передаються через кров; 4 (D) – ускладнений перебіг пологів (безводний період – 4 год і більше і/або акушерські маніпуляції); 5 (Е) – пологи через природні пологові шляхи (відсутність планового кесаревого розтину); 6 (F) – відсутність три- і двоетапної АРВ-профілактики; 7 (G) – наявність у новонародженого недоношеності і/або ЗВУР; 8 (H) – наявність захворювання в ранньому неонатальному періоді.

Статистична вірогідність зв'язків, які були виявлені, була перевірена шляхом нелінійного регресійного аналізу (логістична регресія). Графічне відображення результатів регресійного аналізу (рис. 3.2) свідчить про нормальний розподіл результатів та дієвість обраної статистичної моделі.

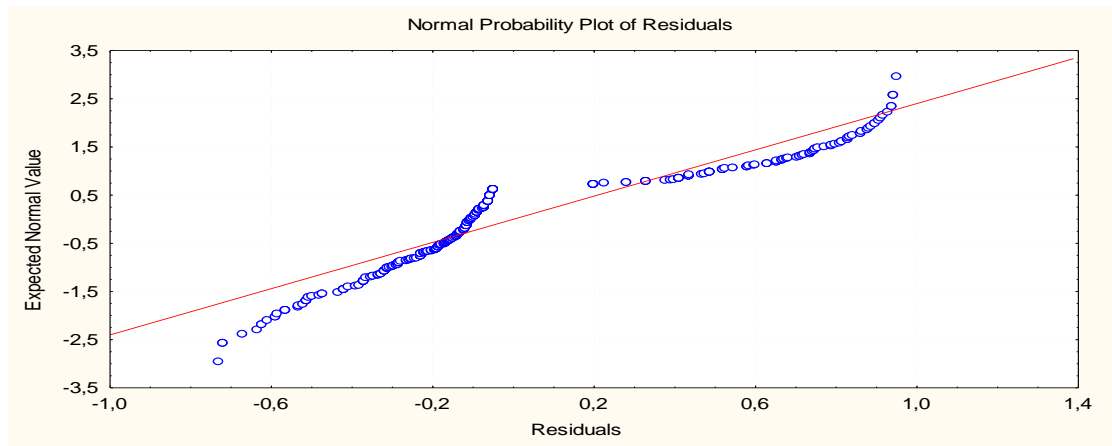
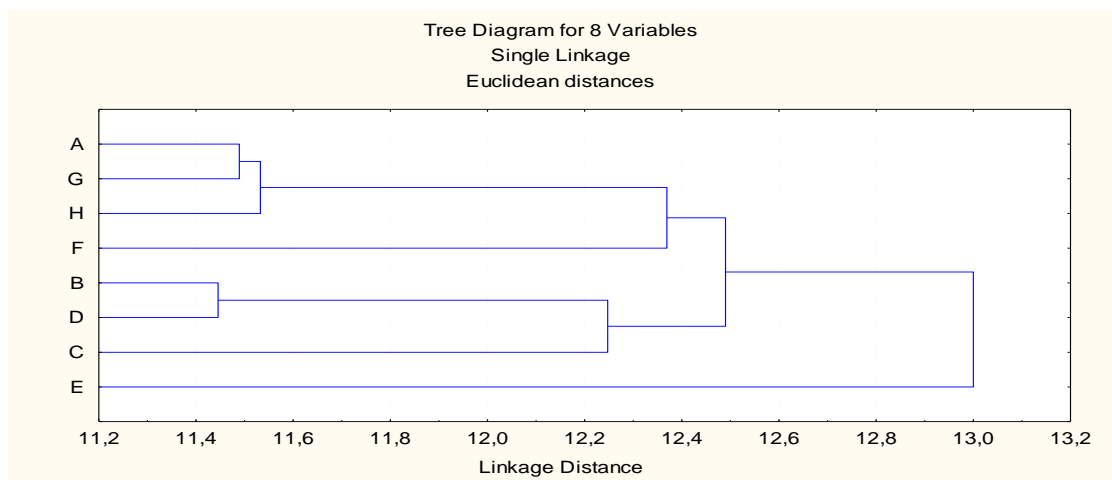


Рис. 3.2. Результати регресійного аналізу статистичної моделі факторів ризику трансмісії ВІЛ

Після виконання об'єднувальної кластеризації та перевірки статистичної моделі наступним кроком аналізу була побудова деревоподібної діаграми – ієрархічного дерева (рис. 3.3).



Linkage distance – евклідова відстань об'єднання; А – шкідливі звички матері; В – клінічні прояви ВІЛ інфекції і/або імуносупресія у матері; С – наявність у матері ПСШ або інфекцій, що передаються через кров; D – ускладнений перебіг пологів; Е – пологи через природні пологові шляхи; F – відсутність три- і двоетапної АРВ-профілактики; G – наявність у новонародженого недоношеності і/або ЗВУР; H – захворювання в ранньому неонатальному періоді.

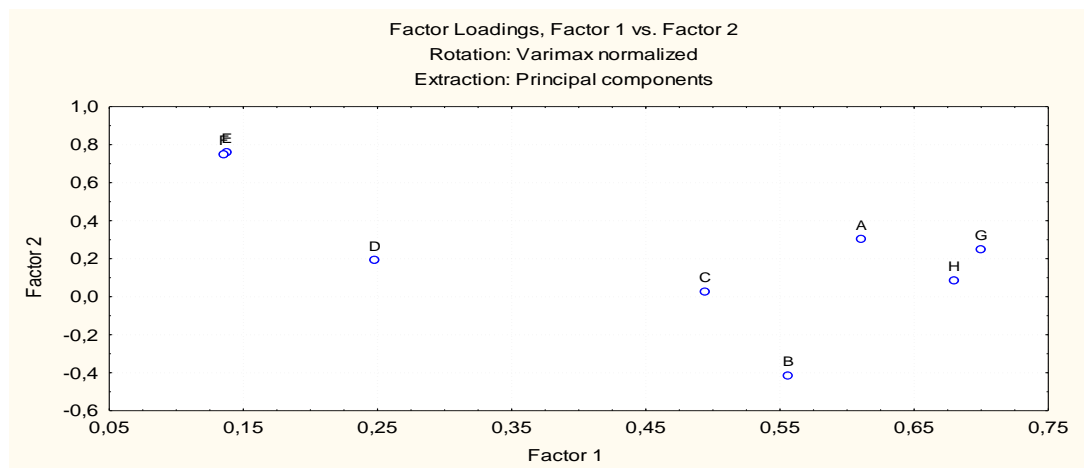
Рис. 3.3. Ієрархічне дерево факторів ризику вертикальної передачі ВІЛ

Кожна поділка на її вертикальній вісі відповідала одному з 8 кластерів (літери по вертикальній вісі). На горизонтальній вісі наводиться евклідова відстань об'єднання, на якому кластери або їх групи організовувалися в нові

класи таксономій. Деревоподібна діаграма демонструє тісне об'єднання в нову таксономію кластерів А, G і H, що можна назвати соціально-біологічними факторами впливу на вертикальну передачу ВІЛ. Це об'єднання закономірне, оскільки пренатальна експозиція шкідливих звичок матері впливає на термін настання пологів і фізичний розвиток новонародженого. На деревоподібній діаграмі спостерігається менш тісне об'єднання перерахованих соціально-біологічних чинників з кластером F (відсутність АРВ-профілактики), що можна пояснити обмеженням доступу соціально неблагополучних жінок до програм АРВ-профілактики. До другої таксономії увійшли як біологічні фактори (кластери В і С), так і медико-біологічні (кластер D). У цьому вузлі деревоподібної діаграми можна помітити, що супровідні інфекції матері менш тісно пов'язані з клінікою ВІЛ-інфекції та ускладненим перебігом пологів. Два останні кластери тісніше зв'язано між собою. Найбільшу відстань відокремлення від перших двох таксономій демонструє кластер E. Це пояснюється тим, що контакт слизових оболонок плода з кров'ю і вагінальним секретом пологових шляхів ВІЛ-інфікованої матері – самостійний фактор ризику вертикальної трансмісії ВІЛ. Цю таксономію можна вважати пов'язаною з медичним впливом на передачу ВІЛ від матері до дитини.

На наступному етапі було проведено дослідження головних компонент і факторний аналіз трьома різними способами (Unrotated, Varimax normalized і Biqatrimax normalized) із побудовою кореляційних матриць. Всіма методами були отримані схожі результати. Найбільш наочна картина розподілу навантажень змінних (кластерів) після обертання (factor rotation) методом Varimax normalized продається на рис. 3.4. Навантаження факторів враховувалися як значущі, якщо значення їх модуля перевищувало 0,6. Кластери, що сильно корелюють між собою, демонстрували схожий відсоток дисперсії (схоже навантаження). Проведені перетворення підтвердили правильність поділу фактів на соціально-біологічні та медичні. На рис. 3.4 видно, що кластери G, H і A демонструють високий відсоток дисперсії (0,61–

0,69) по горизонтальній вісі, вони об'єднуються в значущий фактор ризику вертикальної передачі ВІЛ першого роду – соціально-біологічний фактор. Поєднання цих трьох факторів збільшує ризик передачі ВІЛ дитині у 4,56 рази (ВШ = 4,56; 95 % ДІ 2,82–7,36). Високий відсоток дисперсії (0,74–0,75) по вертикальній вісі демонструють кластери Е і F, вони утворюють значущий фактор ризику вертикальної передачі ВІЧ другого роду – медичний фактор. Поєднання цих двох факторів збільшує ризик передачі ВІЛ дитині у тричі (ВШ = 3,04; 95 % ДІ 1,9–4,87). Поєднання у однієї дитини двох груп факторів збільшує ризик перинатальної трансмісії ВІЛ у 6 разів (ВШ = 6,04; 95 % ДІ 3,14–11,76). Навантаження решти кластерів низьке, їх кореляція між собою слабка.



Factor 1 – соціально-біологічний фактор; Factor 2 – медичний фактор; А – шкідливі звички матері; В – клінічні прояви ВІЛ інфекції і/або імуносупресія у матері; С – наявність у матері ППШ або інфекцій, що передаються через кров; D – ускладнений перебіг пологів; Е – пологи через природні пологові шляхи; F – відсутність три- і двоетапної АРВ-профілактики; G – наявність у новонародженого недоношеності і/або ЗВУР; H – захворювання в ранньому неонатальному періоді.

Рис. 3.4. Факторний аналіз Varimax normalized факторів ризику вертикальної передачі ВІЛ

Таким чином, у результаті проведення монофакторного, регресійного, кластерного та факторного аналізу виявлено два комплекси прогностично значущих несприятливих факторів впливу на вертикальну передачу ВІЛ: 1)

соціально-біологічні (недоношеність і/або ЗВУР, захворювання в ранньому неонатальному періоді і шкідливі звички матері); 2) медичні (відсутність три- і двоетапної АРВ-профілактики і розродження через природні пологові шляхи).

### 3.3. Перинатальні фактори ризику, що впливають на стан здоров'я не інфікованих ВІЛ дітей ВІЛ-інфікованих матерів

Ми вважали за доцільне вивчити не тільки ризик трансмісії ВІЛ, а весь спектр факторів негативного впливу на антенатальний розвиток дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, тому за допомогою методів математичної статистики оцінювали вірогідність відмінностей неінфікованих дітей у порівнянні з новонародженими ВІЛ-негативних матерів.

Згідно із затвердженими Наказом МОЗ України від 20.12.2003 р. № 620 «Методичними рекомендаціями про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної і неонатологічної допомоги», було проведено оцінку перинатальних факторів ризику, даних акушерського анамнезу, супровідних екстрагенітальних захворювань, перебігу даної вагітності та пологів у матерів групи 1 [1, 33]. Отримані дані про перебіг пренатального періоду у 334 не інфікованих ВІЛ дітей ВІЛ-інфікованих матерів (хлопчики/дівчатка – 1:0,89) порівнювали з даними КГ – 100 дітей, народжених не інфікованими ВІЛ матерями (хлопчики/дівчатка – 1:0,94), а за деякими параметрами – з показниками популяції по Одеській області або в Україні [37,47].

Фактори перинатального ризику порівнювалися на підставі зіставлення частоти бінарної ознаки в незалежних групах (КГ і група 1) за допомогою чотирипольних таблиць методом розрахунку  $VШ^{КГ-1}$  і 95 % ДІ. У даному випадку  $VШ^{КГ-1}$  показує, у скільки разів більш ймовірний фактор ризику / захворювання / патологічний стан / показник у групі не інфікованих ВІЛ дітей ВІЛ-інфікованих матерів, ніж серед новонароджених не інфікованих

ВІЛ матерів і/або у популяції, а також дозволяє оцінити вірогідність відмінностей.

Середній вік жінок у групі 1 дорівнював 25,87 року (95 % ДІ 25,26–26,47), що статистично не відрізнялося від середнього віку матерів КГ – 25,11 року (95 % ДІ 23,61–26,62), хоча кількість жінок у віці 30 років і більше у групі 1 була вірогідно більшою (табл. 3.10).

Таблиця 3.10

Фактори перинатального ризику, що впливають на не інфікованих ВІЛ дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками

Фактори ризику	КГ, ні/так (%)	Група 1, ні/так (%)	ВШ <sup>КГ-1</sup> (95 % ДІ)
Вживання ін'єкційних наркотичних речовин	100/0	223/105 (32,0)	-
Зловживання алкоголем	99/1 (1,0)	275/53 (16,2)	19,08 (2,61–139,8)*
Куріння	92/8 (8,0)	182/146 (44,5)	9,22 (4,34–19,62)*
Не має антенатального спостереження	95/5 (5,0)	226/102 (31,1)	8,57 (3,39–1,71)*
Вік 30 років і старше	88/12 (12,0)	255/73 (25,3)	2,1 (1,01–4,05)*

Примітка. \* – відмінності між групами вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Кількість жінок у віці до 18 років у групі 1 (2,1 %) і у КГ (1,9 %) вірогідно не відрізнялась ( $p > 0,05$ ). Середній зріст матерів статистично не відрізнявся і становив 165,1 см (95 % ДІ 164,5–165,7) у групі 1 і 165,9 см (95 % ДІ 163,9–167,9) у КГ. Маса тіла була вірогідно нижчою у матерів групи 1 – 72,5 кг (95 % ДІ 71,6–73,4), ніж у матерів КГ – 76,1 кг (95 % ДІ 74,9 – 77,3). У КГ були тільки міські жінки, у групі 1 кількість сільських мешканок дорівнювала 20 %. У зареєстрованому шлюбі перебували 78 % жінок КГ, тим часом як серед ВІЛ-інфікованих жінок групи 1 цей показник становив 41,7 %.

У досліджуваній групі жінки вірогідно частіше не перебували під час вагітності на обліку в жіночій консультації, ніж у КГ, що знижувало якість

медичної допомоги жінкам і підвищувало перинатальний ризик для їх дітей. Про соціальну дизадаптованість значної частини матерів групи 1 свідчило те, що 14,6 % дітей з народження перебували у будинку дитини. Усі діти КГ знаходилися у сім'ях. Соціально-економічний стан жінок у групі 1 був суттєво нижчим, ніж у КГ.

Матері дітей групи 1 вірогідно частіше, ніж матері КГ, мали шкідливі звички: зловживали алкоголем, курили, вживали ін'єкційні наркотичні речовини, у тому числі, 5,3 % жінок групи 1 були активними СІН і продовжували вживати ін'єкційні наркотичні речовини увесь період вагітності до пологів. У КГ вірогідно менше було жінок, які курили та зловживали алкоголем. Усі матері КГ не вживали ін'єкційних наркотичних речовин. Ці дані узгоджуються з даними літератури про розповсюдженість наркоманії у регіоні [36,44]. Враховуючи низьку якість та забрудненість наркотичних речовин, що вживали жінки групи дослідження, цей фактор має суттєвий негативний вплив на розвиток потомства.

У групах порівняння переважали первородящі жінки. Аборти і мимовільні аборти частіше наголошувалися в анамнезі жінок досліджуваної групи, ніж у КГ (табл. 3.11). Відмінностей у частоті репродуктивних втрат в анамнезі жінок груп порівняння не виявлено.

Таблиця 3.11

Фактори ризику акушерського анамнезу, що впливають на не інфікованих ВІЛ дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками

Фактори ризику	КГ, ні/так (%)	Група 1, ні/так (%)	ВШ <sup>КГ-1</sup> (95 % ДІ)
Аборти в анамнезі	85/15 (15,0)	170/158 (48,2)	5,27 (2,91 – 9,50)*
Мимовільні аборти в анамнезі	97/3 (3,0)	291/37 (11,3)	4,11(1,24–13,63)*
Репродуктивні втрати	98/2 (2,0)	316/12 (3,7)	1,86 (0,41–8,46)
Пологи повторні	68/32 (32,0)	193/135 (41,2)	1,49 (0,93–2,39)

Примітка. \* – відмінності між групами вірогідні (p<0,05).

Захворюваність на інфекції у ВІЛ-інфікованих вагітних була вірогідно вищою, ніж у не інфікованих ВІЛ жінок (табл. 3.12). Опортуністичні інфекції, захворювання на туберкульоз, бактеріальні інфекції, вірусний гепатит С спостерігалися у групі 1 і були відсутніми у жінок КГ.

Таблиця 3.12

Супровідні інфекції у ВІЛ-інфікованих вагітних, що впливають на не інфікованих ВІЛ дітей

Фактори ризику	КГ, ні/так (%)	Група 1, ні/так (%)	ВШ <sup>КГ-1</sup> (95 % ДІ)
Опортуністичні інфекції	100/0	234/25 (9,7)	-
Вірусний гепатит С	100/0	297/31 (9,5)	-
Сифіліс	100/0	303/25 (7,6)	-
Туберкульоз	100/0	315/13 (4,0)	-
Вагінальний кандидоз	90/10 (10,0)	230/80 (25,8)	3,13 (1,55–6,31)*
Герпесвірусная інфекція II типу	99/1 (1,0)	296/14 (4,5)	4,68 (0,61–36,1)
Трихомоніаз	98/2 (2,0)	306/22 (6,7)	3,52 (0,81–15,25)
Бактеріальний вагіноз	95/5 (5,0)	294/34 (10,4)	2,2 (0,84–5,78)
Бактеріальні інфекції	97/3 (3,0)	308/20 (6,1)	2,09 (0,61–7,21)
ГРВІ	94/6 (6,0)	296/32 (9,8)	1,68 (0,68–4,15)
Носійство патогенного стафілокока	98/2 (2,0)	318/10 (3,1)	1,54 (0,33–7,15)
Гестаційний пієлонефрит	93/7 (7,0)	298/30 (9,2)	1,36 (0,58–3,21)
Вірусний гепатит В	96/4 (4,0)	315/13 (4,0)	0,99 (0,32–3,1)

Примітка. \* – відмінності між групами вірогідні ( $p < 0,05$ ).

У 2 % вагітний КГ і у 14,5 % – групи 1 було виявлено ППСШ ( $p < 0,001$ ). Проте за частотою окремих нозологій відмінностей не виявлено. Це, ймовірно, пов'язано з відносно низькою розповсюдженістю ППСШ у популяції порівняно з вибіркою КГ. Так, наприклад, наприкінці 90-х років минулого століття захворюваність на сифіліс у популяції в нашій країні



сягала 120,1–150,9 випадків на 100 000 населення [36]. Вагінальний кандидоз вірогідно частіше виявлявся у ВІЛ-інфікованих жінок. Частота вірусного гепатиту В, носійства патогенного стафілокока, гестаційного пієлонефриту і ГРВІ у групах порівняння була однаковою.

Супровідні екстрагенітальні захворювання (сечової, респіраторної, серцево-судинної системи, системи травлення, обмінно-ендокринної систем, неврологічні порушення) частіше спостерігалися у ВІЛ-інфікованих жінок, ніж у жінок КГ, але вегетосудинна дистонія частіше виявлялася у жінок КГ – 1,9 %, ніж у матерів групи 1 – 7 % ( $p < 0,05$ ).

Перебіг вагітності у ВІЛ-інфікованих матерів характеризувався вірогідно більш високою частотою хронічної плацентарної недостатності, анемії та багатоводдя / маловоддя (табл. 3.13). Ранній гестоз спостерігався частіше у жінок КГ – 8 %, ніж у матерів групи 1 – 17 %. Відмінностей між частотою пізнього гестозу, загрози переривання вагітності, ізосенсибілізації за резус-фактором або за системою АВ0 не виявлено.

Таблиця 3.13

Фактори ризику у перебігу даної вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок, що впливають на не інфікованих ВІЛ дітей

Фактори ризику	КГ, ні/так (%)	Група 1, ні/так (%)	ВШ <sup>КГ-1</sup> (95 % ДІ)
Хронічна плацентарна недостатність	83/17 (17,0)	191/137 (41,8)	4,42 (2,52–7,75)*
Анемія	87/23 (23,0)	175/153 (46,7)	3,31 (2,0–5,5)*
Багатоводдя/маловоддя	96/4 (4,0)	229/29 (8,8)	3,03 (1,04–8,88)*
Загроза переривання	87/13 (13,0)	278/50 (15,2)	1,20 (0,63–2,32)
Пізній гестоз	83/17 (17,0)	285/43 (13,1)	0,73 (0,40–1,36)
Багатоплідна вагітність	93/3 (3,0)	320/8 (2,4)	0,81 (0,21–3,11)

Примітка. \* – відмінності між групами вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Особливості стратегії запобігання перинатальній трансмісії ВІЛ у пологах позначилися на частоті розродження жінок за допомогою планової

операції кесаревого розтину (табл. 3.14). Проте тривалість пологів через природні пологові шляхи статистично не відрізнялась і становила 8,5 год (95 % ДІ 7,67–9,32) у групі 1 і 8,9 год (95 % ДІ 7,9–9,9) – у КГ. Відмінностей між частотою стрімких і затяжних пологів у групах порівняння не виявлено.

Таблиця 3.14

Фактори ризику, виявлені у пологах у ВІЛ-інфікованих жінок, що впливають на не інфікованих ВІЛ дітей

Фактори ризику	КГ, ні/так (%)	Група 1, ні/так (%)	ВШ <sup>КГ-1</sup> (95 % ДІ)
Петрифікати у плаценті	98/2 (2,0)	294/38 (11,6)	6,33 (1,50–26,74) *
Тазове передлежання	98/2 (2,0)	215/13 (4,0)	2,96 (0,65–13,38)
Кесаревій розтин	80/20 (20,0)	224/104 (31,7)	1,86 (1,08–3,20)*
Безводний період $\geq 4$ год	86/14 (14,0)	257/71 (21,6)	1,70 (0,91–3,16)
Амніотомія та епізіотомія	88/12 (12,0)	318/10 (3,1)	0,23 (0,10–0,55)

Примітка. \* – відмінності між групами вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Передчасний розрив плодових оболонок і передчасне відтікання навколоплідних вод спостерігалися у 19,2 % жінок групи 1 і у 11 % – у КГ ( $p < 0,05$ ). Середня тривалість безводного періоду статистично не відрізнялась і дорівнювала 8,33 год (95 % ДІ 6,61–10,03) у групі 1 і 7,22 (95 % ДІ 6,0–8,44) у КГ. Петрифікати у плаценті виявлялися частіше у групі 1, ніж у КГ.

На відміну від КГ, додатковою особливістю перинатального впливу у групі 1 була перинатальна дія АРВ-препаратів, що застосовувалися з метою запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини. Перинатальної експозиції АРВ-препаратів зазнали 80,5 % пар мати–дитина групи 1. Під час вагітності та пологів 55,8% матерів групи дослідження приймали ZDV. Середня тривалість прийому препарату становила 3,76 тиж (95 % ДІ 3,53–3,99). Під час пологів 61,6 % ВІЛ-інфікованих матерів не інфікованих ВІЛ дітей

отримували NVP. У групі 1 24,5 % новонародженим було призначено ZDV, середня тривалість прийому дорівнювала 6,46 діб (95 % ДІ 6,01–6,82). У ранньому неонатальному періоді 71,9 % не інфікованих ВІЛ дітей отримували NVP.

Таким чином, аналіз факторів перинатального ризику виявив значну кількість відмінностей, що відрізняють перебіг антенатального та інтранатального періодів не інфікованих ВІЛ дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, від дітей ВІЛ-негативних матерів.

У матерів групи 1 соціальне неблагополуччя і шкідливі звички спостерігалася вірогідно частіше, ніж у КГ: близько третини матерів вживали наркотичні речовини, майже 45% – палили, 16,2% – зловживали алкоголем. Вживання ін'єкційних наркотиків – це суттєвий фактор ризику, що негативно впливає на антенатальний розвиток плодів у ВІЛ-інфікованих жінок. Аналіз асоціації за методом Кендала виявив вірогідний помірної сили позитивний зв'язок між вживанням ін'єкційних наркотиків і низьким соціально-економічним статусом жінок ( $\tau=0,38$ ), між вживанням ін'єкційних наркотиків поганим спостереженням під час вагітності у жіночій консультації ( $\tau=0,38$ ). Вживання ін'єкційних наркотиків тісно пов'язане з курінням ( $\tau=0,77$ ) і зловживанням алкоголем ( $\tau=0,37$ ). Аналіз асоціації за методом Кендала виявив вірогідний помірної сили позитивний зв'язок між вживанням ін'єкційних наркотиків і наявністю у жінки вірусного гепатиту В ( $\tau=0,25$ ), між вживанням ін'єкційних наркотиків і наявністю у жінки вірусного гепатиту С ( $\tau=0,28$ ). Вживання ін'єкційних наркотиків і куріння мають статистичний зв'язок із хронічною плацентарною недостатністю ( $\tau=0,21$ ,  $\tau=0,32$ , відповідно). Враховуючи розповсюдженість СІН серед ВІЛ-інфікованих жінок, чиї діти не інфікувалися ВІЛ, а також суттєвість негативного пренатального впливу вживання ін'єкційних наркотиків, необхідно виділити дітей матерів-СІН в окремі підгрупи, та провести

подальший аналіз стану здоров'я неінфікованих дітей з урахуванням пренатальної експозиції наркотичних речовин.

Оцінка факторів ризику, що впливають на антенатальний розвиток неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок, виявила суттєвий негативний вплив супровідних інфекцій матерів. У ВІЛ-інфікованих жінок вірогідно частіше спостерігалися різні ко-інфекції: опортуністичні, ППШ, вірусний гепатит С, туберкульоз, бактеріальні, герпесвірусна, вагінальний кандидоз. Розповсюдженість цих захворювань дозволяє віднести новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок до групи ризику за вродженими інфекціями.

Наявність шкідливих звичок, інфекцій, екстрагенітальної патології позначилися на патологічному перебігу вагітності. На відміну від неінфікованої ВІЛ популяції на антенатальний розвиток дітей з антенатальною експозицією ВІЛ вірогідно частіше негативно впливають хронічна плацентарна недостатність, анемія вагітних, що призводить до хронічної внутрішньоутробної гіпоксії у плода.

Спосіб розродження, перинатальна експозиція АРВ-препаратів, штучне вигодовування з народження – характерні риси, що суттєво відрізняють неінфікованих ВІЛ дітей ВІЛ-інфікованих жінок від дітей ВІЛ-негативних матерів. Необхідно провести подальший аналіз впливу цих факторів на стан здоров'я дітей ВІЛ-інфікованих жінок. Для диференціації токсичної дії АРВ-препаратів і ін'єкційних наркотиків подальший аналіз потрібно здійснити у окремих підгрупах з урахуванням пренатальної експозиції наркотичних речовин і специфічних ліків.

#### 3.4. Гестаційна зрілість та фізичний розвиток новонароджених

Виявлення суттєвих відмінностей у перебігу антенатального періоду у дітей ВІЛ-інфікованих жінок (як ВІЛ-інфікованих, так і неінфікованих ВІЛ), на нашу думку, диктують необхідність вивчити стан здоров'я новонароджених з перинатальним контактом з ВІЛ з урахуванням

ретроспективно отриманих даних про уточнення їх ВІЛ-статусу і порівняти їх показники з даними новонароджених ВІЛ-негативних матерів. При оцінці стану здоров'я дітей ми також намагалися враховувати пренатальну дію наркотичних речовин.

Переважає більшість дітей груп 1 і 2 – когорти дослідження (86,2 %) і КГ (97,0 %) народилася доношеними, ВШ = 5,16 (95 % ДІ 1,59–16,78). При цьому середній гестаційний вік новонароджених у групі 1 дорівнював 38,72 тиж (95 % ДІ 38,54–38,91), у групі 2 був вірогідно менше – 38,05 тиж (95 % ДІ 37,66–38,44), у КГ – найвищий – 39,22 тиж (95 % ДІ 38,91–39,54).

У період проведення проспективного дослідження в Одеській області питома вага передчасних пологів коливалася в межах від 1,9 до 2,3 % [37]. Питома вага недоношених у когорті дітей ВІЛ-інфікованих матерів була вище ніж у популяції (ВШ = 5,32 95 % ДІ 1,64–17,29): у групі 1 (9,2 %), у КГ (3 %),  $VШ^{KГ-1} = 3,36$  (95 % ДІ 1,01–11,23), а у групі 2 буда найвищою – 22,61 %,  $VШ^{1-2} = 2,99$  (95 % ДІ 1,68–5,34),  $VШ^{KГ-2} = 9,45$  (95 % ДІ 2,76–32,29).

Середня маса тіла новонароджених у когорті дослідження сягала 2934 г (95 % ДІ 2880–2988), у дітей КГ вона була вірогідно більше – 3413 г (95 % ДІ 3285–3542). Середня маса тіла новонароджених групи 1 дорівнювала 3030 г (95 % ДІ 2970–3090), у дітей групи 2 була вірогідно нижче – 2746 г (95 % ДІ 2649–2841).

Питома вага дітей з малою масою тіла при народженні у групі 1 сягала 14,8 %, у групі 2 – 26,95 %, у КГ була вірогідно менше – 3,0 %. Під час проведення дослідження доля дітей з малою масою тіла при народженні в Україні сягала 5,3 % [47]. Частка дітей з дуже малою масою тіла у групі 1 дорівнювала 0,6 %, у групі 2 – 1,74 %, у КГ таких дітей не виявлено. Дві дитини з екстремальною малою масою тіла померли до уточнення ВІЛ-статусу, тому у групи 1 і 2 не вийшли.

Середня довжина тіла усіх новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок сягала 50,05 см (95 % ДІ 49,77–50,32), у КГ була вірогідно більше – 51,66 см (95 % ДІ 51,07–52,25). Середня довжина тіла новонароджених групи 1 була

вірогідно більше – 50,46 см (95 % ДІ 50,16–50,76), ніж у дітей групи 2 – 49,10 см (95 % ДІ 48,53–49,66).

Середній показник обвід голови усіх новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок дорівнював 33,10 см (95 % ДІ 32,95–33,27), у дітей КГ був вірогідно більше – 34,42 см (95 % ДІ 34,08–34,75). Обвід голови у новонароджених групи 1 сягала 33,37 см (95 % ДІ 33,2–33,53) і вірогідно перевищувала цей показник у дітей групи 2 – 32,55 см (95 % ДІ 32,22–32,88).

У період проведення проспективного дослідження питома вага новонароджених із ЗВУР в регіоні коливалася в межах від 6,9 до 7,3 % [37]. У когорті новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок питома вага дітей зі клінічним діагнозом ЗВУР дорівнювала 37,6 %, а у КГ – 7,0 % (ВШ = 8,08 95 % ДІ 3,67–17,83). Серед доношених новонароджені групи 1 зі ЗВУР були 21,1 %, а у групі 2 – 41,4 %,  $VШ^{1-2} = 2,54$  (95 % ДІ 1,55–4,15),  $VШ^{КГ-1} = 3,59$  (95 % ДІ 1,59–8,12),  $VШ^{КГ-2} = 12,22$  (95 % ДІ 5,14–29,1). Серед недоношених групи 1 дві дитини мали ще ЗВУР, а у групі 2 таких новонароджених було 11. У КГ недоношених дітей зі ЗВУР не виявлено. Методом Кендала виявлено, що у когорті дослідження ЗВУР більшою мірою асоціювався із внутрішньоутробною експозицією наркотичних речовин ( $\tau=0,29$ ), ніж недоношеність ( $\tau=0,17$ ,  $p<0,05$ ).

Аналіз розподілу антропометричних показників новонароджених груп 1 і 2 у порівнянні з КГ за процентильними коридорами (рис. 3.5) виявив більш значні порушення показників маси тіла до віку, ніж довжини тіла до віку: масу тіла менше 10-ї процентилі у групі 1 виявлено у 28,7 %, а у групі 2 – у 47,9 % ( $p<0,05$ ); довжину тіла менше 10-ї процентилі у групі 1 зареєстровано у 9,7 %, а у групі 2 – у 11,5 % ( $p>0,05$ ). Аналіз гармонійності розвитку новонароджених (відповідність маси тіла щодо довжини тіла) показав грубі порушення у 50,9 % дітей групи 1 і у 59,4 % новонароджених групи 2 ( $p>0,05$ ), тобто у половини новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок відзначалася асиметрія розвитку – маса тіла була недостатньою щодо довжини тіла, що має зв'язок з курінням матерів ( $\tau = 0,4$ ). У дітей із ЗВУР

превалював асиметричний тип затримки розвитку. Звертає на себе увагу той факт, що у обвід голови у 42,8 % новонароджених групи 1 і у 57,3 % новонароджених групи 2 була менше 10-ї перцентилі ( $p < 0,05$ ), що, ймовірно, пов'язано з токсичною дією наркотичних речовин або є результатом хронічної гіпоксії в антенатальний період. Виявлення цього факту вимагає подальшої диференційованого аналізу чинників несприятливої дії та оцінки нервово-психічного розвитку неінфікованих ВІЛ дітей ВІЛ-інфікованих матерів з урахуванням пренатальної експозиції наркотичних речовин.

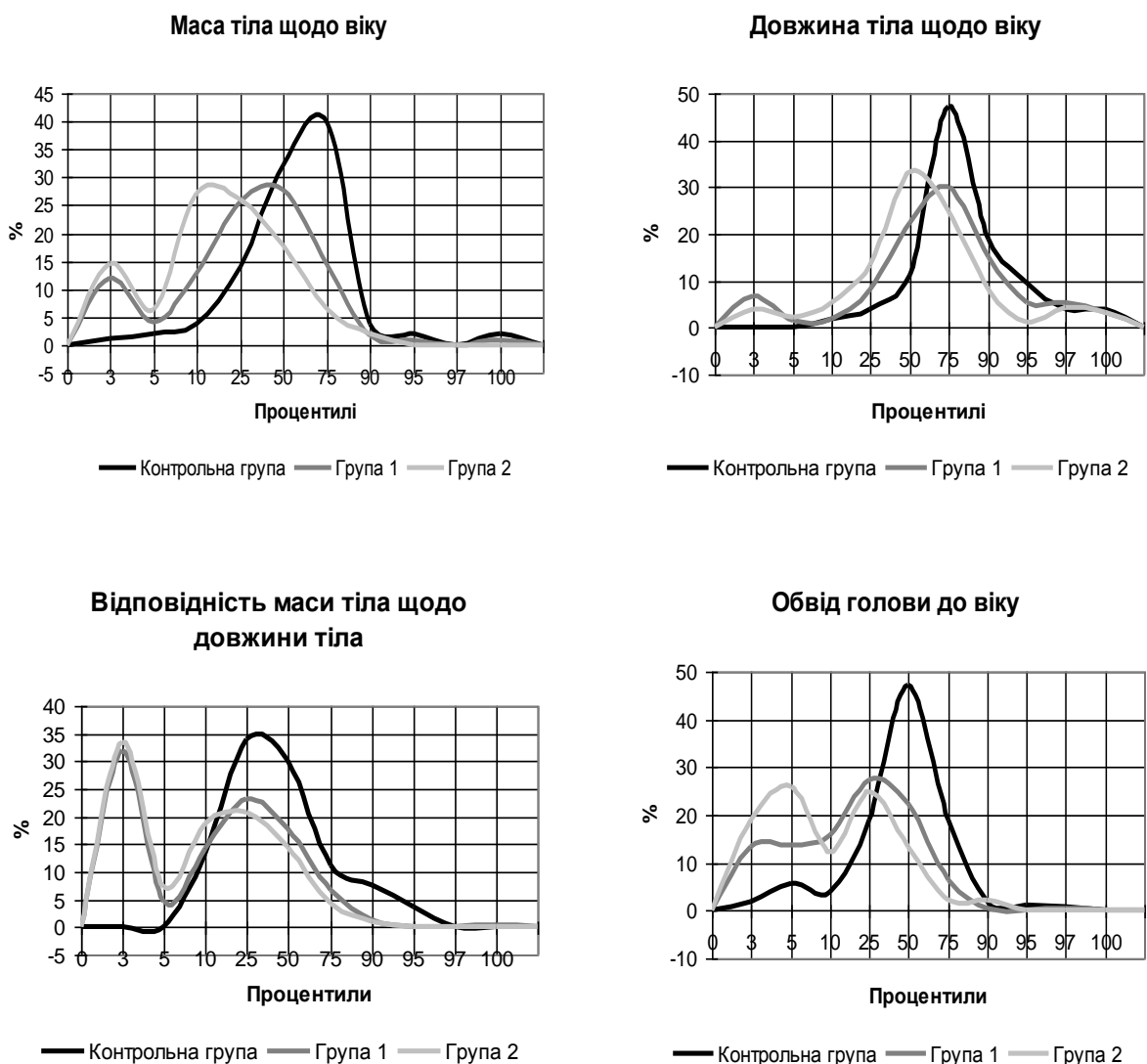


Рис. 3.5. Розподіл за перцентильними коридорами антропометричних показників новонароджених у групах

Оцінку параметрів гестаційної зрілості, фізичного розвитку і захворюваності у неінфікованих і ВІЛ-інфікованих новонароджених проводили також в підгрупах в залежності від даних про вживання ВІЛ-інфікованими жінками наркотичних речовин (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

## Антропометричні показники у новонароджених у підгрупах

Групи	Маса тіла, г (95 % ДІ)	Довжина тіла, см (95 % ДІ)	Обвід голови, см (95 % ДІ)
1.1	3143 (3078–3208)	51,03 (50,72–51,34)	33,68 (33,5–33,86)
1.2	2781 (2673–2891) <sup>1</sup>	49,22 (48,62–49,81) <sup>1</sup>	32,67 (32,38–32,98) <sup>1</sup>
2.1	2897 (2724 – 3049) <sup>2</sup>	49,69 (48,82–50,57) <sup>2</sup>	32,90 (32,37–33,44) <sup>2</sup>
2.2	2607 (2490 – 2790) <sup>1</sup>	48,55 (47,82–49,28) <sup>1</sup>	32,21 (31,83–32,58) <sup>1</sup>
КГ	3413 (3285–3542) <sup>3</sup>	51,66 (51,07–52,25) <sup>3</sup>	34,42 (34,08–34,75) <sup>3</sup>

Примітка. Відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ): <sup>1</sup> – між підгрупами 1.1 і 1.2 або 2.1 і 2.2; <sup>2</sup> – між підгрупами 1.1 і 2.1 або 1.2 і 2.2; <sup>3</sup> – між підгрупою 1.1 і КГ.

У відповідних групах (1 і 2) антропометричні показники у новонароджених матерів-СІН були вірогідно нижчі, ніж у дітей ВІЛ-інфікованих матерів, які не зазнали пренатальної дії наркотичних речовин. При цьому слід зазначити, що маса тіла, довжина тіла і обвід голови у неінфікованих ВІЛ новонароджених ВІЛ-інфікованих матерів без пренатальної експозиції ВІЛ були вірогідно нижче, ніж у новонароджених у КГ. Антропометричні показники ВІЛ-інфікований новонароджених матерів-СІН були найнижчими.

Як показано на рис. 3.6, розподіл новонароджених за гестаційною зрілістю та відповідністю фізичного розвитку щодо терміну гестації у підгрупах залежить від пренатальної експозиції наркотичних речовин, як у неінфікованих, так і у ВІЛ-інфікованих новонароджених. Серед неінфікованих новонароджених питома вага недоношених майже в тричі більше ( $VШ = 2,94$ ; 95 % ДІ 1,36–6,38), а питома вага доношених із ЗВУР у 2,5 рази більше у підгрупі дітей матерів-СІН ( $VШ = 2,47$ ; 95 % ДІ 1,52–4,02).



Відповідні показники у підгрупах ВІЛ-інфікованих дітей з урахуванням експозиції наркотичних речовин гірші, ніж у неінфікованих дітей. У групі 2 частка недоношених на чверть вища, а кількість дітей із ЗВУР в 1,63 разу більша у новонароджених матерів-СІН.

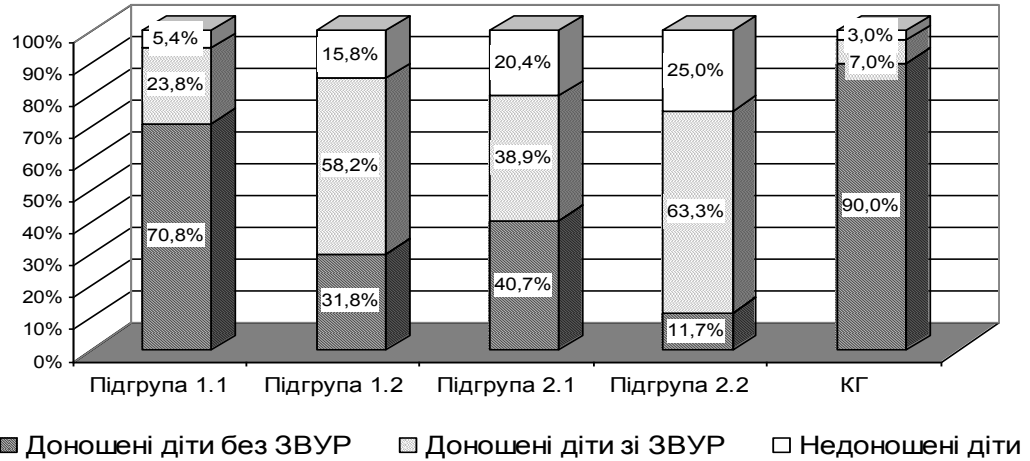


Рис. 3.6. Розподіл новонароджених за гестаційною зрілістю та відповідністю фізичного розвитку щодо терміну гестації у підгрупах

Розподіл антропометричних показників новонароджених з урахуванням пренатального впливу наркотичних речовин за процентильними коридорами виявив більш значні порушення фізичного розвитку у новонароджених матерів-СІН (рис. 3.7). Маса тіла до віку менш 10-ї процентилі виявлено у підгрупі 1.1 у 24,4 %, а у підгрупі 1.2 – у 61,2 %, у підгрупі 2.1 – у 37,6 %, а у підгрупі 2.2 – у 68,3 % новонароджених. Довжину тіла до віку менш 10-ї процентилі зареєстровано у 5,9 % дітей у підгрупі 1.1 і у 18,8 % – у підгрупі 1.2, у підгрупі 2.1 – у 16,5 % і у підгрупі 2.2 – у 31,6 %. Маса і довжина тіла новонароджених підгрупи 1.1 найбільше наближується до розподілу за процентильними коридорами до новонароджених КГ.

На рис. 3.7 також видно порушення гармонійності розвитку у значній частки новонароджених в усіх підгрупах когорти дослідження. Асиметрія розвитку у вигляді превалювання довжини тіла над масою тіла виявлялася, як у новонароджених із ЗВУР, так і у дітей з масою тіла більше 10-ї процентилі.

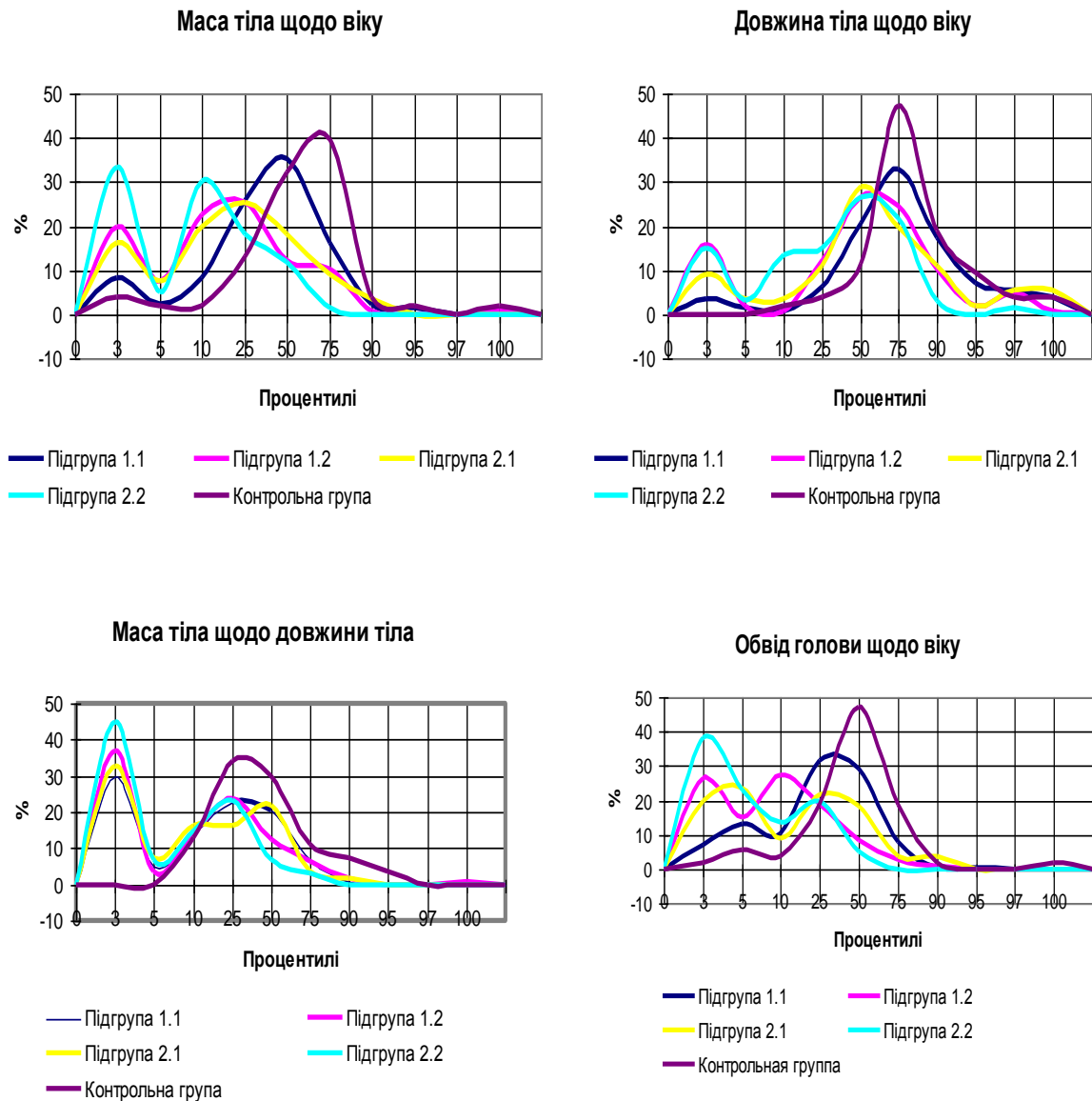


Рис. 3.7. Розподіл за процентильними коридорами антропометричних показників новонароджених у підгрупах

Питома вага новонароджених, у яких обвід голови менше 10-ї процентилі, у підгрупі 1.2 сягає 41,5 %, а у підгрупі 2.2 – 75,0 %. Цей факт свідчить про дуже несприятливий вплив пренатальної експозиції наркотичних речовин на внутрішньоутробний розвиток мозку. ВІЛ-інфекції матері також несприятливо впливає на цей процес: обвід голови менше 10-ї процентилі виявлено у 30,3 % новонароджених у підгрупі 1.1. У новонароджених з перинатальною трансмісією ВІЛ без пренатальної дії наркотичних речовин обвід голови менше 10-ї проценти лі зареєстровано у 52,7 %. Методом рангової кореляції за Спірменом виявлено помірної сили

негативний зв'язок між обводом голови новонародженого і курінням матері під час вагітності ( $\rho = -0,32$ ), а також між обводом голови новонародженого і хронічною плацентарною недостатністю ( $\rho = -0,27$ ).

Таким чином, у новонароджених ВІЛ-інфікованих матерів виявлено значні відмінності у гестаційній зрілості та фізичному розвитку в порівнянні з дітьми КГ, що характеризується великою часткою недоношених і дітей з асиметричним типом ЗВУР. Порушення гармонійності розвитку виявлено також у доношених новонароджених без ознак ЗВУР. Антропометричні показники ВІЛ-інфікованих новонароджених вірогідно нижчі, ніж у неінфікованих дітей. Одержані дані також свідчать, що пренатальна дія наркотичних речовин істотно впливає на гестаційну зрілість новонароджених (як неінфікованих, так і ВІЛ-інфікованих) та суттєво порушує їх фізичний розвиток і розвиток їх головного мозку.

### 3.5. Перебіг періоду адаптації у новонароджених

Проведено аналіз оцінки новонароджених за шкалою Апгар у першу хвилину життя. На першій хвилині життя середній бал у групі 1 дорівнював 8,16 (95 % ДІ 8,08–8,24), а у групі 2 був вірогідно нижчим – 7,89 (95 % ДІ 7,72–8,03), ніж у групі 1. У новонароджених КГ оцінка за шкалою Апгар була вірогідно вище, ніж в групах дослідження – 8,35 (95 % ДІ 8,28–8,42). Частка дітей з оцінкою 6–7 балів на першій хвилині дорівнювала: у групі 1 – 14,6 %, у групі 2 – 22,7 % і у КГ – 2,04 %. У 1,0 % новонароджених групи 1 і у 4,1% дітей групи 2 оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині життя була нижче 6 балів, у КГ подібних випадків не виявлено. Порівняння цього показника у підгрупах з урахуванням пренатальної дії наркотичних речовин виявило вірогідно нижчу оцінку у дітей матерів-СІН: 1.1 – 8,2 балу (95 % ДІ 8,15–8,25), 1.2 – 8,07 балу (95 % ДІ 7,99–8,15), 2.1 – 8,06 балу (95 % ДІ 7,97–8,16), 2.2 – 7,78 балу (95 % ДІ 7,65–7,92).

На п'ятій хвилині життя також виявлено відмінності у середніх балах оцінки за шкалою Апгар: у групі 1 – 8,46 балу (95 % ДІ 8,39–8,51), у групі 2 – 8,17 балу (95 % ДІ 8,01–8,33), у КГ вірогідно вище – 8,68 балу (95 % ДІ 8,58–8,78). При пренатальній експозиції наркотичних речовин оцінка за шкалою Апгар на п'ятій хвилині також була вірогідно нижча: 8,32 балів (95 % ДІ 8,24–8,4) у підгрупі 1.2 і у підгрупі 1.1 8,56 балів (95 % ДІ 8,45–8,67), 8,26 балу (95 % ДІ 8,20–8,33) у підгрупі 2.2 і 8,48 балу (95 % ДІ 8,39–8,57) у підгрупі 2.1.

Обвівання шиї пуповиною при народженні виявлено у 15,6 % дітей групи 1, у 17,6 % новонароджених групи 2 і у 12 % у КГ, ці відмінності не вірогідні:  $VШ^{1-2} = 0,58$  (95 % ДІ 0,33–0,83),  $VШ^{КГ-1} = 1,35$  (95 % ДІ 0,69–2,66). Також не виявлено відмінностей у частоті цієї події між підгрупами 1.1 і 1.2 (16,1 і 14,3 % відповідно),  $VШ^{1.1-1.2} = 0,86$  (95 % ДІ 0,44–1,7), а також між підгрупами 2.1 і 2.2 (22,5 і 18,33 % відповідно),  $VШ^{2.1-2.2} = 0,69$  (95 % ДІ 0,28–1,71).

З народження не годувалися груддю 98,9% дітей групи 1 і 91,0 % дітей групи 2; усі діти КГ отримували природне вигодовування. Проблеми з початком ентерального вигодовування, що зумовлені морфологічною незрілістю або наявністю захворювань, виявлено у 15,1 % новонароджених групи 1, у 26,7 % новонароджених групи 2 ( $p < 0,05$ ) і у 3 % дітей КГ ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$ ). У підгрупах 1.2 і 2.2 проблеми з початком ентерального годування були вірогідно частіше, ніж у підгрупах 1.1 і 2.1.

У новонароджених ВІЛ-інфікованих матерів, не зважаючи на більшу частку недоношених дітей, виявлено, що відсоток транзиторної первинної втрати маси тіла був вірогідно меншим – 5,49 % (95 % ДІ 5,31–5,68), ніж у КГ – 6,12 % (95 % ДІ 5,78–6,46). Можливим поясненням цього факту є відмінності у характері вигодовування і менший відсоток втрати маси тіла при штучному вигодовуванні. Відмінностей у строках відновлення початкової маси тіла у дітей групи 1 і КГ на виявлено. У новонароджених групи 2 втрата маси тіла була більше (7,51 %; 95 % ДІ 6,44–8,58), а темпи

відновлення початкової маси тіла були нижче. У періоді адаптації виявлено вірогідні відмінності між підгрупами в динаміці маси тіла. У дітей матерів-СІН відсоток втрати маси тіла був більш значним, а відновлення початкової маси тіла було більш тривалим (рис. 3.8).

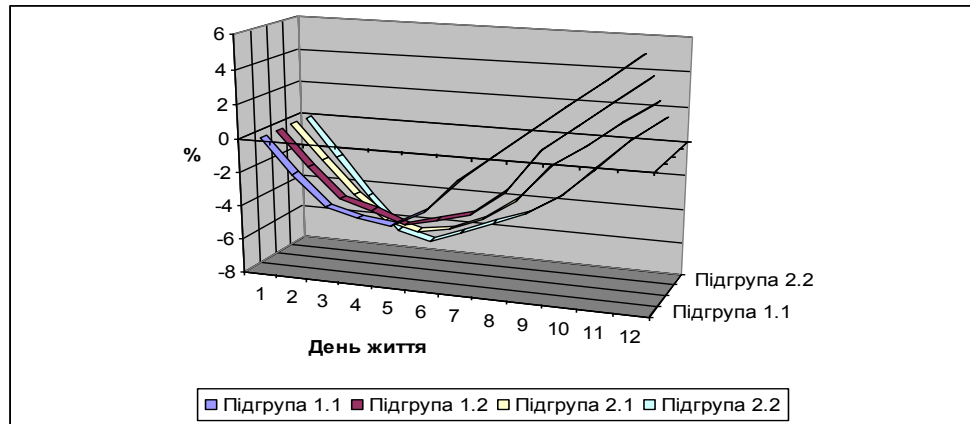


Рис. 3.8. Відсоток транзиторної втрати маси тіла новонароджених у підгрупах

Ця динаміка маси тіла пояснюється відмінностями у підгрупах частки недоношених дітей, а також, можливо, вказує на більшу розповсюдженість порушень адаптаційних процесів і захворювань у підгрупі новонароджених, зазнавши пренатальну дію наркотичних речовин.

Не виявлено статистичних відмінностей у частоті неонатальної жовтяниці, як в групах порівняння: у групі 1 – 12,6 %, у групі 2 – 13,7 % і у КГ – 18,0 %,  $VШ^{1-2} = 0,36$  (95 % ДІ 0,17–0,66),  $VШ^{КГ-1} = 1,6$  (ДІ 0,87–3,0), так і в підгрупах порівняння: у підгрупі 1.1 – 10,1 % і у підгрупі 1.2 – 16,3 %,  $VШ^{1.1-1.2} = 1,73$  (95 % ДІ 0,86–3,46), у підгрупі 2.1 – 11,4 % і у підгрупі 1.2 – 16,1 %,  $VШ^{2.1-2.2} = 1,23$  (95 % ДІ 0,73–1,86). Також в групах і підгрупах порівняння не виявлено відмінностей у частоті транзиторної зміни теплового балансу, транзиторних змін шкірних покривів, транзиторного гормонального (статевого) кризу, транзиторних особливостей функції нирок.

### 3.6. Становлення мікробіоценозу шкіри новонароджених

Наявність у ВІЛ-інфікованих жінок широкого спектру інфекцій захворювань шкіри та слизових оболонок можуть суттєво впливати на

процеси становлення шкірного мікробіоценозу новонароджених та їх захворюваність. Тому, на нашу думку, доцільно вивчити особливості мікробної колонізації шкіри новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок при наявності або відсутності шкірного контакту в перші хвилини й години життя, а також при сумісному або роздільному перебування матерів і дітей; порівняти дані про мікробіоціноз шкіри новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок з новонародженими ВІЛ-негативних матерів для вирішення питання про доцільність та безпеку раннього шкірного контакту новонароджених з ВІЛ-інфікованими матерями, обґрунтування рекомендацій щодо цього питання.

У новонароджених вивчено динаміку мікробного спектру шкіри до контакту „шкіра до шкіри” і після контакту та безперервного цілодобового сумісного перебування з матерями. Під наглядом перебувало 42 новонароджених, яких було поділено на три групи: група дослідження – 18 дітей ВІЛ-інфікованих жінок, народжених за допомогою операції кесаревого розтину, з шкірним контактом та сумісним перебуванням з матерями; група порівняння – 7 дітей ВІЛ-інфікованих жінок, які у зв’язку із станом матерів не мали шкірного контакту та перебували у відділенні без матерів під наглядом медичного персоналу; КГ – 17 дітей ВІЛ-негативних жінок, народжених за допомогою операції кесаревого розтину із шкірним контактом та сумісним перебуванням з матерями. До усіх груп включали доношених дітей з оцінкою за шкалою Апгар – 7–10 балів. Такий порядок дослідження надав можливість вивчити вплив шкірного контакту новонародженого з матір’ю на становлення мікробіоценозу шкіри дитини, безпечність (с точки зору контамінації патогенними мікробними збудниками) та ефективність контакту з ВІЛ-інфікованими матерями, оцінити ризик контамінації нозокомеальною мікрофлорою при відсутності контакту матері та дитини. Вивчення процесу становлення мікробіоцінозу у дітей, народжених за допомогою операції кесаревого розтину, виключило мікробне обміненіння шкіри під час народження вагінальною мікрофлорою. Проводячи такий

ретельний добір дітей до груп дослідження, ми також прагнули максимально уникнути впливу пре- та інтранатальних факторів.

Бактеріологічне дослідження шкіри під пахвою у всіх дітей проводили через декілька хвилин після народження до обробки шкіри та на другу добу життя після щонайменше 24 год сумісного перебування.

Більшість ВІЛ-інфікованих матерів були у стадії безсимптомного носійства ВІЛ. Усі ВІЛ-інфіковані жінки в останні 4–8 тиж вагітності отримували ZDV для попередження перинатальної передачі ВІЛ. Незважаючи на відсутність клінічних проявів захворювання, у 36 % з них діагностувались порушення стану імунної системи –  $CD4^+$ -лімфоцити  $<500$  у 1 мкл. Споживали ін'єкційні наркотики 16 % ВІЛ-інфікованих матерів, 48 % – палили. У КГ матерів-СІН не було, тютюнокуріння виявлено тільки в одному випадку. У матерів в групі дослідження та порівняння ІПСШ виявлено в 2,4 разів більше, ніж в КГ. Найчастіше діагностувалися кандидоз (44 %), трихомоніаз (24 %), бактеріальний вагіноз (32 %), генітальний герпес (4 %), сифіліс (8 %). У ВІЛ-інфікованих матерів в 2,1 рази частіше, ніж в КГ, виявлено високі титри IgG до цитомегаловірусу, вірусу простого герпесу II типу і токсоплазми – збудників опортуністичних інфекцій, що відіграють важливу роль у інфікуванні фето-плацентарного комплексу (група TORCH-інфекцій). Поряд з наявністю ІПСШ, у ВІЛ-інфікованих вагітних виявлено ряд особливостей мікробіоценозу піхви. В групі дослідження та порівняння умовно-патогенна мікрофлора виявлялась у 2,5 разів частіше, ніж в КГ; у більшості випадків це буда грам-негативна патогенна флора (ентеробактерії, бактероїди). У матерів КГ в мікробному спектрі піхви переважали лактобактерії. Виявлені дані свідчать про значне порушення стану мікробіоценозу піхви у ВІЛ-інфікованих жінок. Значна розповсюдженість у ВІЛ-інфікованих жінок ІПСШ і збудників TORCH-інфекцій сприяє антенатальному інфікуванню плода збудниками інфекцій та порушенню становлення його імунітету. Вивчення стану шкіри ВІЛ-інфікованих матерів виявило себорейний дерматит – у 32 %, гнійно-запальні висипи – у 28 %,

кандидозні ураження шкіри або нігтів – у 24 %, що розцінювалося, як ризик інфікування їхніх дітей.

Антропометричні параметри дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, статистично не відрізнялися між собою, але були вірогідно нижчими, ніж в КГ, а також повною мірою відповідали описаним раніше особливостям фізичного розвитку у групі дослідження.

У переважної більшості новонароджених КГ до шкірного контакту з матерями виявлено стерильність шкіри. Тільки у 3 (17,6 %) дітей КГ із середовища нагромадження виділено епідермальний стафілокок. У групі дослідження і у групі порівняння стерильними були тільки по одному новонародженому (5,6 % і 14,3 %). Майже у половини новонароджених цих груп виділено із середовища нагромадження *St. Epidermidis*. Крім того, у двох дітей з групи дослідження і у однієї дитини з групи порівняння в перші хвилини життя виявлено *St. Aureus*. При першому дослідженні виявлено *E. Coli* (із середовища нагромадження) у 4 і 1 новонароджених груп дослідження і порівняння. На відміну від КГ, де *St. Epidermidis* був чутливим до усіх груп антибіотиків, мікроорганізми половини дітей ВІЛ-інфікованих жінок були чутливі тільки до антибіотиків фторхінолонового ряду.

У процесі клінічного спостереження стан дітей усіх трьох груп оцінювався як задовільний. Під час перебування у пологовому будинку захворювання шкіри у вигляді пелюшкового дерматиту було виявлено тільки у 2 новонароджених з групи порівняння. Дослідження мікробіоценозу шкіри новонароджених, яке проведено після шкірного контакту з матір'ю, що найменш, після доби сумісного перебування, виявило суттєві відмінності у новонароджених в усіх групах. У 47,1 % дітей КГ виділявся *St. Epidermidis* з середовища нагромадження; у 35,3 % дітей рівень цього мікроорганізму був  $10^3$ – $10^4$ . У 11,1 % дітей групи дослідження виділявся з середовища нагромадження *St. Epidermidis*; у 55,6 % дітей рівень цього мікроорганізму був  $10^5$ ; у 3 дітей (16,7 %) виявлено *St. Aureus*, у 5 дітей (27,8 %) – *E. Coli* (з середовища нагромадження). У групі порівняння поряд з наявністю *St.*



*Epidermidis* ( $10^5$ ) у 3 із 7 новонароджених виділено ентерококки, у двох випадках – гемолізуючий стафілокок, в одному випадку – клебсіеллу та *E. Coli*. У 33,3 % новонароджених групи дослідження і у 57,1 % – групи порівняння ( $p < 0,05$ ) спостерігалось обмеження чутливості мікроорганізмів до антибіотиків: зберігалася чутливість тільки до антибіотиків фторхінолонового ряду. У КГ мікрофлора була чутлива до антибіотиків широкого спектру дії або до більшості антибіотиків.

Таким чином, незважаючи на те, що ранній шкірний контакт та цілодобове сумісне перебування новонароджених з ВІЛ-інфікованими матерями призводить до колонізації шкіри дітей не тільки сапрофітною, але і умовно патогенною флорою з резистентністю до ряду антибіотиків, цей контакт сприяє захисту дітей від контамінації нозокоміальною флорою, тому він рекомендується для стандартного ведення цієї категорії новонароджених у пологовому будинку.

### 3.7. Захворювання в період новонародженості

Порушення стану здоров'я вагітних жінок, несприятливий перебіг антенатального періоду, поширеність недоношених дітей і дітей із ЗВУР знайшло своє віддзеркалення у рівні захворюваності у когорті дослідження – у 57,9 % дітей ВІЛ-інфікованих матерів зареєстровано захворювання у період новонародженості, у КГ – 29 % (ВШ = 3,36 95 % ДІ 2,1–5,39). Розрахований у порівнянні з популяційним ППЗ дорівнював 200,1 %. Частка дітей із захворюваннями у групі 1 сягала 52,2 %,  $VШ^{KG-1} = 2,7$  (95 % ДІ 1,52–4,81), у групі 2 – 71,9 %,  $VШ^{KG-2} = 6,34$  (95 % ДІ 3,24–12,41),  $VШ^{1-2} = 3,26$  (95 % ДІ 2,08–5,11). У структурі захворюваності лідирувало перинатальне ураження ЦНС. Цей діагноз зареєстровано у 50,0 % новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок, в групі 2 новонароджених з цим діагнозом було вірогідно більше (табл. 3.16). Перинатальне ураження ЦНС проявлялося у вигляді синдрому церебральної збудливості у 51,1 % новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок;

Таблиця 3.16

## Захворювання новонароджених ВІЛ-інфікованих матерів у групах

Захворювання	КГ, ні/так (%)	Група 1, ні/так (%)	Група 2, ні/так (%)	ВШ <sup>КГ-1</sup> (95 % ДІ)	ВШ <sup>1-2</sup> (95 % ДІ)
Перинатальне ураження ЦНС	78/12 (12,0)	183/145 (44,3)	38/76 (66,7)	5,77 (2,67–12,48)*	2,36 (1,51–3,68)*
Асфіксія	97/3 (3)	265/50 (15,9)	85/29 (25,4)	6,04 (1,43–25,47)*	1,81 (1,07–3,04)*
Вроджені інфекції	100/0	303/25 (7,6)	95/19 (16,7)	-	2,42 (1,28–4,60)*
Вроджені вади розвитку	100/0	309/19 (5,8)	106/8 (7,02)	-	0,54 (0,52–2,89)
Синдром респіраторного розладу	100/0	297/14 (5,4)	106/8 (7,02)	-	0,73 (0,65–3,92)
Синдром абстиненції	100/0	312/16 (4,9)	95/17 (15,2)	-	3,49 (1,70–7,17)*

Примітка. \* – відмінності між групами вірогідні ( $p < 0,05$ ).

у вигляді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у 18,5 % дітей. Асфіксія була переважно помірного ступеню. Аналіз асоціації за методом Кендала виявив помірної сили позитивний зв'язок між перинатальним ураженням ЦНС і хронічною плацентарною недостатністю ( $\tau=0,36$ ), між перинатальним ураженням ЦНС і курінням ( $\tau=0,32$ ), між перинатальним ураженням ЦНС і зловживанням матір'ю алкоголем ( $\tau=0,28$ ), між перинатальним ураженням ЦНС і відсутністю медичного спостереження вагітної ( $\tau=0,27$ ). Аналіз асоціації за методом Спірмена виявив помірної сили негативний зв'язок між ураженням ЦНС і масою тіла при народженні ( $\rho= -0,44$ ), між ураженням ЦНС і обводом голови ( $\rho= -0,39$ ), між ураженням ЦНС і довжиною тіла ( $\rho= -0,34$ ), між ураженням ЦНС і гестаційним віком дитини ( $\rho= -0,25$ ).

Спектр вроджених інфекцій було представлено сифілісом, пневмонією, герпесвірусною, цитомегаловірусною інфекцією, сепсисом, вірусним гепатитом В та ін. Аналіз асоціації за методом Кендала виявив помірної сили позитивний зв'язок між вродженими інфекціями і ППСШ у вагітних ( $\tau=0,36$ ), між вродженими інфекціями і опортуністичними інфекціями у матерів ( $\tau=0,26$ ), між вродженими інфекціями і недоношеністю ( $\tau=0,26$ ).

Синдром абстиненції асоціювався, як споживанням ін'єкційних наркотиків, так із зловживанням алкоголю. Згідно даних V. Godding (2004), синдром абстиненції також може проявлятися у новонароджених у зв'язку з тяжким материнським зловживанням тютюнокурінням [182].

Вроджені вади розвитку відсутні у новонароджених в КГ, що пояснюється обмеженістю вибірки. У Одеській області в період дослідження зареєстровано вроджені аномалії розвитку у 17,1–17,8 на 1000 дітей, народжених живими [37]. Для оцінки розповсюдженості вад розвитку в когорті дослідження було розраховано ППЗ, який сягав 310,8 %. У групі 1 ППЗ дорівнював 254,7 %, а у групі 2 був вірогідно вищим – 430,8 % ( $p<0,0001$ ). Вроджені вади розвитку було представлено вадами розвитку серцево-судинної системи, органів травлення, ЦНС, множинними вадами розвитку.

Розподіл ВІЛ-негативних новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок на підгрупи з урахуванням пренатального впливу ін'єкційних наркотичних речовин виявив, що частка дітей з захворюваннями перинатального періоду вірогідно вища в підгрупі 1.2 – 59,2 %, ніж в підгрупі 1.1 – 48,6 % ( $VШ^{1.1-1.2} = 1,67$ ; 95 % ДІ 1,1–2,7) і в підгрупі 2.2 – 85,0 %, ніж в підгрупі 2.1 – 58,5 % ( $VШ^{2.1-2.2} = 4,02$ ; 95 % ДІ 1,64–9,84). Враховуючи більшу частку недоношених і новонароджених із ЗВУР у підгрупах 1.2 і 2.2 цілком закономірно було отримати більш високу розповсюдженість у цих підгрупах перинатального ураження ЦНС (табл. 3.17). Превалювання вроджених інфекцій у підгрупі 1.2 у порівнянні з підгрупою 1.1 пояснюється значною розповсюдженістю серед матерів-СІН ІПСШ і вірусного гепатиту В, а також більшою часткою недоношених дітей. Проте новонароджені підгрупи 2.2 не мають вірогідних відмінностей у порівнянні з підгрупою 2.2 у частоті цієї патології. Виявлено помірної сили позитивну асоціацію між вродженими інфекціями у новонароджених і ІПСШ у матерів ( $\tau=0,4$ ), між вродженими інфекціями і вірусним гепатитом у матерів ( $\tau=0,29$ ), негативну асоціацію між вродженими інфекціями і гестаційним віком дитини ( $\rho= -0,26$ ). Синдром абстиненції у підгрупі 1.1 і 2.1 пояснювався материнським алкоголізмом і, ймовірно, злісним тютюнокурінням. Слід зазначити, частота синдрому абстиненції у ВІЛ-інфікованих дітей значно перевищувала його частоту у неінфікованих дітей матерів-СІН. Аналіз захворюваності у підгрупах не виявив впливу пренатальної експозиції наркотичних речовин на частоту асфіксії та вроджених вад розвитку. Проте слід зазначити, що серед померлих з не уточненим ВІЛ-статусом від вроджених вад розвитку померло 10 дітей, у 7 дітей з 10 матері були СІН. Асфіксію виявлено майже у половини померлих новонароджених, майже усі вони були від матерів-СІН. Тому отримані у цьому підрозділі дані не виключають тератогенної дії наркотичних речовин та їх негативного впливу на становлення дихання у періоді адаптації.

Таблиця 3.17

## Захворювання новонароджених ВІЛ-інфікованих матерів у підгрупах

Захворювання	Підгрупа 1.1, ні/так (%)	Підгрупа 1.2, ні/так (%)	ВШ <sup>1.1-1.2</sup> (95 % ДІ)	Підгрупа 2.1, ні/так (%)	Підгрупа 2.2, ні/так (%)	ВШ <sup>2.1-2.2</sup> (95 % ДІ)
Перинатальне ураження ЦНС	134/83 (38,3)	42/56 (57,0)	2,19 (1,35–3,55)*	26/26 (50,0)	13/50 (79,4)	3,84 (1,70–8,71)*
Синдром абстиненції	210/7 (3,2)	89/9 (9,2)	3,03 (1,10–8,40)*	51/1 (1,8)	29/34 (54,0)	59,8 (7,8–459,9)*
Синдром респіраторного розладу	210/7 (3,2)	88/10 (10,2)	3,41 (1,21–9,24)*	50/2 (3,9)	56/7 (11,1)	3,12 (0,62–15,74)
Вроджені інфекції	204/13 (6,0)	85/13 (12,5)	2,4 (1,10–5,39)*	46/6 (11,3)	50/13 (20,6)	1,99 (0,70–5,68)
Асфіксія	182/95 (16,1)	83/15 (15,3)	0,94 (0,49–1,82)	43/9 (17,0)	43/20 (31,7)	2,22 (0,91–5,43)
Вроджені вади розвитку	209/8 (3,7)	98/0	-	50/2 (3,9)	57/6 (9,5)	2,63 (0,51–13,63)

Примітка. \* – відмінності між підгрупами 1.1 і 1.2, 2.1 і 2.2 вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Виявлено помірної сили позитивну асоціацію між вродженими інфекціями у новонароджених і ПСШ у матерів ( $\tau=0,4$ ), між вродженими інфекціями і вірусним гепатитом у матерів ( $\tau=0,29$ ), негативну асоціацію між вродженими інфекціями і гестаційним віком дитини ( $\rho= -0,26$ ).

Синдром абстиненції у підгрупі 1.1 і 2.1 пояснювався материнським алкоголізмом і, ймовірно, злісним тютюнокурінням. Слід зазначити, частота синдрому абстиненції у ВІЛ-інфікованих дітей значно перевищувала його частоту у неінфікованих дітей матерів-СІН.

Аналіз захворюваності у підгрупах не виявив впливу пренатальної експозиції наркотичних речовин на частоту асфіксії та вроджених вад розвитку. Проте слід зазначити, що серед померлих з не уточненим ВІЛ-статусом від вроджених вад розвитку померло 10 дітей, у 7 дітей з 10 матері були СІН. Асфіксію виявлено майже у половини померлих новонароджених, майже усі вони були від матерів-СІН. Тому отримані у цьому підрозділі дані не виключають тератогенної дії наркотичних речовин та їх негативного впливу на становлення дихання у періоді адаптації.

Частота синдрому респіраторного розладу у підгрупах неінфікованих дітей вірогідно відрізняється, а у підгрупах ВІЛ-інфікованих дітей статистичні відмінності не виявлені, що, ймовірно зумовлено малою частотою цього патологічного стану для обмеженої вибірки дітей групи 2.

Таким чином, у групах дослідження виявлено значно більшу захворюваність, ніж в КГ. Найбільш часта патологія у новонароджених ВІЛ-інфікованих матерів – це перинатальне ураження ЦНС, асфіксія, вроджені інфекції, синдром респіраторного розладу, синдром абстиненції та вроджені вади розвитку. Діти, у яких при подальшому обстеженні виявлено ВІЛ-інфекцію, мали гірші показники захворюваності. Одержані дані свідчать, що споживання вагітною наркотичних речовин істотно впливає на захворюваність новонароджених, підвищує ризик перинатального ураження ЦНС, вроджених інфекцій, синдрому респіраторного розладу, а також синдрому абстиненції.

### 3.8. Смертність новонароджених дітей ВІЛ-інфікованих жінок

У 2000–2004 рр. в Одеській області померло у період новонародженості 588 дітей. У відповідний період померло 12 новонароджених дітей (хлопчики/дівчатка – 1/0,3) із перинатальним контактом із ВІЛ (табл. 3.18).

Таблиця 3.18

Кількість померлих протягом неонатального періоду в популяції Одеської області та дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками

Показники	Роки				
	2000	2001	2002	2003	2004
Кількість померлих у регіоні в неонатальний період	91	136	107	134	120
Кількість померлих новонароджених ВІЛ-інфікованих матерів	1	2	5	2	2
Питома вага померлих новонароджених ВІЛ-інфікованих матерів (%)	1,1	1,5	4,7	1,5	1,7

Частка дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, серед померлих у популяції новонароджених Одеської області за період дослідження дорівнювала 2,21 %. Для оцінки впливу перинатальної експозиції ВІЛ на смертність новонароджених дітей та зіставлення показників неонатальної смертності з популяційними показниками, дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, було виключено з числа новонароджених у популяції Одеської області. Далі зіставлялися показники новонароджених з перинатальною експозицією ВІЛ і новонароджених ВІЛ-негативних жінок. Для зіставлення було розраховано ППС у неонатальному періоді.

За роки дослідження загальний ППС у неонатальному періоді дорівнював 192,7 %, тобто смертність у популяції новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок в 1,93 рази перевищувала смертність новонароджених ВІЛ-негативних жінок. Показники ППС у неонатальному періоді по роках

мали деякі відмінності: у 2000 р. сягав 122,2 %, у 2001 р. – 122,7 %, у 2002 р. – 436,7 %, у 2003 р. – 122,7 %, у 2004 р. – 131,4 %. Проте кожного року показник смертності новонароджених ВІЛ-інфікованих матерів значно перевищував відповідний показник смертності у популяції новонароджених, які не зазнали перинатальної дії ВІЛ.

Аналіз перинатальних факторів ризику виявив шкідливі звички у більшості матерів померлих дітей: вживали ін'єкційні наркотичні речовини 50,0%, курили – 75,0 %, зловживали алкоголем – 25,0 % жінок. Не перебували на обліку в жіночій консультації або встали на облік за 1–2 тиж до пологів 41,7 % жінок. Ускладнений акушерсько-гінекологічний анамнез було виявлено у 58,3 %, репродуктивні втрати – у 16,7 % жінок. Половина жінок була первородящими. У зареєстрованому шлюбі перебували 33,3 % матерів померлих новонароджених. Більше 40 % жінок вважалися особами з низьким соціально-економічним статусом. У 5 (41,7 %) жінок ВІЛ-інфекцію діагностовано у пологах. Проте у третини жінок вже були виявлені клінічні прояви ВІЛ-інфекції. У 5 (41,7 %) вагітних зареєстровано ПСШ, у тому числі, сифіліс – у 2 (16,7 %). Вірусний гепатит В виявлено у 1 (8,8 %) вагітної. Бактеріальні інфекції зареєстровано у 3 (25,0 %) вагітних. Хронічну плацентарну недостатність виявлено також у 3 (25,0%) жінок. Перифікати у плаценті знайдено у одному випадку. Розродження жінок за допомогою операції кесаревого розтину зареєстровано у двох випадках. Передчасний розрив плодових оболонок та передчасне відтікання навколоплідних вод відзначалися у трьох жінок. Не отримували АРВ-профілактику перинатальної передачі ВІЛ 50 % пар мати–дитина. Одноетапну профілактику проведено двом (16,7 %) новонароджених, двоетапну і триетапну профілактику отримали також по 2 пари мати – дитина.

Розповсюдженість шкідливих звичок у матерів, наявність у них супровідних інфекцій, патологічний перебіг вагітності впливали на гестаційну зрілість і фізичний розвиток новонароджених. Недоношеними народилися 4 (33,3 %) дитини, двоє з них – із екстремально низькою масою



тіла. Дуже низька маса тіла була у двох новонароджених. Середній гестаційний вік новонароджених дорівнював – 34,92 тиж (95 % ДІ 31,53–38,31). Середні антропометричні показники новонароджених у когорті померлих були такі: маса тіла – 2314 г (95 % ДІ 1665–2964), довжина тіла – 46,0 см (95 % ДІ 41,9–50,1), обвід голови – 31,33 см (95 % ДІ 29,22–33,44). У 4 (33,3 %) новонароджених діагностовано асиметричний варіант ЗВУР. Обвід голови менше 10-ї перцентилі виявлено також у третини новонароджених.

Вісім новонароджених (66,7 %) померли у ранньому неонатальному періоді у пологовому будинку. Три дитини з чотирьох, у яких летальний результат відбувся у віці 8–28 днів, померли на дому, одна дитина – у лікарні.

Серед чинників смерті у групі померлих дітей у неонатальному періоді лідирували вроджені вади розвитку (рис 3.9) – в двох випадках діагностовано множинні вроджені вади, в одному випадку – гастрошизіс. На другому місці серед чинників, що призвели до смерті дітей у період новонародженості, – вроджені інфекції, а також нещасні випадки.

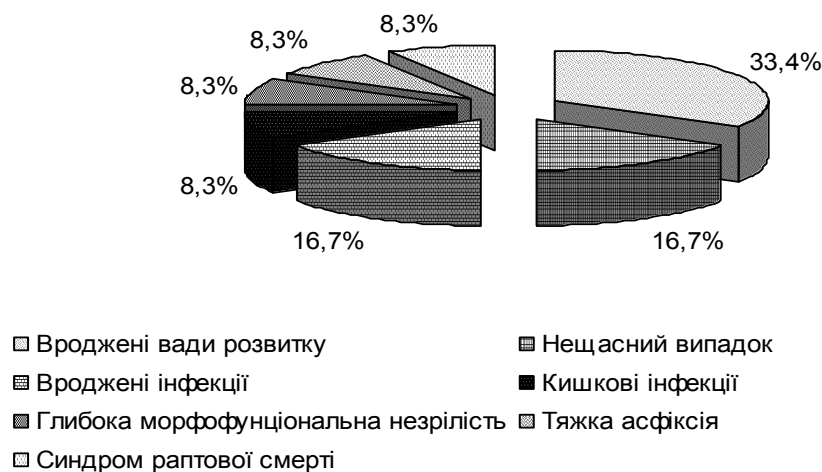


Рис. 3.9. Причини смерті новонароджених ВІЛ-інфікованих матерів

Смерть доношеної дитини від вродженої вірусної інфекції у вигляді ураження легень, мозку та серця на другий день життя і смерть доношеної дитини зі ЗВУР від вродженої пневмонії у на другий день життя сягали 16,7 % летальних випадків у новонароджених. Таку ж частку в структурі причин смерті в неонатальному періоді становили нещасні випадки на дому

(аспірація блювотних мас і асфіксія в ліжку). Також на дому на 18 день життя померла доношена дитини від синдрому раптової смерті. Одна дитина, яка була народжена доношеною, померла з явищами гострої кишкової інфекції у вигляді бактеріально-септичного шоку на 23-й день життя. Дитина, яка померла у перші хвилини життя від тяжкої асфіксії, була народжена другою з двійні у 30 тиж гестації.

Таким чином, випадки смерті у неонатальному періоді були пов'язані з супровідними інфекціями матерів, ускладненим перебігом вагітності та пологів, а також із соціальним неблагополуччям ВІЛ-інфікованих жінок.

### 3.9. Регресійний, кластерний і факторний аналіз несприятливого впливу на стан здоров'я неінфікованих новонароджених ВІЛ-інфікованих матерів

У підрозділі 3.2 за допомогою монофакторного, регресійного, кластерного і факторного аналізу за методом головних компонент була оцінена прогностична значущість факторів ризику передачі ВІЛ від матері до дитини. Враховуючи, що більшість новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок народжуються не інфікованими ВІЛ, на нашу думку, також важливо за допомогою кластерного і факторного аналізу оцінити взаємозв'язок перинатальних факторів негативного впливу на їх стан здоров'я.

Результатом евристичної класифікації показників статистично значущих факторів ризику і показників, що характеризують стан здоров'я новонароджених у групі стало виділення 9 кластерів: 1 (А) – незадовільне антенатальне спостереження (пізні звернення вагітної жіночої консультації нерегулярність спостереження вагітної); 2 (В) – шкідливі звички матері (вживання наркотиків, зловживання алкоголем); 3 (С) – клінічні прояви ВІЛ інфекції і/або імуносупресія у матері; 4 (D) – наявність у матері ППСШ, інфекцій, що передаються через кров, збудників групи TORCH-інфекцій; 5 (E) – ускладнений перебіг вагітності (пізній гестоз, плацентарна

недостатність); 6 (F) – недоношеність; 7 (G) – ЗВУР; 8 (H) – захворювання у ранньому неонатальному періоді; 9 (I) – смерть у неонатальному періоді.

Статистична вірогідність зв'язків, які були виявлені у новонароджених ВІЛ-інфікованих матерів, була перевірена шляхом нелінійного регресійного аналізу (рис. 3.10).

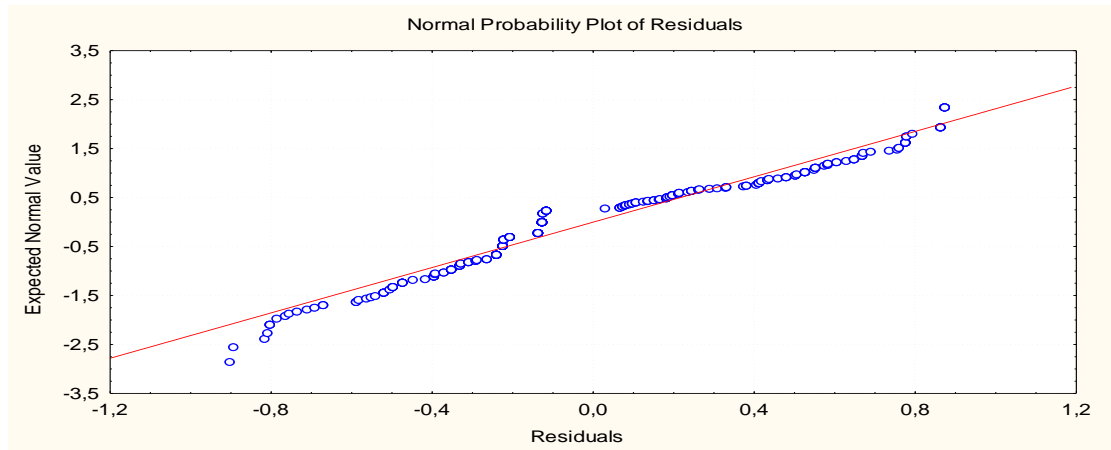
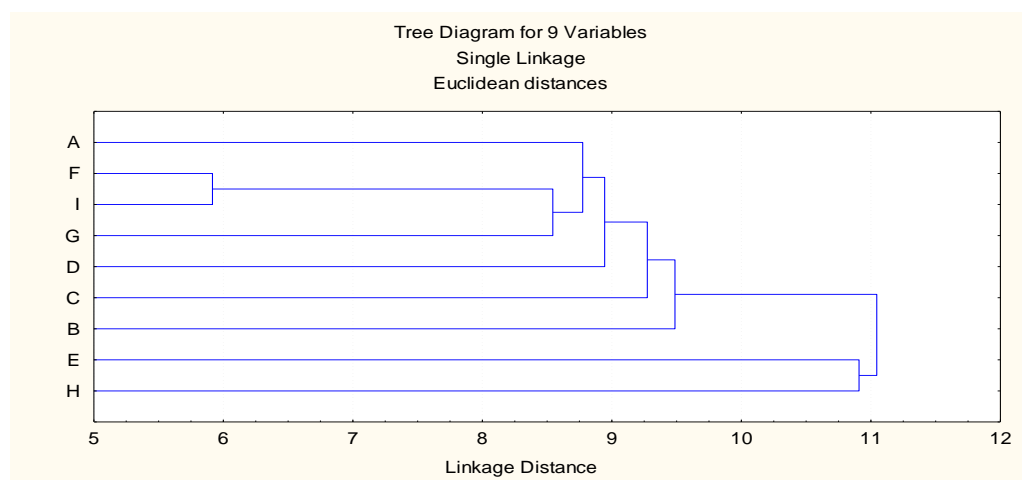


Рис. 3.10. Результати регресійного аналізу статистичної моделі факторів, що впливають на стан здоров'я не інфікованих ВІЛ новонароджених

Графічне відображення результатів регресійного аналізу свідчить про нормальний розподіл результатів та дієвість обраної статистичної моделі для оцінки здоров'я новонароджених з урахуванням перинатальної дії наркотичних речовин.

Після виконання об'єднувальної кластеризації та перевірки дієвості статистичної моделі наступним кроком аналізу була побудова деревоподібної діаграми – ієрархічного дерева (рис. 3.11). Кожне поділка на її вертикальній вісі відповідала одному з 9 кластерів (літери по вертикальній вісі). На горизонтальній вісі наводиться евклідова відстань об'єднання, на якому кластери або їх групи організувалися в нові класи таксономії. Деревоподібна діаграма демонструє тісне об'єднання кластерів F і I, тобто демонструє зв'язок між недоношеністю і летальним результатом у неонатальному періоді. Недоношеність (F) і ЗВУР (G) тісніше пов'язані з незадовільним спостереженням вагітної, ніж з наявністю у неї клінічних проявів ВІЛ-інфекції (C), інших інфекцій (D), патологічного перебігу

вагітності (Е). Це закономірне, оскільки при якісному медичному спостереженні вагітної у наслідок лікування стан здоров'я покращується, що позитивно позначається на стані здоров'я новонароджених. Шкідливі звички вагітних негативно позначаються на поширеності в них інфекцій (С і D) і зумовлюють її незадовільне медичне спостереження. Оскільки перинатальне ураження ЦНС – найбільш поширене захворювання у новонароджених, закономірно об'єднання цього кластеру з кластером Е (ускладнений перебіг вагітності).

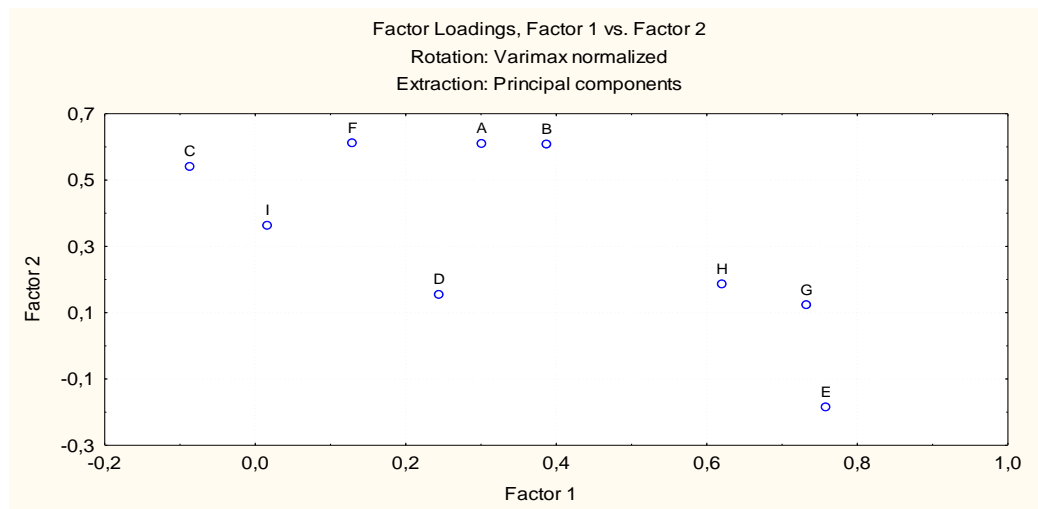


Linkage distance – відстань об'єднання; А – незадовільне антенатальне спостереження; В – шкідливі звички матері; С – клінічні прояви ВІЛ інфекції і/або імуносупресія у матері; D – наявність у матері ППСШ, інфекцій, що передаються через кров, збудників групи TORCH-інфекцій; Е – ускладнений перебіг вагітності; F – недоношеність; G – ЗВУР; H – захворювання у неонатальному періоді; I – смерть у неонатальному періоді

Рис. 3.11. Ієрархічне дерево факторів ризику неінфікованих новонароджених з перинатальним контактом з ВІЛ

На наступному етапі було проведено дослідження головних компонент і факторний аналіз трьома різними способами (Unrotated, Varimax normalized і Biqatrimax normalized) із побудовою кореляційних матриць. Всіма методами були отримані схожі результати. Найбільш наочна картина розподілу навантажень змінних (кластерів) після обертання (factor rotation) методом Varimax normalized подається на рис. 3.12. Навантаження факторів

враховувалися як значущі, якщо значення їх модуля перевищувало 0,5. Кластери, що сильно корелюють між собою, демонстрували схожий відсоток дисперсії (схоже навантаження). На рис. 3.12 видно, що високий відсоток дисперсії (0,62–0,76) по горизонтальній вісі демонструють кластери G, H та E, вони утворюють значущий фактор – ризик захворюваності у період новонародженості, що пов'язано із несприятливим перебігом третього триместру вагітності, хронічною внутрішньоутробною гіпоксією та ЗВУР.



Factor 1 – захворювання, зумовлені патологічним перебігом вагітності та ЗВУР; Factor 2 – недоношеність; А – незадовільне антенатальне спостереження; В – шкідливі звички матері; С – клінічні прояви ВІЛ інфекції і/або імуносупресія у матері; D – наявність у матері ППСШ, інфекцій, що передаються через кров, збудників групи TORCH-інфекцій; E – ускладнений перебіг вагітності; F – недоношеність; G – ЗВУР; H – захворювання у неонатальному періоді; I – смерть у неонатальному періоді.

Рис. 3.12. Факторний аналіз Varimax normalized факторів ризику неінфікованих новонароджених з перинатальним контактом з ВІЛ

Кластери А, В, С і F демонструють високий відсоток дисперсії (0,53–0,61) по вертикальній вісі, вони об'єднуються в значущий фактор впливу на стан здоров'я новонароджених другого роду – недоношеність і фактори ризику передчасних пологів. Ризик летального результату (I) також наближається до цієї групи факторів, але відсоток його дисперсії низький (0,36).

Таким чином, у результаті проведення монофакторного, регресійного, кластерного та факторного аналізу методом головних компонент виявлено два комплекси прогностично значущих несприятливих факторів впливу на стан здоров'я неінфікованих новонароджених: 1) захворювання у неонатальному періоді, зумовлені патологічним перебігом третього триместру вагітності, плацентарною недостатністю і формуванням ЗВУР; 2) недоношеність, причини якої полягають у незадовільному антенатальному спостереженні, наявності у жінок шкідливих звичок і проявів ВІЛ-інфекції.

### 3.10. Показники загальноклінічних лабораторних досліджень у ранньому неонатальному періоді

Враховуючи отримані дані про особливості внутрішньоутробного розвитку, відмінності у гестаційній зрілості, фізичному розвитку, захворюваності дітей когорти дослідження, ми вважали за доцільне вивчити у них особливості загальноклінічних лабораторних показників у перші дні життя, що характеризує особливості ранньої адаптації.

У 205 новонароджених когорти дослідження (групи 1 і 2) проведено вивчення загального аналізу крові у першу добу життя. Середні показники сягали: еритроцити –  $5,65 \cdot 10^{12}/\text{л}$  (95 % ДІ 5,55–5,76), гематокрит – 0,578 (95 % ДІ 0,567–0,589), гемоглобін – 193,8 г/л (95 % ДІ 190,1–197,5), лейкоцити –  $12,48 \cdot 10^9/\text{л}$  (95 % ДІ 11,99–12,97), еозинофіли – 1,71 % (95 % ДІ 1,48–1,95), паличкоядерні гранулоцити – 5,73 % (95 % ДІ 5,19–6,26), сегментоядерні гранулоцити – 55,46 % (95 % ДІ 54,15–56,77), нейтрофільні гранулоцити  $7,64 \cdot 10^9/\text{л}$  (95 % ДІ 7,11–8,18), лімфоцити – 28,57 % (95 % ДІ 27,33–29,80), лімфоцити  $3,57 \cdot 10^9/\text{л}$  (95 % ДІ 3,28–3,87), моноцити – 8,32 % (95 % ДІ 7,75–8,89). У загальному аналізі крові неінфікованих і ВІЛ-інфікованих новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок у першу добу життя виявлено низку відмінностей від дітей КГ (табл. 3.19).

Таблиця 3.19

Показники загального аналізу крові у новонароджених у першу добу життя

Показник	Контрольна група (95 % ДІ), n=51	Група 1 (95 % ДІ), n=170	Група 2 (95 % ДІ), n=35
Еритроцити · 10 <sup>12</sup> /л	5,64 (5,42–5,87)	5,67 (5,55–5,78)	5,57 (5,29–5,85)
Гематокрит	0,560 (0,546–0,573)	0,578 (0,566–0,590) <sup>1</sup>	0,571 (0,540–0,602)
Гемоглобін, г/л	190,2 (187,9–192,5)	194,4 (190,4–198,42) <sup>1</sup>	191,1 (182,0–200,2)
Лейкоцити · 10 <sup>9</sup> /л	13,3 (12,53–14,07)	12,63 (12,08–13,18)	11,61 (10,70–12,50) <sup>2</sup>
Еозинофіли, %	1,48 (1,14–1,82)	1,83 (1,57–2,1) <sup>1</sup>	1,35 (0,90–1,80) <sup>2</sup>
Паличкоядерні гранулоцити, %	6,76 (5,91–7,61)	5,75 (5,17–6,33) <sup>1</sup>	5,91 (4,48–7,34)
Сегментоядерні гранулоцити, %	52,98 (50,49–55,46)	55,52 (54,13–56,91) <sup>1</sup>	54,94 (51,08–58,80)
Нейтрофільні гранулоцити · 10 <sup>9</sup> /л	7,95 (6,83–8,07)	7,73 (6,63–8,83)	7,05 (5,95–8,26)
Лімфоцити, %	29,72 (28,6–30,84)	28,31 (26,93–29,68) <sup>1</sup>	29,94 (26,90–32,98)
Лімфоцити · 10 <sup>9</sup> /л	3,95 (3,01–4,89)	3,56 (3,46–3,66)	3,48 (2,88–4,12)
Моноцити, %	8,48 (7,26–9,7)	8,41 (7,78–9,04)	7,68 (6,27–9,09)

Примітки:

1. Відмінності вірогідні (p<0,05): <sup>1</sup> – між групою 1 і КГ; <sup>2</sup> – між групою 1 і 2;

2. – n – кількість досліджень.

У значної частки новонароджених у групі 1 зареєстровано поліцитемію: у 19,9 % дітей рівень гематокриту перевищував 0,65; у 17,1 % – рівень гемоглобіну був вищим за 220 г/л. Рівень еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту демонструють помірної сили позитивну асоціацію за Спірменом із ЗВУР ( $\rho=0,27-0,31$ ). Проте у значної частки новонароджених ці показники були нижчими за норму: у 40,2 % дітей рівень гематокриту був нижче 0,56; у 31 % новонароджених рівень гемоглобіну був нижче 180 г/л.

У групах дослідження рівень еритроцитів, гемоглобіну та гематокриту демонструють помірної сили негативну асоціацію за Спірменом із розродженням шляхом операції кесаревого розтину (від  $\rho= -0,25$  до  $\rho= -0,27$ ). Оцінка показників загального аналізу крові новонароджених у першу добу життя виявила статистично значущі відмінності у лейкоцитарній формулі дітей групи 1 у порівнянні з новонародженими КГ. Статистично значущі відмінності у рівні лейкоцитів і вмісту еозинофілів виявлено між групами 1 і 2, проте ці відмінності також мінімальні. Аналіз зв'язків за Спірменом вказує на помірної сили негативну асоціацію між рівнем лімфоцитів у новонароджених і рівнем CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів у матерів ( $\rho= -0,34$ ), між рівнем лімфоцитів новонароджених і наявністю у матері опортуністичних інфекцій ( $\rho= -0,28$ ), між рівнем лімфоцитів новонароджених і наявністю у матері туберкульозу ( $\rho= -0,30$ ). Рівень загального білка у когорті новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок сягав 52,77 г/л (95 % ДІ 51,96 – 53,58) і був вірогідно вищим, ніж у КГ – 49,32 г/л (95 % ДІ 47,54–51,09). У групах 1 і 2 не виявлено відмінностей у рівні показника: 52,76 г/л (95 % ДІ 51,86–53,66) і 52,88 г/л (51,89–53,88) відповідно. За методом Спірмена виявлено помірної сили позитивну асоціацію між рівнем загального білка крові новонародженого і наявністю проявів ВІЛ-інфекцій у матері ( $\rho=0,26$ ). Для пояснення цього факту доцільно вивчити рівень імуноглобулінів в крові новонароджених. Рівень глюкози у сироватці крові новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок дорівнював 3,39 ммоль/л (95 % ДІ 3,31–3,48) і був вірогідно нижчим, ніж у КГ – 3,60 ммоль/л (95 % ДІ 3,42–3,78). Цей факт, ймовірно, пов'язаний з



розповсюдженістю у групах новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок недоношених і дітей із ЗВУР. У групах 1 і 2 статистично значущих відмінностей у рівні глюкози не виявлено: 3,41 ммоль/л (95 % ДІ 3,32–3,50) і 3,39 ммоль/л (95 % ДІ 3,19–3,59) відповідно.

Порівняння показників загального аналізу крові у перший день життя у підгрупах з урахуванням пренатальної експозиції наркотичних речовин продемонструвало у групі 1 відмінності між рівнями еритроцитів, гематокриту і гемоглобіну (табл. 3.20), що пояснюється більшою часткою в підгрупі 1.2 новонароджених з ознаками поліцитемії. У підгрупі 1.2 гематокрит був вищим за 0,65 у 21,8 % (у підгрупі 1.1 – 11,5 %,  $p < 0,01$ ), гемоглобін був вищим за 220 г/л у 21,3 % (у підгрупі 1.1 – 12,9 %,  $p < 0,01$ ), що асоціювалося з внутрішньоутробною гіпоксією плода ( $p = 0,27$ ,  $p = 0,29$  відповідно). Відмінностей між рівнями лейкоцитів, нейтрофільних гранулоцитів і лімфоцитів у підгрупах новонароджених 1.1 і 1.2 не виявлено. Між підгрупами 2.1 і 2.2 виявлено статистично значущі відмінності лише у рівні паличкоядерних гранулоцитів. За методом Спірмена виявлено помірної сили позитивну асоціацію між змінами у загальному аналізі крові та наявністю опортуністичних інфекцій ( $p = 0,35$ ) і бактеріальних інфекцій ( $p = 0,35$ ) у матері, а також відсутністю триетапної АРВ-профілактики ( $p = 0,35$ ).

Рівень загального білка у підгрупі 1.1 дорівнював 52,61 г/л (95 % ДІ 51,58–53,64) і був вірогідно нижчим, ніж у підгрупі 1.2 – 53,13 г/л (95 % ДІ 52,75–53,51). Виявлено помірної сили негативну асоціацію між рівнем загального білка крові новонародженого і наявністю проявів ВІЛ-інфекцій у матері ( $p = -0,26$ ). Відмінностей у рівні білка у підгрупах 2.1 і 2.2 не виявлено: 53,14 г/л (95 % ДІ 50,01–56,27) і 52,58 г/л (95 % ДІ 49,71–55,46) відповідно. Не виявлено відмінностей між рівнями глюкози у новонароджених: у підгрупі 1.1 – 3,36 ммоль/л (95 % ДІ 3,27–3,46), у підгрупі 1.2 – 3,52 ммоль/л (95 % ДІ 3,31–3,72), у підгрупі 2.1 – 3,53 ммоль/л (95 % ДІ 3,22–3,83) і у підгрупі 2.2 – 3,20 ммоль/л (95 % ДІ 2,98–3,43).

Таблиця 3.20

Показники загального аналізу крові у не інфікованих ВІЛ новонароджених у підгрупах у першу добу життя

Показник	Підгрупа 1.1 (95 % ДІ), n=124	Підгрупа 1.2 (95 % ДІ), n=46	Підгрупа 2.1 (95 % ДІ), n=19	Підгрупа 2.2 (95 % ДІ), n=16
Еритроцити · 10 <sup>12</sup> /л	5,6 (5,47–5,73)	5,84 (5,62–6,07) <sup>1</sup>	5,58 (5,13–6,02)	5,57 (5,20–5,94)
Гематокрит	0,570 (0,557–0,584)	0,600 (0,573 – 0,627) <sup>1</sup>	0,571 (0,524–0,618)	0,570 (0,529–0,616)
Гемоглобін, г/л	192,0 (187,5–196,6)	200,6 (195,1–206,1) <sup>1</sup>	191,6 (177,7–205,5)	190,4 (177,4–203,3)
Лейкоцити · 10 <sup>9</sup> /л	12,8 (12,14–13,47)	12,16 (11,13–13,19)	11,35 (10,54–12,17)	11,93 (10,05–13,80)
Еозинофіли, %	1,89 (1,56–2,21)	1,70 (1,26–2,13)	1,39 (0,62–2,15)	1,31 (0,59–2,03)
Паличкоядерні гранулоцити, %	5,66 (4,97–6,34)	6,00 (4,85–7,15)	4,78 (3,16–6,40)	7,19 (4,81–9,58) <sup>2</sup>
Сегментоядерні гранулоцити, %	55,18 (53,63–56,74)	56,41 (53,36–59,47)	53,44 (47,17–59,72)	56,63 (51,77–61,48)
Нейтрофільні гранулоцити · 10 <sup>9</sup> /л	7,79 (6,68–8,9)	7,59 (6,34–9,08)	6,61 (5,30–8,04)	7,61 (5,78–9,80)
Лімфоцити, %	28,54 (26,93–30,15)	27,70 (24,97–30,42)	31,56 (27,02–36,09)	28,13 (23,80–32,45)
Лімфоцити · 10 <sup>9</sup> /л	3,65 (3,50–4,80)	3,39 (1,29–4,49)	3,58 (2,85–4,39)	3,36 (2,39–4,48)
Моноцити, %	8,64 (7,91–9,37)	7,80 (6,55–9,06)	3,53 (3,22–3,83)	6,75 (4,65–8,85)

Примітки:

1. Відмінності вірогідні (p<0,05): <sup>1</sup> – між підгрупами 1.1 і 1.2; <sup>2</sup> – між підгрупами 2.1 і 2.2;

2. n – кількість досліджень.

Таким чином, у першу добу життя у показниках загального аналізу крові неінфікованих новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок виявлено зміни у рівні гемоглобіну, гематокриту, що обумовлено розповсюдженістю поліцитемії у наслідок хронічної внутрішньоутробної гіпоксії. Ці відмінності більшою мірою характеризують дітей матерів-СІН. У новонароджених перинатально інфікованих ВІЛ, народжених матерями-СІН, виявлено підвищення рівню паличкоядерних гранулоцитів, що, ймовірно, є результатом перинатального інфікування. Відмінності у рівні загального білка у вигляді його підвищення також більшою мірою характерні для новонароджених з пренатальною експозицією наркотичних речовин.

### 3.11. Показники імунітету у ранньому неонатальному періоді

Враховуючи рівень захворюваності ВІЛ-інфікованих вагітних інфекціями, наявність змін у мікробному спектрі шкіри дитини відразу після народження, частоту вроджених інфекцій у новонароджених, підвищення рівню загального білка у крові дітей в першу добу життя, на нашу думку доцільно вивчити показники гуморальної і клітинної ланок імунітету.

Виявлені раніше особливості дітей групи 1 можуть знайти своє відображення у рівні імуноглобулінів у сироватці крові новонароджених. Дослідження було проведено за моделлю «випадок – контроль». У 40 доношених дітей, 20 з яких – від ВІЛ-негативних матерів (КГ), а 20 – від ВІЛ-позитивних матерів, народжених за допомогою операції кесаревого розтину (ретроспективно виявлено, що усі діти були не інфіковані ВІЛ). У першу добу життя вивчали рівень імуноглобулінів і ЦІК у сироватці крові за методом Г. Манчіні, стан клітинної ланки імунітету методом ПЦ оцінювали у новонароджених 4–6 діб життя. Отримані дані оцінювали ретроспективно після підтвердження ВІЛ-негативного статусу, тобто критерієм виключення з даного дослідження було встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції.

Більшість ВІЛ-інфікованих матерів були у стадії безсимптомного носійства ВІЛ. Усі ВІЛ-інфіковані жінки в останні 4–8 тиж вагітності отримували ZDV для попередження перинатальної передачі ВІЛ. Перебіг вагітності, виявлені фактори ризику відображали описані раніше особливості, що характерні для ВІЛ-інфікованих вагітних. У третини ВІЛ-інфікованих матерів виявлено порушення стану імунітету – CD4<sup>+</sup>-лімфоцити менше 500 клітин у 1 мкл, але більше 200 клітин у 1 мкл. П'ята частина ВІЛ-інфікованих матерів групи дослідження вживала ін'єкційні наркотичні речовини, 50 % – курили, у 25 % виявлено ПСШ. Матері дітей КГ наркотичні речовини не вживали, тютюнокуріння зареєстровано тільки в одному випадку. У матерів групи дослідження в три рази частіше, ніж в КГ, виявлено високі титри IgG до цитомегаловірусу, вірусу простого герпесу II типу і токсоплазми – збудників опортуністичних інфекцій, що відіграють важливу роль у інфікуванні фето-плацентарного комплексу (група TORCH-інфекцій). Антропометричні параметри дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, повною мірою відповідали описаним раніше особливостям фізичного розвитку дітей групи дослідження. Аналіз результатів дослідження імуноглобулінів у дітей перших діб життя виявив вірогідне підвищення рівню IgM та ЦІК у новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок (табл. 3.21).

Таблиця 3.21

## Показники гуморальної ланки імунітету у новонароджених дітей

Показник	Контрольна група (95 % ДІ), n=20	Група 1 (95 % ДІ), n=19
Ig G, мг %	1260,0 (1062,4–1457,6)	1112,0 (1016,2–1207,8)
Ig M, мг %	28,4 (12,9–43,9)	53,0 (39,8–66,2)*
Ig A, мг %	61,4 (56,6–66,2)	43,7 (39,3–48,1)*
ЦІК, умовні одиниці	0,92 (0,46–1,38)	2,64 (1,43–3,84)*

Примітки:

- \* – відмінності між групами вірогідні ( $p < 0,05$ );
- n – кількість досліджень.

Підвищення рівнів цих показників, ймовірно, підтверджує факт трансплацентарного або внутрішньоутробного інфікування новонароджених. Роль зниження IgA у дітей ВІЛ-інфікованих жінок ще потребує вивчення; можливо цей факт побічно свідчить на користь зниження бар'єрного захисту шкіри і слизових оболонок немовлят.

Оцінка показників клітинної ланки імунітету не виявила статистично значущих відмінностей у новонароджених ВІЛ-інфікованих і ВІЛ-негативних матерів (табл. 3.22). Абсолютна кількість CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів, абсолютна та відносна кількість CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів, а також співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів у кожної дитини була у межах вікової норми.

Таким чином, стан гуморальної ланки імунітету у не інфікованих ВІЛ новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок характеризується підвищенням рівню IgM і ЦК, зниженням рівню IgA, що є результатом трансплацентарного і внутрішньоутробного контакту з антигенами збудників вірусних і бактеріальних інфекцій. Порушень клітинної ланки імунітету у новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок не виявлено.

Таблиця 3.22

## Показники клітинної ланки імунітету у новонароджених дітей

Показник	Контрольна група (95 % ДІ), n=11	Група 1 (95 % ДІ), n=14
CD3 <sup>+</sup> -лімфоцити · 10 <sup>9</sup> /л	3,61 (3,21–4,01)	3,45 (3,24–3,67)
CD4 <sup>+</sup> -лімфоцити · 10 <sup>9</sup> /л	2,55 (2,24–3,87)	2,34 (2,03–2,65)
CD4 <sup>+</sup> -лімфоцити (%)	56,26 (53,72–58,80)	53,68 (50,62–56,72)
CD8 <sup>+</sup> -лімфоцити · 10 <sup>9</sup> /л	0,93 (0,84–1,02)	0,98 (0,81–1,15)
CD8 <sup>+</sup> -лімфоцити (%)	20,40 (19,39–21,41)	22,03 (20,32–23,74)
Співвідношення CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	2,71 (2,49–2,93)	2,50 (2,36–2,75)

Примітка. n – кількість досліджень.

## РОЗДІЛ 4

ДІАГНОСТИЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ І  
ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ДЛЯ УТОЧНЕННЯ ВІЛ-  
СТАТУСУ У ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ ЖІНКАМИ4.1. Зникнення материнських антитіл до ВІЛ у неінфікованих дітей  
раннього віку, народжених ВІЛ-інфікованими жінками

Стандартна процедура визначення ВІЛ-статусу у дітей з перинатальним контактом з ВІЛ (Z 20.6) ґрунтується на визначенні антитіл до ВІЛ методом ІФА. Але уточнення діагнозу з допомогою цього «золотого стандарту» діагностики ВІЛ-інфекції при перинатальному контакті з ВІЛ утруднено внаслідок циркуляції материнських антитіл у крові як ВІЛ-інфікованої, так і не інфікованої ВІЛ дитини. Тому, на нашу думку, важливо вивчити динаміку зникнення материнських антитіл до ВІЛ у неінфікованих дітей раннього віку ВІЛ-інфікованих матерів для визначення оптимальних термінів їх обстеження.

У всіх дітей, яких було включено до ретроспективного дослідження терміну зникнення материнських антитіл до ВІЛ, у крові, взятої з пупкового канатика, було виявлено антитіла до ВІЛ. Проведення цього дослідження доцільно. На підставі виявлення антитіл до ВІЛ у крові, згідно чинного законодавства, дитину умовно відносять до ВІЛ-інфікованих і виплачують соціально допомогу. Отримання позитивного результату ІФА також є підставою для взяття дитини на облік для подальшого диспансерного спостереження, як дитини з перинатальним контактом з ВІЛ з не уточненим ВІЛ-статусом (R 75). У всіх дітей, включених у даний фрагмент дослідження, у певному віці антитіла до ВІЛ зникли, тобто вони були не інфіковані ВІЛ.

Згідно з чинним у період проведення дослідження законодавством, діти, народжені ВІЛ-інфікованими жінками, підлягали обстеженню на антитіла до

ВІЛ щокварталу (орієнтовно 6 разів до 18-місячного віку) [29]. У 314 дітей було проведено 721 дослідження антитіл до ВІЛ у сироватці крові методом ІФА, що становило 2,3 дослідження на одну дитину. Кількість обстежень у дітей з групи дослідження була такою: 1 раз – 18,6 %, 2 рази – 43,9 %, 3 рази – 33,12 %, 4 рази – 4,5 %, 5 разів – 0,3 %. Найраніше зникнення антитіл до ВІЛ було виявлено у 1 дитини у віці 3 міс. Найпізніше виявлення антитіл до їх зникнення зареєстровано у 1 дитини у віці 27 міс.

Кількість обстежених дітей у кожному місяці життя істотно різнилася і, у деяких випадках, була невеликою, що утруднювало статистичну оцінку ймовірності зникнення або збереження антитіл до ВІЛ у крові у неінфікованих дітей за місяцями. Для того щоб оцінити ймовірність зникнення антитіл в сироватці крові не інфікованих ВІЛ дітей здійснено перетворення даних згідно з таким положенням. Материнські антитіла циркулюють у крові дитини з народження і до будь-якого визначеного часу, тому виявлення антитіл до ВІЛ у сироватці крові дитини (ІФА+), що було узятو у відомому віці, вказує на те, що протягом усіх попередніх місяців у неї були антитіла до ВІЛ. Якщо у не інфікованої ВІЛ дитини зникли материнські антитіла до ВІЛ, то вони не можуть з'явитися знов, за винятком випадків інфікування ВІЛ при грудному вигодовуванні або не перинатальним шляхом (через кров або статевим шляхом). Тому якщо у неінфікованої дитини материнські антитіла до ВІЛ зникли, тобто лабораторно доведено їх відсутність у сироватці крові (ІФА-), це дає підстави вважати, що у подальші місяці у неї немає антитіл до ВІЛ. Виходячи з вище висловленого, у неінфікованої дитини весь період від народження до віку (місяця), коли був одержаний останній позитивний результат ІФА, можна умовно вважати, що антитіла до ВІЛ є; а весь період після отримання першої негативної відповіді тестування крові методом ІФА, можна умовно вважати таким, що антитіл до ВІЛ у дитини немає. В період між відповідями останнього ІФА(+) та першого ІФА(-) неможливо стверджувати про наявність або відсутність антитіл. Як впливає з даних табл. 4.1, кількість серопозитивних дітей у віці до 6 міс

залишається приблизно однаковою, потім поступово зменшується і у віці 21 міс сягає 1 %. Кількість серонегативних дітей поступово збільшується, особливо істотно – у період з 12 до 18 міс. Проте у віковий період до 18 міс у 35,8–51,6 % дітей серологічний статус невідомий.

Таблиця 4.1

Розподіл кількості серопозитивних, серонегативних дітей і дітей з невідомим серологічним статусом за віком

Вік, міс	ІФА(+)		ІФА(-)		Невідомий серологічний статус	
	Кількість	%	Кількість	%	Кількість	%
1	2	3	4	5	6	7
3	203	64,7	1	0,3	110	35,0
4	200	63,7	1	0,3	113	36,0
5	196	62,4	5	1,6	113	36,0
6	190	60,5	8	2,5	116	36,9
7	159	50,6	9	2,9	146	46,5
8	145	46,2	15	4,8	154	49,0
9	134	42,7	19	6,0	161	51,3
10	126	40,1	26	8,3	162	51,6
11	119	37,9	34	10,8	161	51,3
12	105	33,4	84	26,8	125	39,8
13	57	18,2	93	29,6	164	52,2
14	44	14,0	103	32,8	167	53,2
15	39	12,4	126	40,1	149	47,5
16	37	11,8	140	44,6	137	43,6
17	32	10,2	157	50,0	125	39,8
18	29	9,2	219	69,8	66	21,0
19	13	4,1	243	77,4	58	18,5
20	8	2,5	263	83,8	43	13,7



Продовження табл. 4.1

1	2	3	4	5	6	7
21	3	1,0	286	91,0	25	8,0
22	1	0,3	292	93,0	21	6,7
23	1	0,3	301	95,9	12	3,8
24	1	0,3	303	96,5	10	3,2
25–27	1	0,3	308	98,1	5	1,6
≥28	0	0,0	314	100,0	0	0,0

Велика кількість дітей із невідомим серологічним статусом пов'язана з нерегулярністю їх обстеження протягом перших 18 міс життя. Аналіз виконання рекомендованої (щоквартальної) регулярності обстеження показав, що у вікові періоди 4–6, 7–9 і 13–15 міс кількість обстежених дорівнювала 28,7, 21,3 і 24,5 % відповідно. Найактивніше дітей обстежували у віці 12 (36,2 %) і 18 (35,3 %) міс. Із загальної кількості протягом перших 18 міс було проведено 566 (78,5 %) досліджень ІФА. Після 18-місячного віку для остаточного уточнення діагнозу було проведено 155 (29,9 %) досліджень ІФА.

Для оцінки ймовірності зникнення або збереження антитіл до ВІЛ у сироватці крові, діти з невідомим серологічним статусом у кожному віковому періоді були виключені з аналізу. Далі ми взяли кількість дітей із відомими даними про наявність і відсутність антитіл до ВІЛ у сироватці крові в кожному віковому періоді за 100 % і провели аналіз частоти зникнення і збереження антитіл (табл. 4.2). Імовірність події розраховувалася за співвідношенням кількості випадків зникнення (або збереження) антитіл до ВІЛ до сумарного числа випадків зникнення і збереження антитіл до ВІЛ у визначений віковий період. До 9-місячного віку кількість серопозитивних дітей сягає 87,6 % (ймовірність збереження антитіл до ВІЛ – 0,88), до 12 міс материнські антитіла зберігаються у 55,5 % дітей (ймовірність збереження антитіл до ВІЛ – 0,56, ймовірність зникнення антитіл – 0,45).

Таблиця 4.2

Розподіл числа серопозитивних і серонегативних дітей за віком

Вік, міс	Загальна кількість дітей з ІФА(+) і ІФА (-)	ІФА (+)		ІФА (-)	
		Кількість	%	Кількість	%
3	204	203	99,5	1	0,5
4	201	200	99,5	1	0,5
5	201	196	97,5	5	2,5
6	198	190	96,0	8	4,0
7	168	159	94,6	9	5,4
8	160	145	90,6	15	9,4
9	153	134	87,6	19	12,4
10	152	126	82,9	26	17,1
11	153	119	77,8	34	22,2
12	189	105	55,5	84	44,5
13	150	57	38,0	93	62,0
14	147	44	29,9	103	70,1
15	165	39	23,6	126	76,4
16	177	37	20,9	140	79,1
17	189	32	16,9	157	83,1
18	248	29	11,7	219	88,3
19	256	13	5,1	243	94,9
20	271	8	3,0	263	97,0
21	289	3	1,0	286	99,0
22	293	1	0,3	292	99,7
23	302	1	0,3	301	99,7
24	304	1	0,3	303	99,7
25–27	309	1	0,3	308	99,7
≥28	314	0	0	314	100

У віці 12–13 міс співвідношення між дітьми з ІФА (+) і ІФА (-) змінюється на протилежне. У віці 13 міс – 62,0 %, 15 міс – 76,4 %, 18 міс – 88,3 % неінфікованих дітей вже втрачають материнські антитіла. Діагностична специфічність дослідження антитіл до ВІЛ методом ІФА у 13, 15 і 18 міс сягає 0,62, 0,76 і 0,88 відповідно). Проте у віці 18 міс у 11,7 % неінфікованих дітей материнські антитіла ще зберігаються (ймовірність збереження антитіл до ВІЛ – 0,12). У віці з 19 до 21 міс кількість дітей з ІФА(-) швидко збільшується, ДС дослідження антитіл до ВІЛ методом ІФА наближається до 1,0. В окремих випадках (0,3 %) материнські антитіла до ВІЛ у неінфікованих дітей зникали у віці після 24 міс.

Більш наочно динаміку зникнення і збереження антитіл до ВІЛ у сироватці крові неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок можна помітити на рис. 4.1.

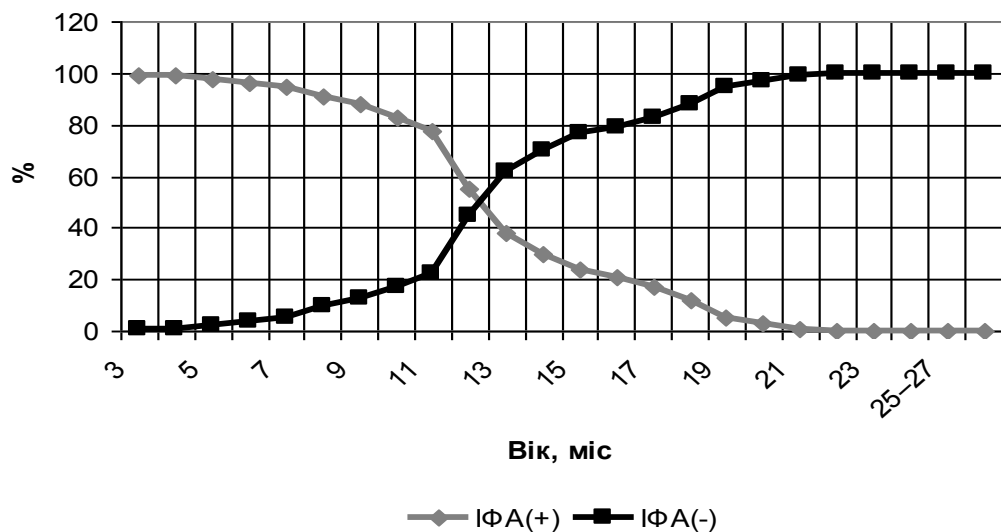


Рис. 4.1. Динаміка кількості не інфікованих ВІЛ дітей із позитивними та негативними результатами ІФА

Для оцінки впливу часу на процес зникнення материнських антитіл до ВІЛ у сироватці крові неінфікованих дітей розраховували ВШ. У даному дослідженні ВШ – це відношення ймовірності зникнення антитіл до ймовірності їх збереження у відповідні вікові періоди. Враховуючи чинні рекомендації щодо щоквартального обстеження дітей, ми перевірили наявність статистичних відмінностей і для цього вікового інтервалу.

Розрахунки ВШ із тримісячним інтервалом показали вірогідні відмінності у ймовірності виявлення антитіл: у 3 і 6 міс ВШ = 8,55 (95 % ДІ 1,06–69,0), у 6 і 9 міс ВШ = 4,9 (95 % ДІ 2,15–11,17), у 9 і 12 міс ВШ = 5,6 (95 % ДІ 3,20–9,80), у 12 і 15 міс ВШ = 4,04 (95 % ДІ 2,55–6,40), у 15 і 18 міс ВШ = 2,3 (95 % ДІ 1,40–4,00), у 18 і 21 міс ВШ = 12,62 (95 % ДІ 3,80–41,98). У віці після 21 міс відмінності не вірогідні: у 21 і 24 міс ВШ = 3,17 (95 % ДІ 0,33–30,7), у 24 і 27 міс ВШ = 1,02 (95 % ДІ 0,06–16,7). Показник, що характеризує ймовірність негативного результату за відсутності інфекції, – ДС до 18 міс низький: у 3 міс – 0,005, у 6 міс – 0,04, у 9 міс – 0,12, у 12 міс – 0,44, у 15 міс – 0,76. У віці з 18 до 21 міс ДС достатньо висока: у 18 міс – 0,88, у 21 місяць – 0,99.

Згідно чинних рекомендацій, виключити діагноз ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, можна або на підставі двох негативних результатів ІФА у віці до 18 міс, або на підставі однієї негативної відповіді ІФА у віці 18 міс і старше [29]. У досліджуваній групі у віці до 18 міс два негативних результати ІФА було одержано тільки у 27 випадках (8,6 % загальної кількості дітей досліджуваної групи). Перший негативний результат ІФА у 18 міс було одержано у 93 дітей (29,6 % загальної кількості досліджуваної групи).

Таким чином, протягом перших 18 міс проведено 566 (78,5 %) досліджень ІФА, що дозволило виключити діагноз ВІЛ-інфекції у 120 (38,2 %) дітей, а після 18-місячного віку проведено 155 (29,9%) досліджень, що дало підстави виключити діагноз ВІЛ-інфекції у 61,8% дітей.

Згідно рекомендацій ВООЗ (2004), для остаточного виключення або підтвердження діагнозу ВІЛ-інфекції слід виконувати серологічні дослідження у дітей у віці 15–18 міс. Проте проведені дослідження показують, що в Україні у віці 15 міс кількість дітей зі зникненням антитіл хоча і перевищує кількість дітей зі збереженням материнських антитіл до ВІЛ, але результати дослідження мають недостатню вірогідність (0,76) для виключення інфікування ВІЛ. Якщо обстежувати всіх дітей, народжених

ВІЛ-інфікованими жінками, у віці 18 міс, то ймовірність виявлення неінфікованих дітей зростає до 0,88, що також недостатньо. Найбільш ефективним є обстеження дітей ВІЛ-інфікованих жінок методом ІФА у віці від 18 до 21 міс, коли ймовірність виявлення неінфікованих дітей наближається до 1,0.

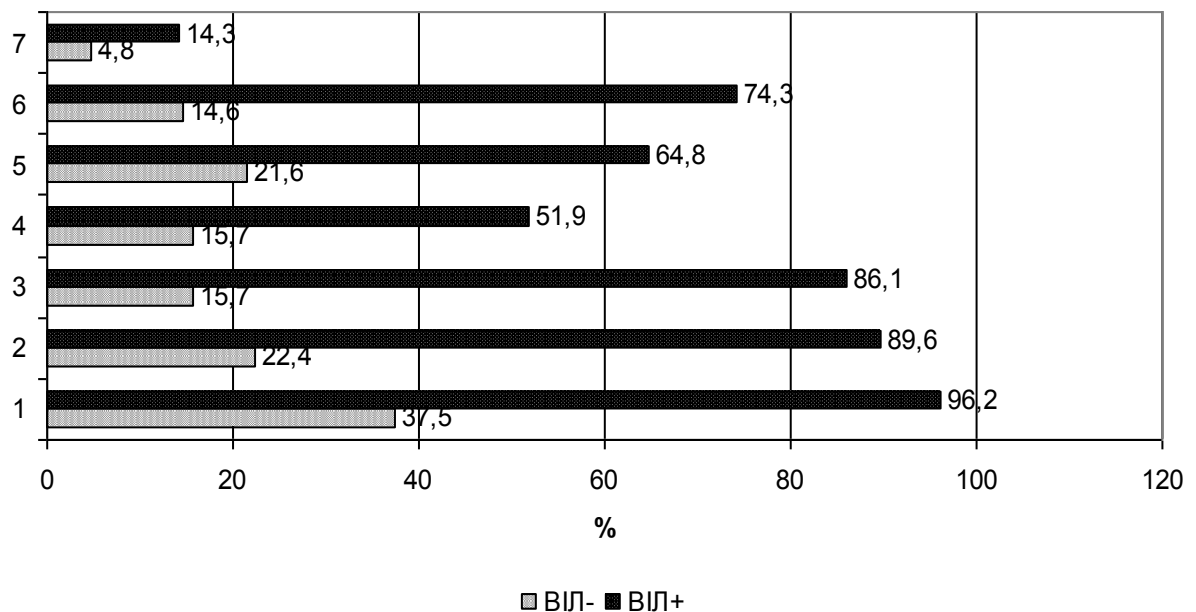
#### 4.2. Діагностична значущість клінічних проявів для уточнення ВІЛ-статусу

Оскільки у період проспективного дослідження доступність до ранньої діагностики ВІЛ-інфекції за допомогою ПЛР була обмежена, на нашу думку, було дуже важливо оцінити діагностичну значущість клінічних проявів і результатів загально клінічних лабораторних досліджень для встановлення попереднього клінічного діагнозу ВІЛ-інфекції та виявлення дітей, які у першу чергу підлягають обстеженню для виявлення генетичного матеріалу ВІЛ за методом ПЛР.

Протягом проспективного дослідження дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, до остаточного уточнення ВІЛ-статусу при клінічному спостереженні реєструвалися їх захворювання, симптоми, що характерні, у тому числі, для ВІЛ-інфекції, вимірювалися й оцінювалися за центильними таблицями та картами антропометричні показники, визначалися темпи нервово-психічного розвитку.

Під час медичного спостереження на першому році життя у когорті дітей з не уточненим ВІЛ-статусом у 33,8 % випадків було виявлено білково-енергетичну недостатність – гіпотрофію (рис. 4.2). У віці 6 міс середня маса тіла становила 7184 г (95 % ДІ 7016–7351), середня довжина тіла – 64,8 см (95 % ДІ 64,35–65,34), середня окружність голови – 43,45 см (95 % ДІ 43,3–43,6). У віці 6 міс масу тіла менше 10-ї центилі зареєстровано у 25,9 %, довжину тіла менше 10-ї центилі – у 27,6 %, відповідність маси тіла щодо довжини тіла менше 10-ї центилі – у 17,3 %, окружність голови менше 10-

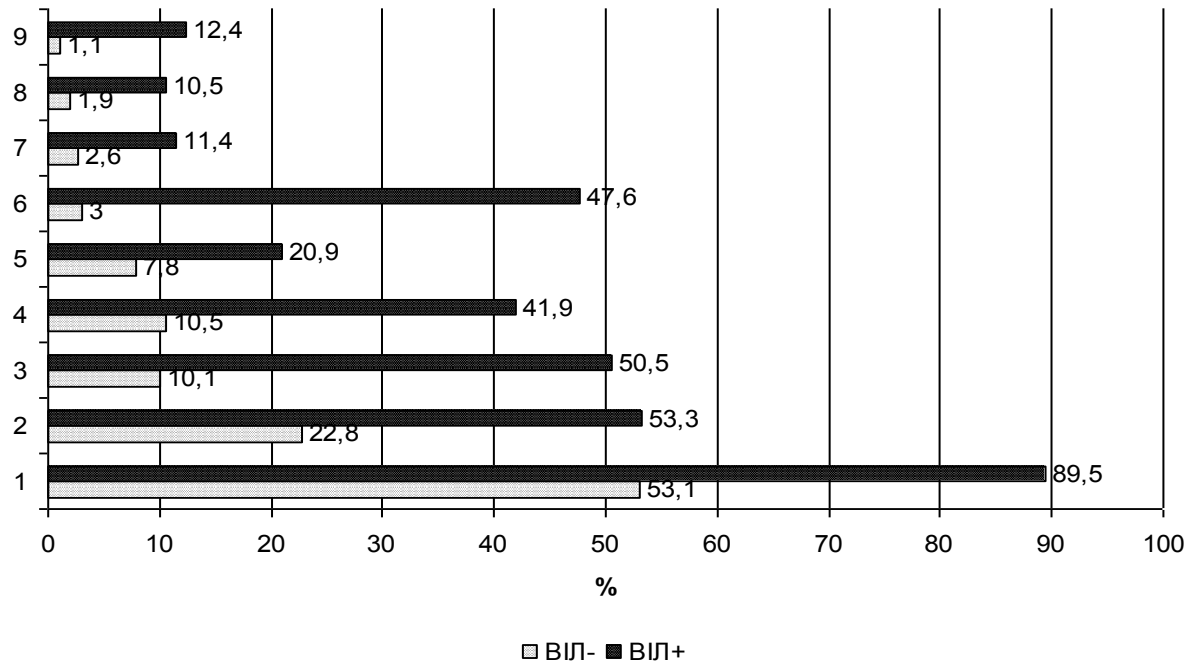
ї проценти – у 18,1 %. У віці 12 міс середня маса тіла дорівнювала 9457 г (95 % ДІ 9255–9659), середня довжина тіла – 73,29 см (95 % ДІ 72,74–73,84), середня окружність голови – 45,46 см (95 % ДІ 43,32–43,6). У віці 12 міс масу тіла менше 10-ї проценти зареєстровано у 26,7 %, довжину тіла менше 10-ї проценти – у 26,1 %, відповідність маси тіла щодо довжини тіла менше 10-ї проценти – у 13 %, окружність голови менше 10-ї проценти – у 16,2 %. У 54,2 % дітей на першому році життя (в більшості випадків – у ВІЛ-інфікованих дітей), виявлено збільшення лімфатичних вузлів більше, ніж у двох групах чи білатерально, частіше – передні та задні шийні лімфатичні вузли, або під пахвою та у піхві. Вроджені вади розвитку виявлено у 7,5 % немовлят ВІЛ-інфікованих матерів. Прояви атопічного дерматиту спостерігалися у 31,4 % випадків, а у 12,4 % – розвилися інфекційні ускладнення уражених ділянок шкіри.



1 – збільшення лімфатичних вузлів; 2 – гепатомегалія; 3 – спленомегалія; 4 – затримка нервово-психічного розвитку; 5 – гіпотрофія; 6 – атопічний дерматит; 7 – вроджені вади розвитку.

Рис. 4.2. Наявність симптомів, захворювань на першому році життя у неінфікованих і ВІЛ-інфікованих дітей

У групі дослідження найчастіше відзначалися інфекції. (рис. 4.3). На першому році життя на ГРВІ хворіли 64 % дітей когорти дослідження. Бронхіт було зареєстровано у 31,4 % дітей, пневмонію – у 21,5 %, гості кишкові інфекції – у 19,3 %, гострий середній отит – у 11,5 %.



1 – ГРВІ; 2 – бронхіт; 3 – пневмонія; 4 – кишкові інфекції; 5 – отит; 6 – кандидоз; 7 – стоматит; 8 – туберкульоз; 9 – сепсис

Рис. 4.3. Наявність інфекцій на першому році життя у неінфікованих і ВІЛ-інфікованих дітей

Кандидозне ураження порожнини рота або шкіри (переважно за наявності попрілостей) було виявлено у 15,6 % дітей. Тяжкі, загрожуючи життю дитини інфекції також було зареєстровано у дітей когорти дослідження: сепсис – у 4,3 %, туберкульоз – у 4,3 %, гепатит – у 7,8 %, менінгіт – у 2,2 %. Стоматит виявлено у 5,1 %, дитячі інфекції – у 4 %, інфекцію шляхів сечовиділення – у 2,2 %, кон'юнктивіт – 1,9 %, синусит або етмоїдит – у 1,1 %. Герпесвірусну інфекцію зареєстровано у 1,6 %, цитомегаловірусну інфекцію – у 0,8 %.

Після уточнення ВІЛ-статусу на підставі результатів дослідження антитіл до ВІЛ методом ІФА дані дітей поділили на дві групи (1 і 2) та

методами математичної статистики розраховали діагностичну ефективність клінічних симптомів, станів і захворювань (табл. 4.3).

Високої ДЧ  $>0,9$  за відсутності у дитини на першому році життя симптому, стану або захворювання, що дозволяє з високим ступенем ймовірності виключити діагноз ВІЛ-інфекції, не має жодна клінічна ознака. Менінгіт, орофарингеальний кандидоз, збільшення слинних залоз і сепсис демонструють найбільшу ДЧ (0,8–0,89) у даному дослідженні, але статистичні відмінності між ними не вірогідні ( $p > 0,05$ ). Високу ДС  $>0,9$  за наявності симптому, стану або захворювання, що дозволяє з високим ступенем ймовірності діагностувати ВІЛ-інфекцію, на першому році життя демонструють збільшення лімфатичних вузлів у кількох групах, спленомегалія, гепатомегалія, атопічний дерматит. Вірогідно нижче ДС (0,8–0,89) орофарингеального кандидозу, кишкової інфекції, затримки нервово-психічного розвитку і наявності маси тіла менше 10-ї перцентилі, але статистичні відмінності між ними не вірогідні ( $p > 0,05$ ). Високий ступінь правдоподібності при позитивному результаті (ВППР  $>10$ ) спостерігається за наявності збільшення лімфатичних вузлів у кількох групах і спленомегалії.

Помірно впливає на післятестову ймовірність розпізнавання ВІЛ-інфекції (ВППР 5–10) наявність атопічного дерматиту і гепатомегалії. Помірний вплив на післятестову ймовірність розпізнавання ВІЛ-інфекції при негативному результаті (ВПНР 0,1–0,2) демонструють менінгіт і орофарингеальний кандидоз. Відсутність решти клінічних симптомів/ станів / захворювань незначно впливають на післятестову ймовірність розпізнавання ВІЛ-інфекції.

Таким чином, виявлення збільшення лімфатичних вузлів у кількох групах, спленомегалії, гепатомегалії й атопічного дерматиту на першому році життя у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, сприяє уточненню ВІЛ-статусу, проте тільки збільшення лімфатичних вузлів у кількох групах і спленомегалія демонструють високий ступінь правдоподібності при позитивному результаті.



Діагностична цінність клінічних симптомів, станів або захворювань при уточненні ВІЛ-статусу у дітей першого року життя, народжених ВІЛ-інфікованими жінками

Симптоми, стани або захворювання	ДЧ (95 % ДІ)	ДС (95 % ДІ)	ПЦПР	ПЦНР	ВППР	ВПНР
1	2	3	4	5	6	7
Синусит / етмоїдит	0,26 (-0,17–0,67)	0,71 (0,67–0,76)	0,01	0,99	0,87	1,05
Кон'юнктивіт	0,43 (0,06–0,79)	0,72 (0,67–0,76)	0,03	0,99	1,50	0,9
Бронхіт	0,44 (0,35–0,53)	0,78 (0,73–0,83)	0,44	0,77	1,97	0,72
Гепатит	0,55 (0,37–0,73)	0,73 (0,69–0,78)	0,15	0,95	2,08	0,61
Отит	0,53 (0,39–0,68)	0,75 (0,7–0,79)	0,22	0,92	2,10	0,63
Довжина тіла у 12 міс < 10-ї перцентилі	0,48 (0,36–0,61)	0,77 (0,71–0,83)	0,43	0,81	2,13	0,67
Інфекція шляхів сечовиділення	0,63 (0,29–0,96)	0,72 (0,67–0,77)	0,05	0,99	2,23	0,52
Довжина тіла у 6 міс < 10-ї перцентилі	0,52 (0,4–0,64)	0,77 (0,71–0,83)	0,47	0,81	2,30	0,62
Маса тіла у 12 міс < 10-ї перцентилі	0,51 (0,39–0,62)	0,78 (0,72–0,84)	0,47	0,81	2,34	0,63
Цитомегаловірусна інфекція	0,67 (0,13–1,2)	0,72 (0,67–0,76)	0,02	1,0	2,35	0,47
Герпесвірусна інфекція	0,67 (0,29–1,04)	0,72 (0,67–0,76)	0,04	0,99	2,37	0,46
Відповідність маси тіла щодо довжини тіла у 6 міс < 10-ї перцентилі	0,59 (0,45–0,74)	0,75 (0,69–0,81)	0,34	0,89	2,38	0,55

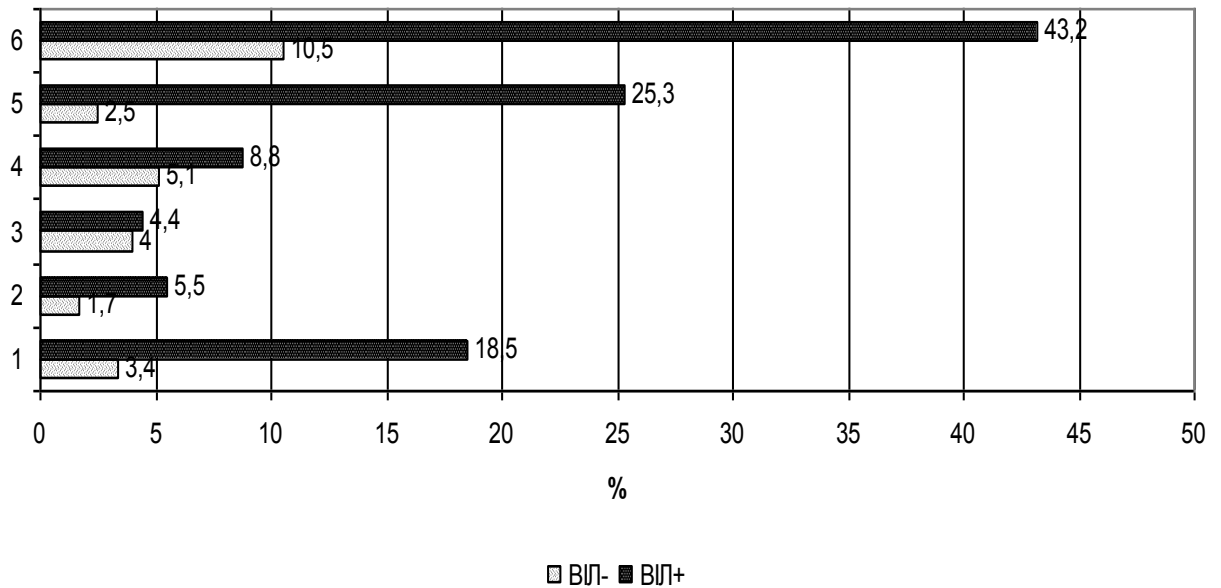
1	2	3	4	5	6	7
Стоматит	0,65 (0,44–0,86)	0,73 (0,69–0,78)	0,12	0,97	2,44	0,48
Пневмонія	0,67 (0,57–0,77)	0,73 (0,66–0,79)	0,51	0,84	2,46	0,45
Туберкульоз	0,69 (0,46–0,92)	0,73 (0,69–0,78)	0,1	0,43	2,55	0,43
Збільшення слинних залоз	0,83 (0,54–1,13)	0,72(0,67–0,76)	0,05	1,0	2,99	0,23
Затримка нервово-психічного розвитку	0,57 (0,47–0,67)	0,81 (0,77–0,86)	0,52	0,84	3,04	0,53
Маса тіла у 6 міс < 10-ї перцентилі	0,62 (0,5–0,73)	0,80 (0,74–0,86)	0,53	0,85	3,08	0,48
Сепсис	0,82 (0,64–1,0)	0,74 (0,69–0,78)	0,13	0,99	3,15	0,74
Інфекційне ураження шкіри	0,71 (0,58–0,83)	0,78 (0,73–0,82)	0,33	0,94	3,20	0,38
Кишкова інфекція	0,64 (0,53–0,74)	0,80 (0,76–0,85)	0,45	0,9	3,23	0,45
Менінгіт	0,89 (0,68–1,09)	0,73 (0,68–0,77)	0,07	1,0	3,24	0,15
Відповідність маси тіла щодо довжини тіла у 12 міс < 10-ї перцентилі	0,70 (0,56–0,84)	0,79 (0,73–0,85)	0,41	0,93	3,33	0,38
Орофарингеальний кандидоз	0,87 (0,79–0,95)	0,83 (0,79–0,87)	0,60	0,97	3,89	0,16
Гепатомегалія	0,60 (0,51–0,67)	0,91 (0,88–0,95)	0,82	0,78	6,78	0,44
Атопічний дерматит	0,74 (0,66–0,81)	0,9 (0,87–0,94)	0,81	0,85	7,46	0,29
Спленомагалія	0,77 (0,69–0,84)	0,94 (0,91–0,97)	0,86	0,9	13,07	0,25
Збільшення лімфатичних вузлів	0,51 (0,44–0,58)	0,98 (0,95–1,0)	0,96	0,63	21,79	0,5

#### 4.3. Діагностична значущість для уточнення ВІЛ-статусу загальноклінічних лабораторних методів і дослідження CD4<sup>+</sup>- і CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів

Медичне спостереження на першому році життя за дітьми, народженими ВІЛ-інфікованими жінками, включало дослідження загального аналізу крові, у сироватці крові – загального білка, трансаміназ, тимолової проби, рівня заліза, деяких ферментів, оцінку стану клітинної ланки імунітету методом ПЦ з розрахунком CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів, абсолютної кількості та відносного вмісту CD4<sup>+</sup>- і CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів, а також співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів.

Суттєві порушення у загальному аналізі крові виявлено майже у половини дітей у когорті дослідження. Частіше ці зміни відзначалися у ВІЛ-інфікованих дітей (рис. 4.4). Середні показники загального аналізу крові: еритроцити –  $3,9 \cdot 10^{12}/\text{л}$  (95 % ДІ  $3,79 \cdot 10^{12}$ –  $4 \cdot 10^{12}$ ), гемоглобін – 100,97 г/л (95 % ДІ 98,8–103,15), лейкоцити –  $9,71 \cdot 10^9/\text{л}$  (95 % ДІ  $8,92 \cdot 10^9$ – $10,49 \cdot 10^9$ ), нейтрофільні гранулоцити – 31,6% (95 % ДІ 29,73–33,44) або  $3,21 \cdot 10^9$  (95 % ДІ  $2,93 \cdot 10^9$ – $3,48 \cdot 10^9$ ), лімфоцити – 57,86% (95 % ДІ 56,06–59,66) або  $5,52 \cdot 10^9$  (95 % ДІ  $5,14 \cdot 10^9$ – $5,9 \cdot 10^9$ ), тромбоцити –  $277,49 \cdot 10^9$  (95 % ДІ  $258,3 \cdot 10^9$ – $296,7 \cdot 10^9$ ), ШОЕ – 17,33 мм/год (95 % ДІ 14,2–20,54).

Діагноз анемії на першому році життя було встановлено у 48,9 % дітей. Зниження гемоглобіну від 100 до 80 г/л виявлено у 31,9 %, рівень гемоглобіну 80 г/л і менше – у 10 %, 50 г/л і менше – у 1,9 % дітей. У 10,5 % дітей рівень еритроцитів був нижче  $3 \cdot 10^{12}/\text{л}$ . Анемія у більшості дітей була гіпормохромною, норморегенераторною. Рівень заліза у сироватці крові становив 7,81 (95 % ДІ 6,59–9,0). Лейкопенію менше  $4 \cdot 10^3/\text{л}$  було виявлено у 3,4 %, нейтрофільну гранулоцитопенію менш  $1,5 \cdot 10^9$  – у 7,9 %, лімфопенію менш  $2,0 \cdot 10^9$  – у 1,6 % дітей. Тромбоцитопенію від  $150 \cdot 10^3/\text{л}$  до  $100 \cdot 10^3/\text{л}$  визначено у 7,7 %, кількість тромбоцитів  $100 \cdot 10^3/\text{л}$  і менше – у 5,7 % дітей. ШОЕ більше 20 мм/год виявлено у 26,4 % дітей.

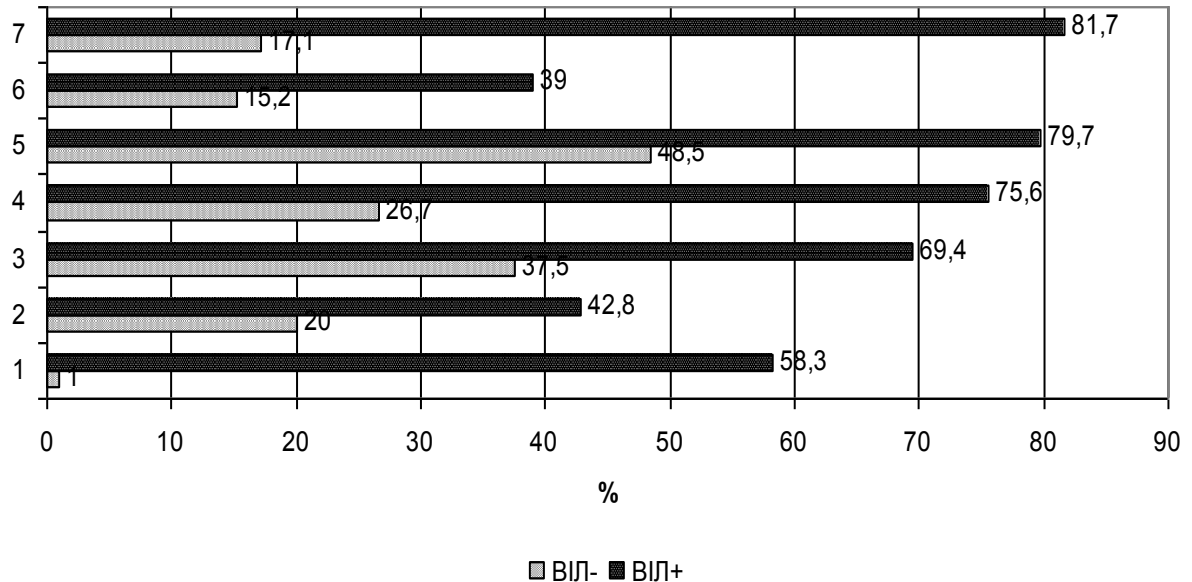


1 – гемоглобін 80 г/л і менше; 2 – лейкопенія; 3 – гранулоцитопенія; 4 – лімфопенія; 5 – тромбоцити 150 000/л і менше; 6 – ШОЕ 20 мм/год і більше

Рис. 4.4. Зміни у загальному аналізі крові на першому році життя у неінфікованих і ВІЛ-інфікованих дітей

Зміни у біохімічних показниках у сироватці крові частіше виявлялися у ВІЛ-інфікованих дітей (рис. 4.5). Середні результати дослідження показників у сироватці крові: загальний білок – 72,68 г/л (95 % ДІ 69,68–75,69), рівень АЛАТ – 0,94 мкмоль/(год·мл) (95 % ДІ 0,6–1,29), рівень АсАТ – 0,86 мкмоль/(год·мл) (95 % ДІ 0,61–1,11), тимолова проба – 6,62 S-N (95 % ДІ 5,61–7,63), рівень лужної фосфатази – 47 нмоль/(с·л) (95 % ДІ 294,3–399,7), рівень ЛДГ – 737,1 нмоль/с·л (95 % ДІ 670,8–803,5), рівень сечової кислоти – 208,7 ммоль/л (95 % ДІ 187,6–229,8). Рівень загального білка у сироватці крові більше 80 г/л визначено у 28,3 % дітей. Результати тимолової проби більше 4,5 S-N виявлено у 55,6 % дітей. При дослідженні у 95 дітей клітинної ланки імунітету визначено таке: абсолютна кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів –  $1,76 \cdot 10^9$ /л (95 % ДІ 1578,9–1938,1); відносний вміст  $CD4^+$ -лімфоцитів – 29,91 % (95 % ДІ 27,49–32,34); абсолютна кількість  $CD8^+$ -лімфоцитів –  $1,98 \cdot 10^9$ ; відносний вміст  $CD8^+$ -лімфоцитів – 35,66 % (95 % ДІ 32,45–38,87); співвідношення  $CD4^+/CD8^+$ -лімфоцитів – 1,08 (95 % ДІ 0,93–1,23). Відносний вміст  $CD4^+$ -лімфоцитів менше 35 %, що відповідає віковій нормі, було

виявлено у 68,5 % дітей, у тому числі, у 48,5 % неінфікованих і 79,9 % ВІЛ-інфікованих дітей. Відносний вміст  $CD4^+$ -лімфоцитів менш 25 %, що відповідає віковому рівню тяжкої імуносупресії, було відзначено у 30,4 % дітей. Співвідношення  $CD4^+/CD8^+$ -лімфоцитів  $< 1,0$  зареєстровано у 17,9 % дітей.



1 – загальний білок 80 г/л і більше; 2 – АлАТ  $> 0,68$  мкмоль/(год·мл); 3 – АсАТ  $> 0,45$  мкмоль/(год·мл); 4 – тимолова проба більш 4,5 S-N; 5 –  $CD4^+$ -лімфоцити 35% і менше; 6 –  $CD4^+$ -лімфоцити 25% і менше; 7 –  $CD4^+/CD8^+$ -лімфоцитів  $< 1$

Рис. 4.5. Зміни у лабораторних показниках на першому році життя у неінфікованих і ВІЛ-інфікованих дітей

Після уточнення ВІЛ-статусу на підставі результатів дослідження антитіл до ВІЛ методом ІФА та розподілу даних дітей на дві групи (1 і 2) методами математичної статистики було розраховано діагностичну цінність лабораторних показників у дітей ВІЛ-інфікованих жінок (табл. 4.4). Високу ДЧ  $> 0,9$  на першому році життя демонструє рівень загального білка у сироватці крові більше 80 г/л ( $p < 0,05$ ), тобто відсутність вказаного результату дозволяє з високим ступенем ймовірності виключити діагноз ВІЛ-інфекції.

Діагностична цінність показників лабораторних досліджень при уточненні ВІЛ-статусу у дітей першого року життя, народжених ВІЛ-інфікованими жінками

Лабораторні показники	ДЧ (95 % ДІ)	ДС (95 % ДІ)	ПЦПР	ПЦНР	ВППР	ВПНР
Гранулоцитопенія	0,27 (-0,04–0,49)	0,5 (0,43–0,57)	0,04	0,89	0,53	1,47
Співвідношення CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup> -лімфоцитів < 1,0	0,65 (0,42–0,87)	0,37 (0,27–0,48)	0,18	0,83	1,03	0,95
CD4 <sup>+</sup> -лімфоцити 35 % і менше	0,75 (0,64–0,85)	0,59 (0,41–0,77)	0,80	0,52	1,8	0,43
Лімфопенія	0,67 (0,13–1,2)	0,52 (0,45–0,6)	0,02	0,99	1,4	0,64
CD4 <sup>+</sup> -лімфоцити 25 % і менше	0,82 (0,68–0,96)	0,44 (0,32–0,56)	0,39	0,85	1,46	0,41
Тромбоцити 150 000/л і менше	0,65 (0,48–0,81)	0,57 (0,48–0,65)	0,25	0,88	1,47	0,63
АсАТ>0,45 мкмоль/(год·мл)	0,70 (0,57–0,83)	0,63 (0,48–0,78)	0,7	0,63	1,86	0,48
АлАТ>0,68 мкмоль/(год·мл)	0,42 (0,29–0,57)	0,80 (0,68–0,92)	0,72	0,53	2,14	0,74
Гемоглобін 80 г/л і менше	0,83 (0,66–1,0)	0,60 (0,53–0,67)	0,16	0,98	2,08	0,28
Загальний білок 80 г/л і більше	0,94 (0,84–1,04)	0,56 (0,41–0,7)	0,47	0,96	2,14	0,1
ШОЕ 20 мм/год і більше	0,80 (0,69–0,92)	0,67 (0,59–0,75)	0,47	0,29	2,45	0,29
Тимолова проба більше 4,5 S-N	0,83 (0,72–0,95)	0,70 (0,54–0,85)	0,78	0,77	2,75	0,24

У даному дослідженні ДЧ 0,8–0,89 виявлена для таких показників: гемоглобін менше 80 г/л, тимолова проба більше 4,5 S-N і ШОЕ більше 20 мм/год, відмінності між ними не вірогідні ( $p > 0,05$ ). Проте усі досліджувані лабораторні показники демонструють досить низьку ДС, тобто наявність означеного результату лабораторного тесту не дозволяє з високим ступенем ймовірності діагностувати ВІЛ-інфекцію.

Усі досліджувані показники при наявності вказаного результату демонструють незначний вплив або не впливають на післятестову ймовірність розпізнавання ВІЛ-інфекції ( $ВППР \leq 2,75$ ). Виявлено, що тільки рівень загального білка у сироватці крові менше 80 г/л має помірний вплив на післятестову ймовірність виключення ВІЛ-інфекції. Відсутність вказаних результатів решти тестів не мають значного впливу на післятестову ймовірність уточнення ВІЛ-статусу.

Таким чином, результати загальноклінічних лабораторні методи дослідження, і навіть результати вивчення клітинної ланки імунітет, мають низьку діагностичну цінність для уточнення ВІЛ-статусу дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою, і лише рівень загального білка у сироватці крові менше 80 г/л дає підстави для виключення діагнозу ВІЛ-інфекції.

#### 4.4. Діагностична цінність дослідження генетичного матеріалу ВІЛ методом ПЛР для уточнення ВІЛ-статусу дітей

Рання діагностика ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, може здійснюватися за допомогою визначення генетичного матеріалу ВІЛ (прівірусної ДНК) методом ПЛР. Діагностична цінність методу залежить від низки факторів: чутливості та специфічності тест-системи до циркулюючих у регіоні субтипів ВІЛ, виконання технічних умов взяття крові, її транспортування та дослідження [46,188]. Тому, на нашу думку, доцільно вивчити діагностичну цінність тест-системи «Амплісенс ДНК ВІЛ» російського виробництва для якісного визначення в крові дітей

раннього віку провірусної ДНК методом ПЛР, яку вперше в Україні почали використовувати у 2002 р.

Проведено ретроспективний аналіз результатів дослідження провірусної ДНК методом ПЛР у 386 дітей у віці до 18 міс, народжених ВІЛ-інфікованими жінками у 2001–2004 рр. На момент взяття крові для дослідження методом ПЛР усі діти мали неуточнений ВІЛ-статус. Остаточне уточнення ВІЛ-статусу здійснювалося на підставі дослідження у сироватці крові антитіл до ВІЛ методом ІФА за стандартною процедурою. У 65 (20,3 %) дітей встановлено діагноз ВІЛ-інфекції, 321 (79,7 %) дітей не інфіковані ВІЛ. У 386 дітей (хлопчики/дівчатка – 1/0,85) отримано 713 результатів дослідження провірусної ДНК методом ПЛР. Ці дані порівнювалися з результатами серологічного дослідження крові дітей у віці після 18 міс. Результати ПЛР-діагностики трактувалися як позитивні, хибнопозитивні, хибнонегативні та негативні. Для аналізу загальної діагностичної цінності методу (в усі вікові періоди у когорті дослідження) результати були внесені у чотирипільну таблицю (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Співвідношення між результатами визначення провірусної ДНК методом ПЛР і ВІЛ-статусом дітей з перинатальним контактом з ВІЛ

Результат визначення провірусної ДНК	ВІЛ-статус дитини		Сума, n (%)
	Позитивний, n (%)	Негативний, n (%)	
Позитивний	Позитивний 110 (15,4)	Хибнопозитивний 49 (6,9)	159 (22,3)
Негативний	Хибнонегативний 6 (0,8)	Негативний 548 (76,9)	554 (77,7)
Сума	116 (16,3)	597 (83,7)	713 (100)

Примітка. n – кількість спостережень.

Загальна ДЧ дослідження провірусної ДНК методом ПЛР дорівнює 0,95 (95 % ДІ 0,91–0,99), тобто ймовірність позитивного результату за наявності



ВІЛ-інфекції сягає 95 %, що дає можливість виключити діагноз ВІЛ-інфекцій у 95 % неінфікованих дітей раннього віку з перинатальним контактом з ВІЛ. Загальна ДС діагностичного методу дорівнює 0,91 (95 % ДІ 0,88–0,93), тобто ймовірність негативного результату за відсутності ВІЛ-інфекції сягає 91 %, що дає можливість підтвердити діагноз ВІЛ-інфекції у 91 % ВІЛ-інфікованих дітей раннього віку з перинатальним шляхом інфікування ВІЛ. Загальна ПЦПР діагностичного методу дорівнює 0,69, загальна ПЦНР – 0,99, тобто цінність негативного результату перевищує значущість позитивної відповіді; ВППР – 9,8, ВПНР – 0,06, тобто позитивний результат помірно, а негативний – істотно впливають на після тестову ймовірність уточнення ВІЛ-статусу. Діагностична ефективність (ДЕ) дослідження провірусної ДНК методом ПЛР тест-системою «Амплісенс ДНК ВІЛ» дорівнює 0,84.

Діагностична цінність дослідження генетичного матеріалу ВІЛ залежить також від терміну інфікування дитини: при антенатальній трансмісії ВІЛ вже з перших днів життя результати тесту позитивні, а при інтранатальній передачі ВІЛ в перші дні або тижні життя результати негативні, пізніше – позитивні. Тому ми вважали за доцільне провести аналіз статистичної значущості діагностичного методу за віковими інтервалами з раннього неонатального періоду до другого півріччя. Розподіл у чотирипільній таблиці результатів дослідження провірусної ДНК методом ПЛР з урахуванням віку (табл. 4.6) продемонстрував, що у неонатальний період проведено 29,1 % тестів: від 1 до 7 днів – 166 (23,3 %), від 8 днів до 1 міс – 41 (5,8 %). В постнеонатальний період – 70,9 % тестів: від 1 міс до 2 міс – 131 (12,6 %), від 3 до 6 міс – 276 (38,7 %), після 6 міс – 140 (19,6 %). Хибнопозитивні результати у ранній неонатальний період дорівнюють 9,6 %, у пізній неонатальний період – 7,3 %, у постнеонатальний період – 5,9 %. Хибнонегативні результати у ранній неонатальний період дорівнюють 1,8 %, у пізній неонатальний період – 2,4 %, у постнеонатальний період – 0,4 %. Хоча у даному дослідженні для виключення контамінації зразків материнською кров'ю не практикували взяття крові у дітей з вени пуповини

при народженні або з периферичної вени у першу добу життя, найбільша кількість хибно позитивних результатів відзначалася у новонароджених 2–3-ї доби, що ймовірно все ж таки зумовлене забрудненням зразків.

Таблиця 4.6

Співвідношення між результатами визначення провірусної ДНК методом ПЛР в різні вікові періоди та ВІЛ-статусом дітей

Результат визначення провірусної ДНК, вік	ВІЛ-статус дитини		Сума, n
	Позитивний, n	Негативний, n	
Позитивний, від 1 до 7 днів	Позитивний 20	Хибно позитивний 16	36
Негативний, від 1 до 7 днів	Хибно негативний 3	Негативний 127	130
Позитивний, від 8 днів до 1 міс	Позитивний 4	Хибно позитивний 3	7
Негативний, вік від 8 днів до 1 міс	Хибно негативний 1	Негативний 33	34
Позитивний, від 1 до 2 міс	Позитивний 7	Хибно позитивний 6	13
Негативний, від 1 до 2 міс	Хибно негативний 0	Негативний 77	77
Позитивний, від 2 до 6 міс	Позитивний 53	Хибно позитивний 14	67
Негативний, від 2 до 6 міс	Хибно негативний 1	Негативний 208	209
Позитивний, після 6 міс	Позитивний 26	Хибно позитивний 10	36
Негативний, після 6 міс	Хибно негативний 1	Негативний 103	104
Сума	116	597	713

Примітка. n – кількість спостережень.

Хибнонегативні результати у перші дні або тижні життя насправді у деяких випадках були істинно негативними, тобто у новонароджених, які інфікувалися ВІЛ інтранатально, недостатньо в клітинах крові вірусу для діагностики.

Отримані результати знайшли своє відображення у статистичній значущості дослідження провірусної ДНК методом ПЛР за віком (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Діагностична цінність визначення провірусної ДНК методом ПЛР у дітей із перинатальною експозицією ВІЛ за віком

Вік	ДЧ (95 % ДІ)	ДС (95 % ДІ)	ПЦПР	ПЦНР	ВППР	ВПНР	ДЕ
Від 1 до 7 днів	0,87 (0,73–1,0)	0,89 (0,84–0,94)	0,56	0,98	7,8	0,15	0,88
Від 8 днів до 1 міс	0,8 (0,3–0,99)	0,92 (0,76–0,98)	0,57	0,97	9,6	0,21	0,86
Від 1 до 2 міс	1,0 (0,56–0,99)	0,93 (0,84–0,97)	0,54	1,0	13,8	0	0,97
Від 3 до 6 міс	0,98 (0,95–1,0)	0,94 (0,91–0,97)	0,79	1,0	15,6	0,02	0,96
Старше 6 міс	0,96 (0,89–1,0)	0,91 (0,86–0,96)	0,72	0,99	10,9	0,04	0,94

Аналіз результатів дослідження провірусної ДНК методом ПЛР виявив високу ДЧ (0,96–0,99) методу у віці після 1 міс, тобто ймовірність позитивного результату за наявності ВІЛ-інфекції становить у цей період 96–99 %, що дає підстави з високим ступенем вірогідності виключити діагноз ВІЛ-інфекцій у дітей із перинатальним контактом із ВІЛ. У віці після 1 міс ДС вірогідно нижча, ніж ДЧ, і сягає 0,91–0,93, тобто ймовірність негативного результату у відсутність ВІЛ-інфекції дорівнює 91–93 %, що дає можливість у 91–93 % випадках підтвердити діагноз ВІЛ-інфекції у дітей із

перинатальним контактом із ВІЛ. Прогностична цінність позитивного результату суттєво нижча, ніж прогностична цінність негативного результату.

Таким чином дослідження провірусної ДНК методом ПЛР тест-системою «Амплісенс ДНК ВІЛ» помірно впливає у віці до 1 міс й істотно впливає у віці після 1 міс на післятестову ймовірність уточнення ВІЛ-статусу у дітей з перинатальним контактом з ВІЛ. Цей метод доцільно використовувати для раннього уточнення ВІЛ-статусу у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками. Враховуючи можливість отримання хибнопозитивних або хибнонегативних результатів, встановлення або виключення діагнозу ВІЛ-інфекції слід здійснювати на підставі двох однакових результатів тесту, отриманих у дитини віком після 1 міс у двох окремих зразках крові, що досліджувалися також окремо (у різні дні).

На нашу думку, для загального педіатричного спостереження в край важливо якомога раніше уточнити ВІЛ-статус дитини з перинатальним контактом ВІЛ. Рання ідентифікація ВІЛ-інфікованих дітей надасть можливість передати цю категорію пацієнтів спеціалістам з ВІЛ-інфекції для якісного надання їм спеціалізованої медичної допомоги, для виявлення показань до їх лікування та своєчасного призначенням їм високоактивної АРВ-терапії. Раннє виключення діагнозу ВІЛ-інфекції надасть можливість загальній педіатричній службі (сімейним лікарям) зосередитися на педіатричному веденні цієї категорії дітей. Якщо дитина, позбавлена батьківської опіки, раннє виключення діагнозу ВІЛ-інфекції надасть можливість її раннього всиновлювання, що позитивно позначиться на її здоров'ї та розвитку.

З урахуванням отриманих даних про те, що ДЕ визначення провірусної ДНК методом ПЛР у неонатальний період нижче 0,9, економічно доцільно планове обстеження усіх дітей слід проводити у віці 1–2 міс. Раніше обстеження методом ПЛР доцільно за умови оцінки ризику трансмісії ВІЛ і виявлення його підвищення (розділ 2): недоношена дитини, або дитина із

ЗВУР від матері-СІН, якої не проведено АРВ-профілактику, народжена через природні пологові шляхи і у період новонародженості має захворювання.

Подальше обстеження методом ПЛР проводиться до отримання двох однакових результатів у окремих зразках крові. Якщо отримано перший негативний результат і не має клінічних показань для більш раннього дослідження, то повторне тестування проводять у віці 3–4 міс. Наявність у дитини з першим негативним результатом дослідження генетичного матеріалу ВІЛ збільшення лімфатичних вузлів у кількох групах, спленомегалії, гепатомегалії, атопічного дерматиту, рівню загального білка сироватки крові більше 80 г/л, тяжких бактеріальних інфекцій є показанням для більш раннього повторного обстеження методом ПЛР, тому що ці прояви можуть вказувати на наявність ВІЛ-інфекції, а перший результат був хибно негативним.

При отриманні першого позитивного результату повторне тестування доцільно здійснити через 1–2 тиж після першого дослідження. Отримання двох позитивних результатів дослідження генетичного матеріалу ВІЛ методом ПЛР є підставою для встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції, а отримання двох негативних результатів – для його виключення за умови відсутності грудного вигодовування у останні 3–6 міс і з урахуванням клінічного стану дитини.

Зняття з диспансерного обліку дитини з перинатальним контактом з ВІЛ доцільно здійснювати на підставі одного негативного результату визначення антитіл до ВІЛ методом ІФА у віці від 18 до 21 міс.

Впровадження такого алгоритму в регіоні дозволило здійснити ранню діагностику ВІЛ-інфекції: в 2003 р. у 27,1 %, в 2004 р. у 48,3 %, в 2005 р. у 59,4 %, в 2006 у 68,9 % дітей, що дало можливість своєчасно почати ВААРТ немовлятам, які потребували її на першому році життя.

Враховуючи, що з кожним роком збільшується частка неінфікованих дітей з перинатальним контактом з ВІЛ, яка несе на себе тягар цілої низки перинатальних факторів ризику і суттєвих порушень стану здоров'я у період

новонародженості, на нашу думку, доцільно вивчити особливості росту і розвитку не інфікованих ВІЛ-дітей ВІЛ-інфікованих матерів, проаналізувати їх захворюваність і причини, що призводять до летального результату, оцінити їх показники і потреби у медичному і немедичному супроводі. Тому у подальшому дослідженні ми зосередилися на аналізі стану здоров'я не інфікованих ВІЛ дітях першого року життя, народжених ВІЛ-інфікованими матерями.

## РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ПРОСПЕКТИВНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ СТАНУ ЗДОРОВ'Я  
НЕ ІНФІКОВАНИХ ВІЛ ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ, НАРОДЖЕНИХ  
ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ МАТЕРЯМИ

## 5.1. Фізичний розвиток не інфікованих ВІЛ дітей на першому році життя

Динаміка антропометричних показників – це важлива об'єктивна характеристика стану здоров'я дитини. Для вирішення поставлених завдань щодо аналізу фізичного розвитку неінфікованих дітей оцінювали масу та довжину тіла, обвід голови та гармонійність розвитку на першому році життя у порівнянні з дітьми відповідного віку, народженими ВІЛ-негативними матерями. При оцінці середніх величин антропометричних показників та їх статистично значущі відхилення виявлено вірогідні відмінності у масі та довжині тіла і обвід голови між дітьми КГ і групи 1 протягом усього першого року життя (табл. 5.1).

Аналіз асоціації за методом Спірмена виявив у групі дослідження вірогідний помірної сили негативний зв'язок між хронічною плацентарною недостатністю у матері під час вагітності та масою тіла у 3, 6, 9 і 12 міс ( $\rho = -0,34$ ,  $\rho = -0,33$ ,  $\rho = -0,28$  і  $\rho = -0,26$  відповідно). Асоціація між хронічною плацентарною недостатністю у матері під час вагітності та довжиною тіла і обводом голови дитини у 3, 6, 9 і 12 міс була слабкою. Знайдено вірогідний помірної сили негативний зв'язок у 3, 6, 9 і 12 міс між курінням ВІЛ-інфікованої матері та масою тіла її дитини ( $\rho = -0,44$ ,  $\rho = -0,41$ ,  $\rho = -0,37$  і  $\rho = -0,35$  відповідно), між курінням матері та довжиною тіла дитини ( $\rho = -0,34$ ,  $\rho = -0,3$ ,  $\rho = -0,29$  і  $\rho = -0,26$  відповідно), між курінням матері та обводом голови дитини ( $\rho = -0,36$ ,  $\rho = -0,32$ ,  $\rho = -0,32$  і  $\rho = -0,31$  відповідно).

## Антропометричні показники дітей у групах порівняння на першому році життя

Вік, міс	Група	Маса тіла, г (95 % ДІ)	Довжина тіла, см (95 % ДІ)	Масо-ростовий показник, г/см (95 % ДІ)	Обвід голови, см (95 % ДІ)
3	КГ	6150 (6101–6199)	62,2 (62,05–62,35)	98,8 (98,32–99,42)	40,9 (40,50–41,30)
	1	5385 (5300–5470)*	58,9 (58,55–59,25)*	91,43 (90,52–92,32)*	39,8 (39,50–40,10)*
6	КГ	7978 (7681–8274)	68,0 (67,07–68,93)	117,32 (114,52–120,04)	44,1 (43,84–44,36)
	1	7545 (7378–7711)*	65,79 (65,24–66,34)*	114,68 (113,09–116,23)*	43,65 (42,36–43,94)*
9	КГ	9233 (9198–9268)	71,90 (71,50–72,30)	128,42 (127,91–128,93)	45,2 (44,93–45,47)
	1	8651 (8620–8681)*	69,80 (69,52–70,08)*	123,94 (123,0–124,88)*	44,4 (44,12–44,68)*
12	КГ	10309 (10102–10516)	76,88 (76,20–77,55)	134,09 (132,57–135,61)	46,5 (46,31–46,69)
	1	9788 (9587–9989)*	74,33 (73,78–74,89)*	131,68 (129,94–133,42)*	45,9 (45,69–46,11)*

Примітка. \* – відмінності між групами вірогідні ( $p < 0,05$ ).



У групи дослідження також виявлено вірогідну помірної сили негативну асоціацію за методом Спірмена у 3, 6, 9 і 12 міс між зловживанням матір'ю алкоголю і масою тіла дитини ( $\rho = -0,65$ ;  $\rho = -0,61$ ;  $\rho = -0,59$  і  $\rho = -0,57$  відповідно), між зловживанням матір'ю алкоголю і довжиною тіла дитини ( $\rho = -0,56$ ;  $\rho = -0,55$ ;  $\rho = -0,57$  і  $\rho = -0,58$  відповідно), між зловживанням матір'ю алкоголю і обводом голови дитини ( $\rho = -0,38$ ;  $\rho = -0,36$ ;  $\rho = -0,37$  і  $\rho = -0,31$  відповідно). У групі дітей з перинатальним контактом з ВІЛ знайдено вірогідний помірної сили негативний зв'язок між соціально-економічним неблагополуччям матері та антропометричними параметрами дитини на першому році життя ( $\rho$  від  $-0,55$  до  $-0,71$ ).

Аналіз за методом Пірсона продемонстрував вірогідну помірної сили позитивну кореляцію між масою тіла при народженні та масою тіла у 3, 6, 9 і 12 міс ( $r=0,74$ ;  $r=0,7$ ;  $r=0,61$  і  $r=0,56$  відповідно), між довжиною тіла при народженні та довжиною тіла у 3, 6, 9 і 12 міс ( $r=0,74$ ;  $r=0,73$ ;  $r=0,69$  і  $r=0,64$  відповідно), між обводом голови при народженні та обводом голови у 3, 6, 9 і 12 міс ( $r=0,64$ ;  $r=0,63$ ;  $r=0,63$  і  $r=0,54$  відповідно), між гестаційним віком при народженні та масою тіла в у 3, 6, 9 і 12 міс ( $r=0,70$ ,  $r=0,68$ ,  $r=0,6$  і  $r=0,56$  відповідно), між гестаційним віком при народженні та довжиною тіла у 3, 6, 9 і 12 міс ( $r=0,69$ ;  $r=0,67$ ;  $r=0,66$  і  $r=0,65$  відповідно), між гестаційним віком при народженні та обводом голови у 3, 6, 9 і 12 міс ( $r=0,55$ ,  $r=0,53$ ,  $r=0,53$  і  $r=0,49$  відповідно); негативну кореляцію між масою тіла у 6 і 12 міс і кількістю госпіталізації ( $r = -0,32$  і  $r = -0,28$ ).

Розподіл антропометричних показників дітей КГ і групи 1 у віці 6 міс за процентильними коридорами демонструє зсув маси тіла до віку, довжини тіла до віку, відповідності маси тіла щодо довжини тіла і обводу голови до віку вліво при пренатальній експозиції ВІЛ (рис. 5.1). Маса тіла менше 10-ї процентилі була у 14,9 % дітей групи 1, довжини тіла 10-ї процентилі – у 12,5 %, обвід голови 10-ї процентилі – у 13,5 %. Слід зазначити, що гармонійність розвитку була порушена менше, ніж антропометричні показники: Відповідність маси тіла щодо довжини тіла менше 10-ї процентилі виявлено

у 7,7 % дітей групи 1. У КГ навпаки спостерігався невеликий зсув антропометричних показників вправо у порівнянні з нормальним (гаусовським) розподілом даних.

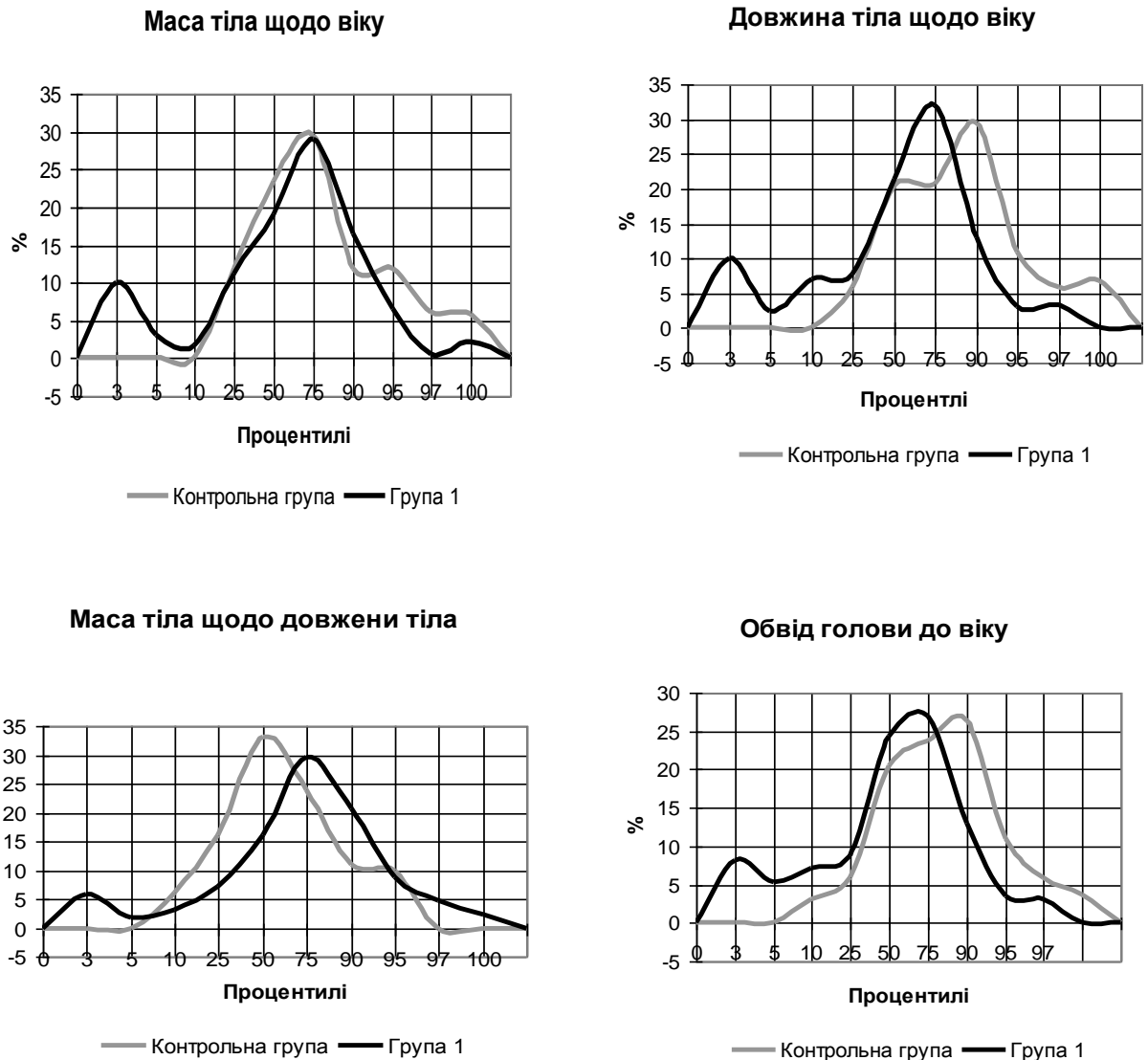


Рис. 5.1. Розподіл за процентильними коридорами антропометричних показників дітей у віці 6 міс

Аналіз розподілу антропометричних показників дітей у віці 12 міс за процентильними коридорами виявив масу тіла до віку нижче 10-ї процентилі в досліджуваній групі в 17,2 %, довжини тіла до віку – в 15,7 %, обводу голови до віку – в 16,5 % випадків (рис. 5.2). Проте гармонійність розвитку була порушена тільки у 5,2 % групи 1. У КГ зберігався невеликий зсув антропометричних показників вправо у порівнянні з нормальним (гаусовським) розподілом даних.

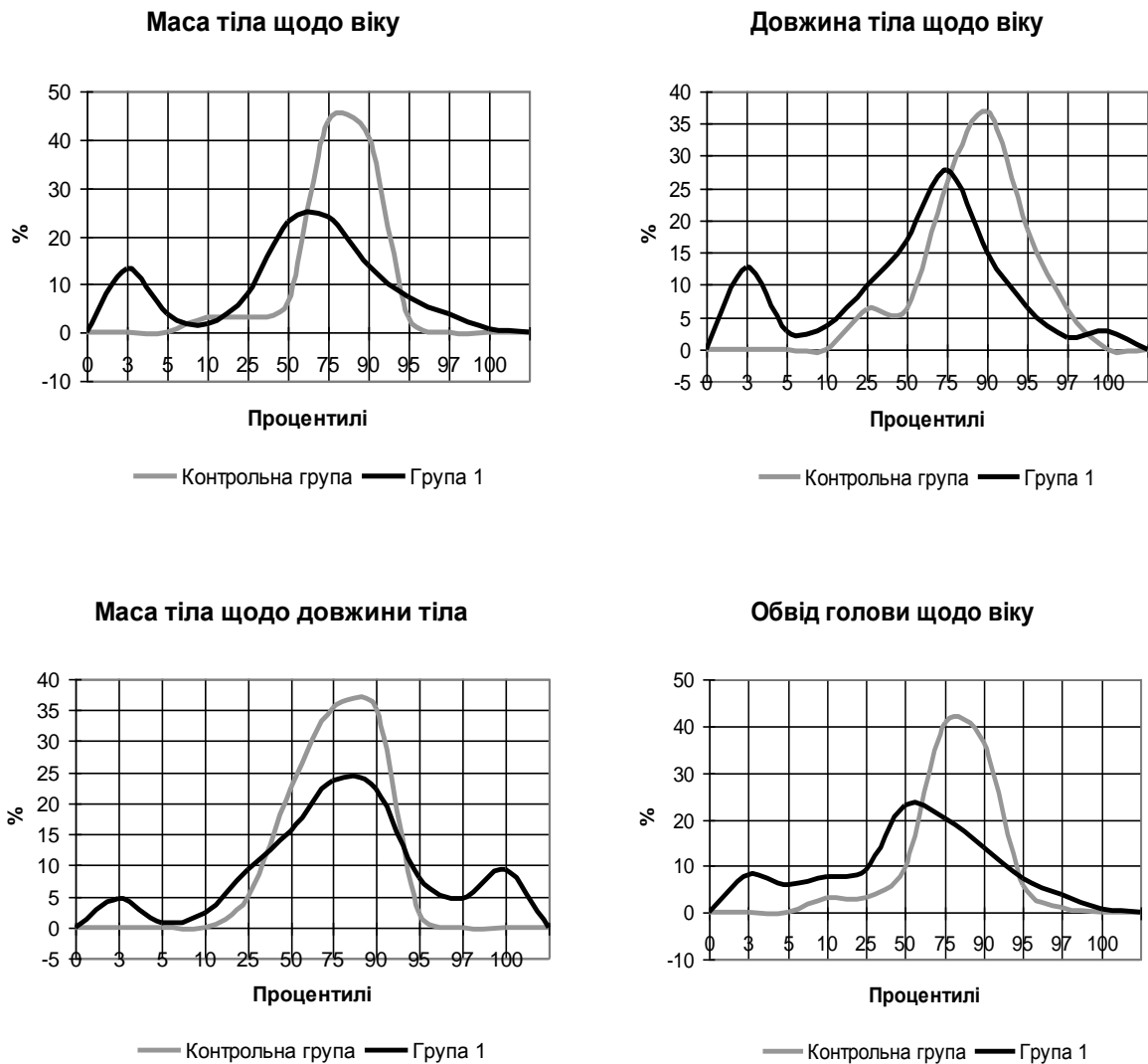


Рис. 5.2. Розподіл за процентильними коридорами антропометричних показників дітей у віці 12 міс

Для оцінки впливу пренатальної експозиції наркотичних речовин на стан здоров'я не інфікованих ВІЛ дітей першого року життя проведено аналіз фізичного розвитку дітей з урахуванням даних про споживання їх матерями наркотичних речовин (у підгрупах 1.1 і 1.2, табл. 5.2).

Аналіз асоціації за методом Спірмена продемонстрував у підгрупі 1.2 вірогідний помірної сили негативний зв'язок у 3, 6, 9 та 12 міс між курінням матері та масою тіла ( $\rho = -0,53$ ,  $\rho = -0,51$ ,  $\rho = -0,39$  і  $\rho = -0,37$  відповідно), між курінням матері та довжиною тіла ( $\rho = -0,39$ ,  $\rho = -0,39$ ,  $\rho = -0,29$  і  $\rho = -0,31$  відповідно), між курінням матері та обводом голови ( $\rho = -0,35$ ,  $\rho = -0,33$ ,  $\rho = -0,32$  і  $\rho = -0,29$  відповідно).

## Антропометричні показники дітей у групах порівняння на першому році життя

Вік, міс	Підгрупа	Маса тіла, г (95 % ДІ)	Довжина тіла, см (95 % ДІ)	Масо-ростовий показник, г/см (95 % ДІ)	Обвід голови, см (95 % ДІ)
3	1.1	5495 (5440–5550)	60,50 (59,95–61,05)	90,83 (90,74–90,91)	40,84 (40,54–41,14)
	1.2	4552 (4501–4603)*	56,31 (56,05–56,57)*	80,83 (80,30–81,36)*	37,90 (37,52–38,28)*
6	1.1	7822 (7660–7983)	66,53 (66,04–67,02)	117,57 (115,99–119,11)	43,85 (43,75–43,95)
	1.2	6980 (6617–7343)*	64,19 (62,88–65,49)*	108,74 (105,23–112,25)*	42,20 (42,01–42,39)*
9	1.1	8762 (8722–8802)	70,80 (70,51–71,09)	123,76 (123,70–123,82)	45,40 (45,15–45,65)
	1.2	8203 (8154–8252)*	67,70 (67,31–68,09)*	121,17 (121,14–121,20)*	43,10 (43,90–43,30)*
12	1.1	10084 (9877–10291)	74,93 (74,37–75,5)	134,58 (132,81–136,31)	46,10 (45,89–46,31)
	1.2	9175 (8766–9584)*	73,04 (71,82–74,26)*	127,75 (122,06 – 133,44)*	44,85 (44,67–45,03)*

Примітка. \* – відмінності між підгрупами вірогідні ( $p < 0,05$ ).

У підгрупі 1.2 за методом Пірсона виявлено вірогідну помірної сили позитивну кореляцію між масою тіла при народженні та масою тіла в 3, 6, 9 і 12 міс ( $r=0,74$ ,  $r=0,7$ ,  $r=0,51$  і  $r=0,49$  відповідно); сильну кореляцію між довжиною тіла при народженні та довжиною тіла у 3 міс ( $r=0,76$ ) і помірної сили позитивну кореляцію – у 6, 9 і 12 міс ( $r=0,72$ ,  $r=0,65$  і  $r=0,6$  відповідно); і помірної сили позитивну кореляцію між обводом голови при народженні та обводом голови у 3, 6, 9 і 12 міс ( $r=0,68$ ,  $r=0,62$ ,  $r=0,63$  і  $r=0,5$  відповідно).

Також виявлено вірогідний сильний позитивний зв'язок між гестаційним віком при народженні та масою тіла у 3, 6, 9 міс ( $r=0,85$ ,  $r=0,80$ ,  $r=0,76$  відповідно) і помірної сили позитивний зв'язок – у 12 міс ( $r=0,70$ ); вірогідний сильний позитивний зв'язок між гестаційним віком при народженні та довжиною тіла у 3 і 6 міс ( $r=0,84$   $r=0,81$ ) і помірної сили зв'язок – у 9 і 12 міс ( $r=0,74$ ,  $r=0,73$ ); вірогідний сильний позитивний зв'язок між гестаційним віком при народженні та обводом голови у 3 і 6 міс ( $r=0,83$   $r=0,8$ ) і помірної сили зв'язок – у 9 і 12 міс ( $r=0,73$  та  $r=0,69$ ). Знайдено вірогідну помірної сили негативну кореляцію у 6 і 12 міс між частотою епізодів інфекцій на першому році життя і масою тіла ( $r= -0,32$ ,  $r= -0,25$ ), між частотою епізодів інфекцій на першому році життя і довжиною тіла ( $r= -0,29$ ,  $r= -0,25$ ).

Розподіл антропометричних показників дітей за процентильними коридорами продемонстрував значні відмінності у підгрупах у віці 6 міс (рис. 5.3). Маса тіла до віку нижче 10-ї процентиля виявлено у 6,9 % дітей підгрупи 1.1 і у 32,1 % у підгрупі 1.2. Довжина тіла до віку була нижче 10-ї процентиля у 9,4 % дітей в підгрупі 1.1 і у 41,5 % в підгрупі 1.2.

Порушення гармонійності фізичного розвитку зареєстровано у 22,6 % дітей в підгрупі 1.2 проти 5,2 % – у підгрупі 1.1. Обвід голови нижче 10-ї процентиля знайдено у 7,2 % дітей в підгрупі 1.1 і у 32,6 % в підгрупі 1.2.

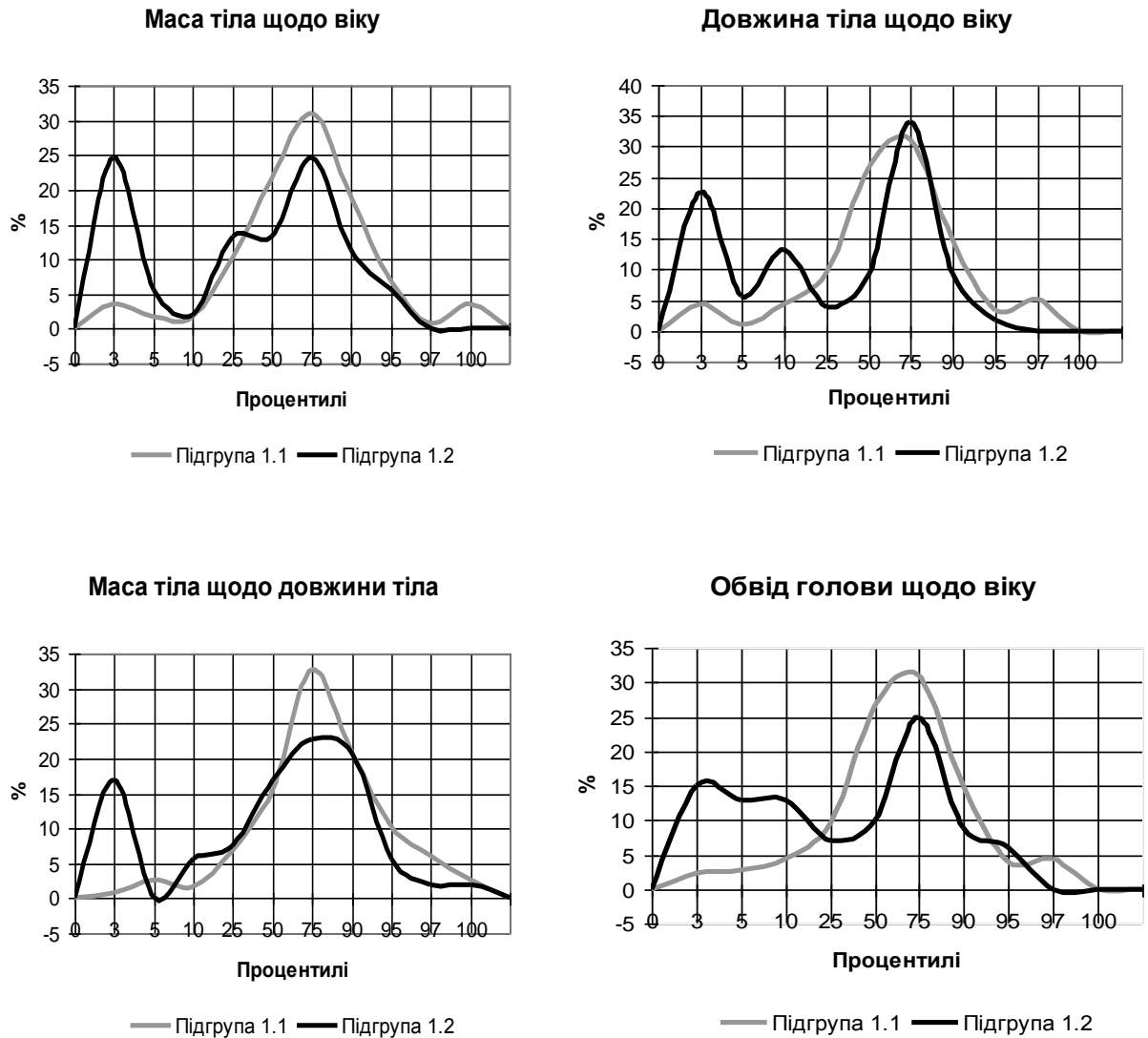


Рис. 5.3. Розподіл за процентильними коридорами антропометричних показників дітей у підгрупах у віці 6 міс

Негативний вплив пренатальної дії наркотичних речовин на фізичний розвиток дітей, що було виявлено у 6-місячному віці, також зареєстровано у віці 12 міс (рис. 5.4).

У віці 12 міс масу тіла нижче 10-ї процентилі виявлено у 10,1 % дітей підгрупи 1.1 і у 38,2 % в підгрупі 1.2. Довжина тіла була нижче 10-ї процентилі у 11,1 % дітей в підгрупі 1.1 і у 36,4 % в підгрупі 1.2. Порухення гармонійності фізичного розвитку зареєстровано у 14,6 % дітей підгрупи 1.2 проти 4,2 % – у підгрупі 1.1. Обвід голови до віку нижче 10-ї процентилі у 6,2% дітей в підгрупі 1.1 і у 27,4% в підгрупі 1.2.

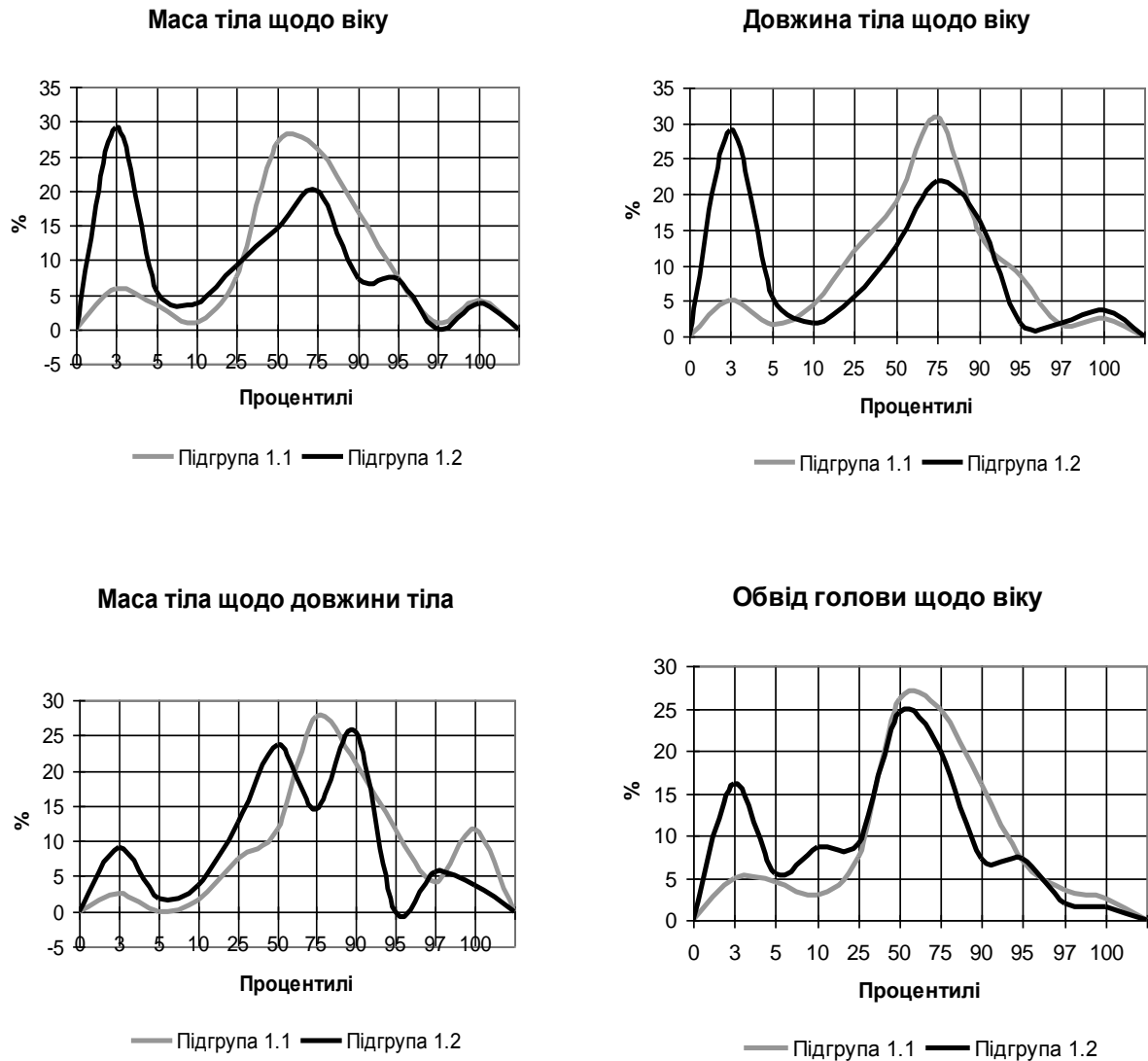


Рис. 5.4. Розподіл за процентильними коридорами антропометричних показників дітей у підгрупах у віці 12 міс

Таким чином, на першому році життя фізичний розвиток не інфікованих ВІЛ дітей ВІЛ-інфікованих жінок вірогідно нижчий, ніж у дітей ВІЛ-негативних матерів. В групі дослідження антропометричні показники і гармонійність розвитку гірші у дітей, які зазнали пренатальної дії наркотичних речовин. Відставання у фізичному розвитку на першому році життя більшою мірою пов'язано з несприятливим перебігом антенатального періоду, шкідливими звичками матері, пренатальною гіпоксією, низькими антропометричними показниками і гестаційною зрілістю при народженні.

## 5.2. Нервово-психічний розвиток не інфікованих ВІЛ дітей на першому році життя

Для оцінки нервово-психічного розвитку вивчали терміни розвитку моторних і психічних навичок у дітей першого року життя. Як видно з табл. 5.3, більшість психо-моторних навичок у дітей групи 1 розвивається вірогідно пізніше, ніж у дітей КГ.

Таблиця 5.3

Термін розвитку моторних і психічних навичок у дітей першого року  
ЖИТТЯ

Навички та вміння	Вік, міс (95 % ДІ)	
	КГ	Група 1
Посміхається	1,25 (1,14–1,36)	1,80 (1,65–1,95)*
Гулить	1,82 (1,67–1,97)	2,56 (2,34–2,78)*
Тримає голову	2,23 (2,06–2,40)	2,61 (2,33–2,89)*
Рухає ручками спрямовано	4,02 (3,72–4,32)	4,36 (4,15–4,57)*
Перекидається	4,89 (4,67–5,11)	5,16 (5,01–5,31)*
Сидить	6,20 (6,02–6,38)	6,43 (6,32–6,54)*
Повзає	7,25 (7,01–7,49)	7,36 (7,04–7,68)
Хапає іграшки довільне	7,10 (6,68–7,52)	7,33 (7,02–7,64)
Вимовляє склади	8,49 (8,11–8,88)	8,81 (8,04–9,65)
Стоїть	8,81 (8,58–9,03)	9,52 (9,00–10,02)*
Ходить з підтримкою	9,16 (9,01–9,31)	10,13 (10,01–10,25)*
Ходить	11,56 (11,26–11,86)	11,92 (11,75–12,09)*

Примітка. \* – відмінності між групами вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Затримку нервово-психічного розладу діагностовано у 3,0 % дітей КГ і у 15,73 % дітей групи 1 ( $ВШ^{КГ-1} = 5,1$ ; 95 % ДІ 1,64–16,85). У підгрупі 1.1 цей діагноз зареєстровано у 9,78 % дітей, у підгрупі 1.2 – у 28,92 % ( $ВШ^{1.1-1.2} = 4,17$ ; 95 % ДІ 2,1–8,3). За методом Кандела у групі дослідження виявлено вірогідну помірної сили позитивну асоціацію між затримкою нервово-



психічного розвитку і недоношеністю при народженні ( $\tau=0,36$ ), між затримкою нервово-психічного розвитку і низьким соціально-економічним станом сім'ї ( $\tau=0,36$ ), між затримкою нервово-психічного розвитку і позбавленням дитини батьківської опіки ( $\tau=0,53$ ). За методом Спірмена знайдено вірогідну помірної сили асоціацію між затримкою нервово-психічного розвитку і масою тіла при народженні ( $\tau= -0,34$ ), між затримкою нервово-психічного розвитку і довжиною тіла при народженні ( $\tau= -0,33$ ), між затримкою нервово-психічного розвитку і обводом голови при народженні ( $\tau= -0,32$ ), між затримкою нервово-психічного розвитку і частотою епізодів інфекцій на першому році життя ( $\tau=0,34$ ).

Більш детальний аналіз нервово-психічного розвитку у віці одного року у не інфікованих ВІЛ дітей ВІЛ-інфікованих жінок з урахуванням пренатальної експозиції наркотичних речовин у порівнянні дітьми відповідного віку ВІЛ-негативних матерів здійснювали шляхом оцінки адаптивної поведінки у чотирьох доменах за шкалою Вайнланда (табл. 5.4).

Критерієм включення у когорту для оцінки адаптивної поведінки за шкалою Вайнланда був вік дитини від 11 до 13 міс і наявність інформації про ВІЛ-статус матері та її дані про вживання наркотичних речовин, а також виховання немовля у будинку дитини. Вибір для дослідження немовлят, які позбавлені батьківської опіки, дозволив виключити дію різних соціальних і культурних факторів їх виховання, що дало можливість зосередитися на оцінці перинатальних факторів впливу (ВІЛ-інфекція, вживання ін'єкційних наркотичних речовин) на нервово-психічний розвиток дитини. Немовлят із дитячим церебральним паралічем і органічними ураженнями мозку в когорту дослідження не включали. Матері дітей у КГ були ВІЛ-негативними і не вживали наркотичних речовин. Доля недоношених дітей у групах порівняння була вірогідно вище у підгрупі 1.2 і дорівнювала: 15,39 % – у КГ, 18,78 % – у підгрупі 1.1 і 29,41 % – у підгрупі 1.2.

Таблиця 5.4

## Результати оцінки адаптивної поведінки дітей за шкалою Вайнланда

Домен / субдомен	Середня кількість балів (95 % ДІ)		
	КГ, n=20	Підгрупа 1.1, n=20	Підгрупа 1.2, n=25
Комунікативний домен	15,64 (15,23–16,05)	15,04 (14,32–15,76)	13,76 (12,80–14,72) <sup>2,3</sup>
Рецептивний субдомен	9,76 (9,51–10,07)	9,40 (8,97–9,83)	8,64 (8,04–9,23) <sup>2,3</sup>
Експресивний субдомен	5,88 (5,70–6,06)	5,64 (5,32–5,95)	5,12 (4,74–5,50) <sup>2,3</sup>
Домен щоденних навичок	8,52 (8,2–8,84)	8,32 (8,06–8,57)	7,80 (7,44–8,15) <sup>2,3</sup>
Особистісний субдомен	8,52 (8,2–8,84)	8,32 (8,06–8,57)	7,80 (7,44–8,15) <sup>2,3</sup>
Домен соціалізації	27,60 (27,12–28,08)	26,84 (26,04–27,65)	23,88 (22,07–25,69) <sup>2,3</sup>
Субдомен міжособистісних взаємин	15,80 (15,56–16,03)	15,28 (14,78–15,77) <sup>1</sup>	14,08 (13,21–14,95) <sup>2,3</sup>
Ігровий субдомен	11,80 (11,56–12,03)	11,56 (11,24–11,87)	9,84 (8,92–10,76) <sup>2,3</sup>
Домен моторних навичок	15,80 (15,51–16,09)	15,4 (14,91–15,89)	13,80 (12,71–14,89) <sup>2,3</sup>
Субдомен грубих моторних навичок	7,92 (7,81–8,03)	7,76 (7,54–7,98)	7,36 (6,94–7,77) <sup>2</sup>
Субдомен тонких моторних навичок	7,88 (7,70–8,06)	7,64 (7,35–7,93)	6,44 (5,74–7,14) <sup>2,3</sup>
Середня сума балів	67,72 (66,61–68,84)	65,60 (63,51–67,69)	59,28 (55,18–63,38) <sup>2,3</sup>

Примітки:

1. Відмінності вірогідні ( $p < 0,05$ ): <sup>1</sup> – між КГ і підгрупою 1.1); <sup>2</sup> – між КГ і підгрупою 1.2; <sup>3</sup> – між підгрупами 1.1 і 1.2);
2. n – кількість досліджень.

Хронічну внутрішньоутробну гіпоксію зазнали 39,31 % дітей у КГ, 37,36 % – у підгрупі 1.1 і 62,50 % – у підгрупі 1.2. У асфіксії народилися 32,53 % дітей у КГ, 27,36 % – у підгрупі 1.1 і 25,67 % – у підгрупі 1.2. Антенатальну дію ZDV зазнали 19,04 % дітей підгрупи 1.1 і 5,78 % дітей підгрупи 1.2 ( $p < 0,01$ ). Тривалість прийому ZDV жінками-СІН була вірогідно меншою і сягала у підгрупі 1.1 – 2,12 тиж (95 % ДІ 1,88–2,36), у підгрупі 1.2 – 1,33 тиж (95 % ДІ 1,03–1,63). Постнатально цей препарат призначався 23,8 % дітей підгрупи 1.1 і 6,67 % – підгрупи 1.2 ( $p < 0,01$ ). Хронічні розлади живлення зареєстровано у 48,39 % дітей КГ, у 54,78 % дітей підгрупи 1.1 і у 69,70 % – підгрупі 1.2.

Як видно з табл. 5.4, у переважної більшості субдоменів за винятком субдомену міжособистісних взаємин вірогідні відмінності у середньої кількості балів між дітьми КГ і підгрупи 1.1 відсутні. Діти підгрупи 1.2 у порівнянні з немовлятами КГ і підгрупи 1.1 продемонстрували вірогідно нижчі бали у всіх доменах. Тільки у субдомени грубих моторних навичок відмінності між підгрупами 1.1 і 1.2 не були вірогідні.

Таким чином, виявлено, що діти, народжені ВІЛ-інфікованими жінками, відрізняються від дітей ВІЛ-негативних матерів більш повільними темпами нервово-психічного розвитку. Цей факт більшою мірою пов'язаний з негативним впливом вживання матерями наркотичних речовин, алкоголю, а також більшою поширеністю у цієї групі недоношених дітей і дітей, які зазнали пренатальної дії хронічної гіпоксії.

### 5.3. Захворювання не інфікованих ВІЛ дітей на першому році життя

Несприятливий перебіг перинатального періоду, поширеність недоношених дітей, більш низькі показники фізичного розвитку знайшли своє віддзеркалення у рівні захворюваності у групі дослідження на першому році життя.

Кількість епізодів гострих інфекційних захворювань була вірогідно меншою у КГ – 1,09 (95 % ДІ 0,98–1,20), ніж у групі 1 – 1,79 (95 % ДІ 1,65–1,93). У групі дітей ВІЛ-інфікованих жінок кількість епізодів гострих інфекційних захворювань була вірогідно вищою у дітей мітерів-СІН: у підгрупі 1.2 – 2,37 (95 % ДІ 1,91–2,83) і у підгрупі 1.1 – 1,38 (95 % ДІ 1,28–1,48). Кількість епізодів ГРВІ у однієї дитини протягом першого року життя (індекс захворюваності на ГРВІ) у групі 1 сягав 1,59 (95 % ДІ 1,48–1,70), що вірогідно вище, ніж у КГ – 0,8 (95 % ДІ 0,54–1,06). Цей показник також був вірогідно вищим у дітей матерів-СІН: у підгрупі 1.2 – 2,01 (95 % ДІ 1,73–2,29) і у підгрупі 1.1 – 1,19 (95 % ДІ 1,08–1,30).

Слід зазначити, що згідно календарю щеплень, що затверджено наказом МОЗ України від 31.10.2000 р. № 276 [32], вакциновано 88,9 % дітей у групі 1 і 100 % дітей у КГ ( $p < 0,05$ ).

Кількість випадків госпіталізації на першому році життя була вірогідно вищою у дітей ВІЛ-інфікованих жінок – 0,72 (95 % ДІ 0,6–0,85), ніж у дітей КГ – 0,05 (95 % ДІ -0,01–0,1). Цей показник також був вірогідно вищим у дітей матерів-СІН, ніж у дітей, які не зазнали перинатальної дії наркотиків: у підгрупі 1.1 – 0,52 (95 % ДІ 0,40–0,65), у підгрупі 1.2 – 1,13 (95 % ДІ 0,87–1,41).

Спектр захворювань у досліджуваній групі значно ширше, ніж у КГ (табл. 5.5). У немовлят групі 1 поширеність хронічного порушення белково-енергетичного балансу (гіпотрофії), атопічного дерматиту, анемії, перинатального ураження ЦНС, вроджених вад розвитку, вірусних і бактеріальних інфекцій вірогідно вища.

У групі дослідження серед дітей з хронічним порушенням живлення гіпотрофію тяжкого ступеню діагностовано у 69,02 %, середньої тяжкості – у 20,65 % і легкого ступеню – у 10,33 % випадків. У передчасно народжених немовлят на першому році життя гіпотрофію зареєстровано у 65,22 % випадків. Проте серед дітей з гіпотрофією народилися недоношеними лише 31,25 %. За методом Спірмена визначено помірної сили позитивну асоціацію

між гіпотрофією і частотою захворювання інфекціями на першому році життя ( $\rho=0,29$ ), а також між гіпотрофією і кількістю разів госпіталізації на першому році життя ( $\rho=0,43$ ). За методом Кендала виявлено помірної сили позитивну асоціацію між гіпотрофією і перинатальним ураженням ЦНС ( $\tau=0,48$ ), між гіпотрофією і бронхітом ( $\tau=0,31$ ), між гіпотрофією і пневмонією ( $\tau=0,28$ ), між гіпотрофією і вродженими вадами розвитку ( $\tau=0,26$ ).

Таблиця 5.5

Перелік захворювань на першому році життя у неінфікованих ВІЛ дітей ВІЛ-інфікованих жінок

Захворювання	КГ, ні/так (%)	Група 1, ні/так (%)	ВШ <sup>КГ-1</sup> (95 % ДІ)
1	2	3	4
Гіпотрофія	97/3 (3,0)	254/73 (22,26)	9,29 (2,86–30,18)*
Анемія	88/12 (12,0)	205/123(37,50)	4,40 (2,31–8,37)*
Кишкові інфекції	97/3 (3,0)	291/37 (11,4)	4,11 (1,24–13,63)*
Перинатальне ураження ЦНС	72/28 (28,0)	161/166 (50,61)	2,65 (1,63–4,32)*
Бронхіт	88/12 (12,0)	251/77 (23,78)	2,25 (1,17–4,33)*
Атопічний дерматит	89/11 (11,0)	259/69 (21,04)	2,16 (1,10–4,26)*
ГРВІ	59/41 (41,0)	148/180 (54,88)	1,75 (1,11–2,76)*
Інфекції шкіри	95/5	308/20 (6,10)	1,23 (0,45–3,38)
Дитячі інфекції	99/1	315/13 (3,96)	4,09 (0,53–31,62)
Отит	97/3 (3,0)	302/26 (7,92)	2,78 (0,82–9,40)
Інфекції сечовивідних шляхів	97/3 (3,0)	324/4 (1,22)	0,40 (0,09–1,81)
Пневмонія	100/0	291/37 (11,28)	-
Вроджені вади розвитку	100/0	302/22 (6,71)	-
Вірусний гепатит В і С	100/0	312/16 (4,88)	-

Продовження табл. 5.5

1	2	3	4
Кандидоз	100/0	317/11 (3,35)	-
Туберкульоз	100/0	264/10 (3,05)	-
Стоматит	100/0	319/9 (2,74)	-
Кон'юнктивіт	100/0	323/5 (1,52)	-
Сепсис	100/0	323/5 (1,52)	-
Етмоїдіт	100/0	324/4 (1,22)	-
Герпесвірусна інфекція	100/0	267/3 (0,91)	-
Цитомегаловірусна інфекція	100/0	267/3 (0,91)	-

Примітка. \* – відмінності між групами вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Майже половина дітей з перинатальним контактом з ВІЛ на першому році життя мала прояви перинатального ураження ЦНС. Провідними синдромами були: затримка нервово-психічного розвитку, м'язова гіпертонія, м'язова гіпотонія, лікворна гіпертензія. Аналіз за методом Кендала виявив помірної сили позитивну асоціацію між перинатальним ураженням ЦНС і недоношеністю ( $\tau=0,26$ ), між перинатальним ураженням ЦНС і хронічною внутрішньоутробною гіпоксією ( $\tau=0,26$ ).

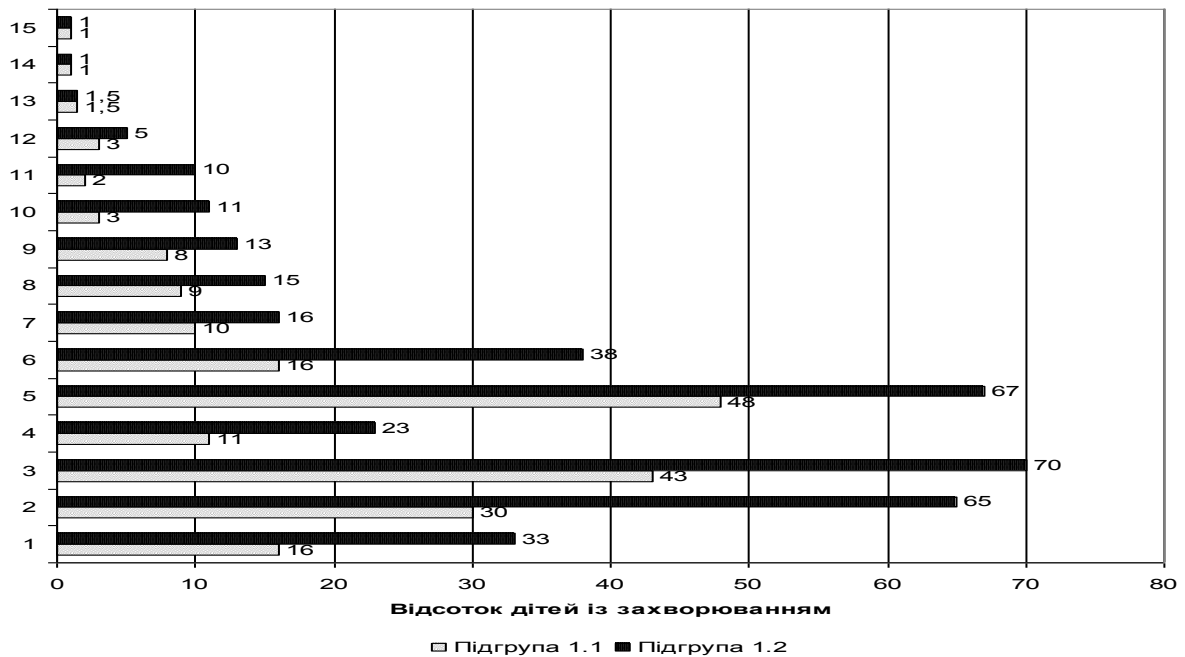
У переважної більшості дітей групи 1 діагностовано гіпохромну і нормо регенераторну анемію. Серед дітей з цим діагнозом анемію важкого ступеню діагностовано у 2,61 %, середньої тяжкості – у 19,58 % і легкого ступеню – у 77,80 % випадків. Серед недоношених дітей у групі 1 анемію було зареєстровано у 68,2 % випадків. Проте серед усіх дітей з анемією недоношеними народилися лише 16,9 %. За методом Кендала виявлено помірної сили позитивну асоціацію між анемією і гіпотрофією ( $\tau=0,40$ ), між анемією і бронхітом ( $\tau=0,29$ ), між анемією і пневмонією ( $\tau=0,32$ ).

Поширеність атопічного дерматиту, ймовірно, пов'язана з тим, що 98,2 % дітей досліджуваної групи з народження вигодовувалися штучно. У

КГ в період новонародженості грудне вигодовування отримували усі діти, середня тривалість годування груддю у цих дітей сягала 4,76 міс (95 % ДІ 3,26–6,26). Крім того, підвищення захворюваності інфекціям матерів під час вагітності та дітей на першому році життя, а також зміни гуморальної ланки імунітету, що виявлено нами у новонароджених групи 1, також сприяють сенсibilізації та розвитку atopічного дерматиту.

Вірусні та бактерійні інфекції у дітей досліджуваної групи також були вірогідно більш поширені, ніж у КГ, за винятком отиту, інфекцій шкіри, дитячих інфекцій та інфекції сечовивідних шляхів. Серед випадків розвитку бронхіту у 51,85 % дітей групи 1 і у 16,67 % дітей у КГ він був обструктивним ( $p < 0,001$ ). Звертає на себе увагу наявність у не інфікованих ВІЛ дітей ВІЛ-інфікованих матерів широкого спектру тяжких інфекційних процесів, таких як сепсис, пневмонія вірусний гепатит В чи С, туберкульоз. Поширення останнього з перерахованих захворювань серед ВІЛ-інфікованих дорослих в Україні та відсутність щеплення проти нього у не інфікованих ВІЛ дітей до уточнення їх ВІЛ-статусу створює передумови для поширення туберкульозу у цієї категорії дітей. За методом Кендала виявлено помірної сили позитивну асоціацію між частою інфекційних захворювань і вживанням ВІЛ-інфікованою жінкою наркотичних речовин ( $\tau = 0,28$ ), між виникненням у дітей групи 1 пневмонії і недоношеністю ( $\tau = 0,28$ ).

Вживання ВІЛ-інфікованими жінками наркотичних речовин негативно позначається на захворюваності їх дітей на першому році життя (рис. 5.5). Поширеність гіпотрофії, анемії, перинатального ураження ЦНС, atopічного дерматиту, ГРВІ, бронхіту, інфекцій шкіри, пневмонії, кишкової інфекції вірогідно вища у підгрупі 1.2, ніж у підгрупі 1.1 ( $p < 0,05$ ). У підгрупі 1.2 також частіше реєструються вірусні гепатити В і С, що зумовлено трансмісією їх збудників, що характерно для жінок-СІН [391]. Інші бактеріальні і вірусні інфекції зустрічаються у підгрупах з однаковою частотою ( $p > 0,05$ ).



1 – гіпотрофія; 2 – анемія; 3 – перинатальне ураження ЦНС; 4 – atopічний дерматит; 5 – ГРВІ; 6 – бронхіт; 7 – пневмонія; 8 – кишкові інфекції; 9 – отит; 10 – інфекції шкіри; 11 – вірусний гепатит; 12 – туберкульоз; 13 – сепсис; 14 – герпесвірусна інфекція; 15 – цитомегаловірусна інфекція

Рис. 5.5. Поширеність захворювань у дітей першого року життя у підгрупах 1.1 і 1.2

Таким чином, на першому році життя захворюваність дітей ВІЛ-інфікованих жінок вірогідно вища, ніж у дітей ВІЛ-негативних матерів. У порівнянні з КГ у досліджуваній групі частіше діагностують перинатальне ураження ЦНС, гіпотрофію, анемію, atopічний дерматит, ГРВІ, бронхіт, пневмонію, кишкові інфекції, а також тяжкі інфекції (туберкульоз, вірусні гепатити В чи С, сепсис). Серед дітей ВІЛ-інфікованих жінок вірогідно частіше хворіють на першому році життя немовляти, які зазнали перинатальної дії наркотичних речовин.

#### 3.4. Смертність на першому році життя у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками

Протягом п'яти років показник малякової смертності в регіоні знижувався з 13,83 % у 2000 р. до 10,46 % у 2004 р. Проте ця тенденція не



простежувалася у кількості померлих дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, хоча цей період характеризувався активним упровадженням у регіоні методів профілактики перинатальної передачі ВІЛ і скороченням перинатальної трансмісії майже в три рази. У 2000–2004 рр. в Одеській області померло у віці до одного року 1225 дітей. У відповідний період на першому році померла 51 дитина (хлопчики/дівчатка – 1:0,59) з перинатальним контактом із ВІЛ. Частка дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, серед померлих у популяції за період дослідження була 4,2 (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Кількість померлих протягом першого року життя дітей в популяції Одеської області та дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками

Показники	Роки				
	2000	2001	2002	2003	2004
Кількість померлих дітей у регіоні	277	262	206	236	244
Кількість померлих дітей ВІЛ-інфікованих матерів	7	13	11	9	11
Питома вага померлих дітей ВІЛ-інфікованих матерів (%)	2,53	4,96	5,34	3,81	4,51
Кількість померлих дітей у регіоні у постнеонатальному періоді	186	126	99	102	124
Кількість померлих дітей ВІЛ-інфікованих матерів у постнеонатальному періоді	6	11	6	7	9
Питома вага померлих дітей ВІЛ-інфікованих матерів у постнеонатальному періоді (%)	3,22	8,73	6,06	6,86	7,26

Для оцінки впливу перинатальної експозиції ВІЛ на смертність дітей першого року життя та зіставлення показників смертності з показниками

ВІЛ-негативної популяції, дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, було виключено з числа дітей у популяції Одеської області. Далі зіставлялися показники смертності у дітей з перинатальною експозицією ВІЛ і у дітей ВІЛ-негативних жінок, для чого було розраховано ППС.

Загальний показник ППС дітей з перинатальною експозицією ВІЛ у роки дослідження сягав 405,4 %, тобто смертність у віці до 1 року у популяції дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, була в 4,05 разів більшою, ніж в популяції дітей у віці до 1 року, народжених не інфікованими ВІЛ жінками. Як видно з табл. 5.7 показники ППС по роках мали деякі відмінності, проте кожного року показник смертності дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, значно перевищував відповідний показник смертності в популяції дітей, які не зазнали перинатальної дії ВІЛ.

Таблиця 5.7

Пропорціональний показник смертності дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, по роках

Показник (%)	Роки				
	2000	2001	2002	2003	2004
ППС дітей першого року життя	283,7	610,6	510,9	362,4	365,3
ППС дітей у віці від 28 днів до 1 року	348,9	932,3	544,7	619,6	559,3

Як було зазначено у Розділі 3, за роки дослідження загальний ППС у неонатальному періоді дорівнював 192,7 %. Загальний ППС у постнеонатальному періоді сягав 583,1 %, тобто смертність дітей ВІЛ-інфікованих жінок у віці від 28 днів до 1 року в 5,83 разів перевищувала смертність дітей відповідного віку ВІЛ-негативних жінок. Для виявлення причин такого розподілу померлих дітей проведено аналіз факторів ризику, що впливали на внутрішньоутробний розвиток померлих дітей, а також вивчено причини смертності за нозологією та за віком.

Середній вік матерів померлих на першому році життя дітей становив 25,9 року (95 % ДІ 24,5–27,3). Аналіз перинатальних факторів ризику виявив

шкідливі звички у більшості матерів померлих дітей: вживали ін'єкційні наркотичні речовини 58,3 %, курили – 73,5 %, зловживали алкоголем – 34,6 % жінок. Діти жінок-СІН помирали на першому році життя частіше, ніж діти матерів не-СІН (ВШ=3,31; 95 % ДІ 1,8–6,09). Не перебували на обліку в жіночій консультації або встали на облік за 1–2 тиж до пологів 34,3 % жінок. Ускладнений акушерсько-гінекологічний анамнез було виявлено у 54,2 %, репродуктивні втрати – у 16,7 % жінок. Майже половина жінок була первородящими (48,5 %). У зареєстрованому шлюбі перебували 32,6 % матерів когорти дослідження. Більш 40 % жінок вважалися особами з низьким соціально-економічним статусом. Від 17,7 % дітей жінки відмовилися у пологовому будинку. Відсутність якісного адекватного педіатричного спостереження виявлено в 69,05 % летальних випадків серед дітей, які знаходилися на піклуванні батьків. У 41,9% жінок ВІЛ-інфекцію діагностовано у пологах. Проте майже у третини жінок вже були виявлені клінічні прояви ВІЛ-інфекції, у 15 % відзначалися опортуністичні інфекції. У 30,1 % жінок зареєстровано ІПСШ, у тому числі, сифіліс – у 23,3 %. Вірусний гепатит В виявлено у 9,8 %, вірусний гепатит С – у 11,7 % матерів. На туберкульоз хворіли 3,8 % жінок. Бактеріальні інфекції зареєстровано у 13,6 % вагітних. Підвищення титру IgG до токсоплазми виявлено у 38,6 %, до цитомегаловірусу – у 23,5 %, до вірус простого герпесу I і II типів – у 15,3 % випадків. Хронічну плацентарну недостатність виявлено у 38,2% матерів. Загроза переривання вагітності відзначалася у 27,4 % випадків. Протягом вагітності анемію діагностовано у третини жінок, тромбоцитопенію – у 3,9 %. Багатоплідна вагітність була в одному випадку. Розродження жінок за допомогою операції кесаревого розтину зареєстровано у 15,7% випадків. Передчасний розрив плодових оболонок та передчасне відтікання навколоплідних вод відзначалися у 38,2 % жінок. Петрифікати у плаценті виявлено май же у чверті випадків.

В більшості летальних випадків виявлено недостатню якість антенатального ведення. Не отримували АРВ-профілактику перинатальної

передачі ВІЛ 37,3 % пар мати–дитина. Одноетапну профілактику проведено 19,6 % новонароджених, двоетапну профілактику отримали 23,5 %, триетапну – 19,6 % пар мати–дитина.

Розповсюдженість шкідливих звичок у матерів, наявність у них супровідних інфекцій, патологічний перебіг вагітності негативно впливали на гестаційну зрілість і фізичний розвиток новонароджених. Недоношеними народилися 33,3 % дітей, двоє з них – із екстремально малою масою тіла. Дуже низька маса тіла була у чотирьох новонароджених, низька маса тіла – у 12. Середній гестаційний вік новонароджених дорівнював – 36,33 тиж (95 % ДІ 36,23–36,43). Середні антропометричні показники новонароджених у когорті померлих такі: маса тіла – 2541 г (95 % ДІ 2289–2792), довжина тіла – 47,85 см (95 % ДІ 46,37–49,32), обвід голови – 32,61 см (95 % ДІ 32,053–33,2). У 31,4 % новонароджених діагностовано ЗВУР, асиметричний варіант – у 61,5%, симетричний варіант – у 38,2%. Як видно з рис. 5.6, у значної частки померлих дітей маса тіла, довжина тіла і обвід голови були менше 10-ї процентиля.

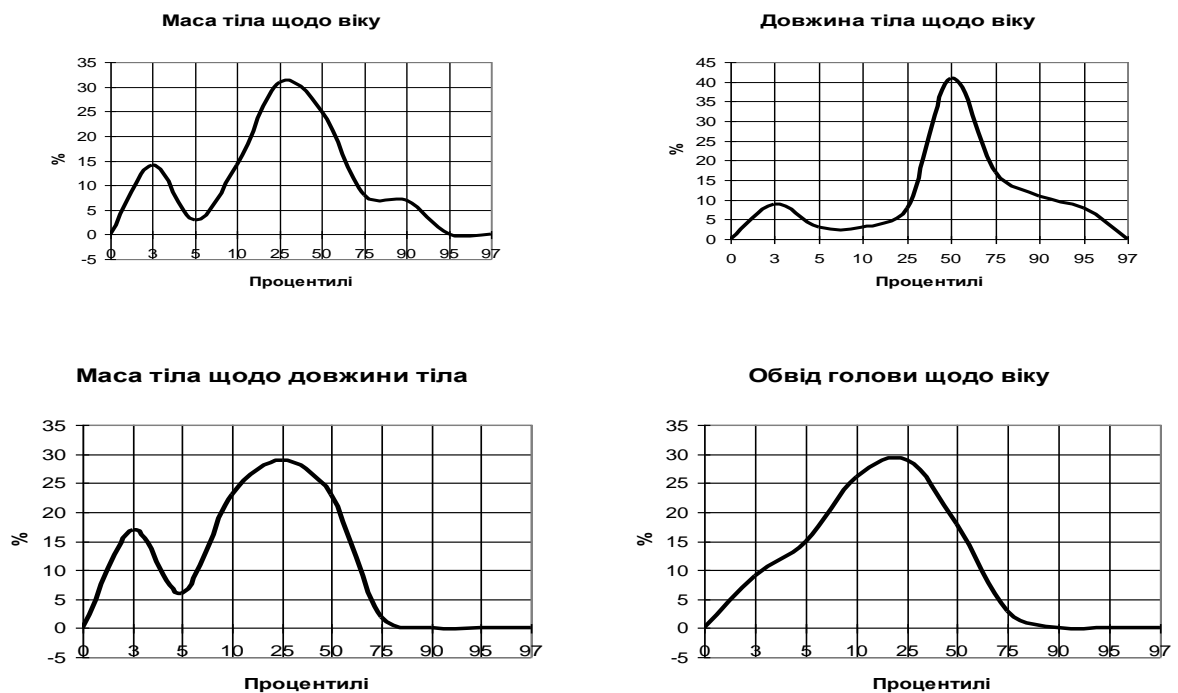


Рис. 5.6. Розподіл за процентильними коридорами показників фізичного розвитку новонароджених

У третини доношених дітей без ЗВУР виявлено порушення гармонійності розвитку – співвідношення маси тіла і довжини тіла менше 10-ї перцентилі у 32,6 %.

Захворювання у період новонародженості зареєстровано у 71,1 % померлих дітей. Синдром респіраторного розладу діагностовано у 19,6 %, асфіксію – у 30,6 %, вроджені інфекції – у 41,7 %, вроджені вади розвитку – у 18,4 %, неонатальну жовтяницю – у 22,2 %, синдром абстиненції – у 5,4 %, перинатальне ураження ЦНС (переважно у вигляді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії або церебральної збудливості) – у 55,7 % новонароджених.

У період новонародженості померло 12 дітей (23,5 %) ВІЛ-інфікованих матерів, у постнеонатальному періоді – 39 дітей (76,3 %). Як це видно на рис. 5.7, кількість померлих за місяцями знижується, за виключенням 7- і 9-місячного віку.

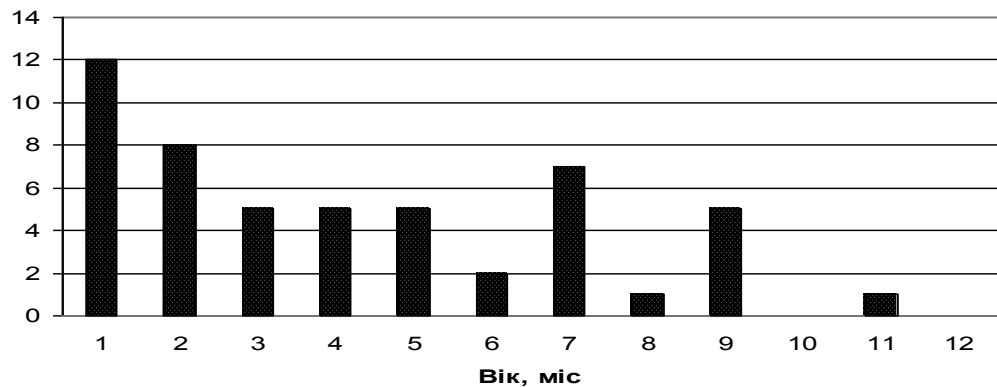


Рис 5.7. Розподіл померлих дітей ВІЛ-інфікованих жінок за віком смерті

У 2002 р. в Одеській області був упроваджений метод ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей за допомогою ПЛР. Серед дітей, які знаходилися на піклуванні батьків, відсутність якісного адекватного педіатричного спостереження виявлено в 69,05 % летальних випадків: серед померлих дітей обстежені з допомогою ПЛР тільки 35,3% дітей. Діагноз ВІЛ-інфекції підтверджено за допомогою визначення провірусної ДНК методом ПЛР у 15 дітей (29,4 %). На підставі негативних результатів дослідження генетичного матеріалу ВІЛ не інфікованими ВІЛ визнані – 3 дитини (5,9 %). Без лабораторного уточнення ВІЛ-статусу померли у віці до 1 року 33

дитини (64,7 %). Чотирьом дітям з не уточненим лабораторно ВІЛ-статусом, виходячи з наявності у них СНІД-індикаторних захворювань і станів, основним патолого-анатомічним діагнозом визнана ВІЛ-інфекція у стадії СНІДу.

ВІЛ-інфекція у фінальній стадії визнана причиною смерті майже у третини дітей. У більшості дітей у стадії СНІДу було діагностовано на фоні порушення білково-енергетичного балансу тяжкого ступеня (кахексія) тяжкі бактеріальні інфекції або рецидивуюча септицемія на фоні кахексії, у 3 випадках – туберкульоз (на рис. 5.8).

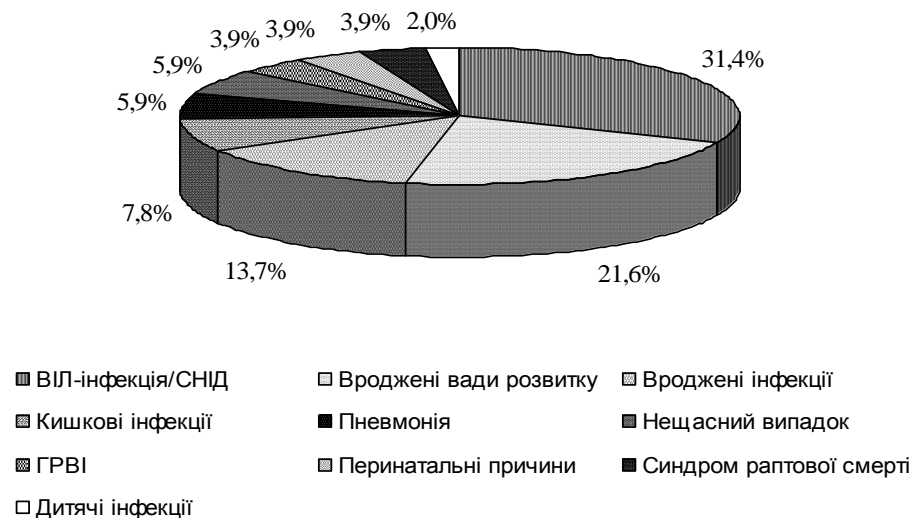


Рис. 5.8. Причини смерті дітей першого року життя, народжених ВІЛ-інфікованими жінками

Три дитини з не уточненим ВІЛ-статусом померло від пневмонії у віці 3–4 місяців. Ці три випадки смерті аналізувалися з точки зору можливості пневмоцистної етіології захворювання – найбільш типового для даного віку СНІД-індикаторного захворювання. За даними літератури, пік захворюваності пневмоцистною пневмонією у ВІЛ-інфікованих дітей відзначається у віці 3–6 міс [4, 16, 434, 416,]. Верифікація діагнозу пневмоцистної пневмонії у дітей раннього віку у нашій країні утруднена. Оскільки ці померлі діти не одержували ТМП/СМК для первинної

профілактики пневмоцистної пневмонії, дані три випадки можна в рівній мірі віднести, як до ВІЛ-обумовлених, так і не пов'язаним з ВІЛ.

Враховуючи, що бактеріальні інфекції, у тому числі кишкові, на першому році життя можуть бути СНІД-індикаторними захворюваннями, чотири випадки кишкової інфекції також аналізувалися з точки зору їх зв'язку з ВІЛ-інфекцією. У двох дітей 2-місячного віку смерть наступила на фоні кахексії, що більш ймовірно при ВІЛ-інфекції. Дві інші дитини померли в період новонародженості від гострих станів: у однієї дитини діагностовано бактеріальний шок, у іншої – кишкову інфекцію (у цієї дитини одержано негативний результат дослідження провірусної ДНК за методом ПЛР у віці 7 днів). Ці два випадки з великим ступенем ймовірності не пов'язані з ВІЛ-інфекцією.

Сім випадків смерті дітей з вродженими інфекціями також аналізувалися у зв'язку з можливістю бути проявами ВІЛ-інфекції. Чотири дитини померли в перші дні життя (дві дитини – з неуточненими інфекціями з ураженням мозку, печінки та легенів, дві – з внутрішньоутробною пневмонією). Ці випадки смерті, безумовно, пов'язані з ВІЛ-інфекцією матері, але, ці діти могли бути, як інфікованими, так і не інфікованими ВІЛ. Аналіз асоціації за методом Кендала виявив помірної сили позитивний зв'язок вроджених інфекцій, як причини смерті дітей, з наявністю клінічних проявів ВІЛ-інфекції у жінок ( $\tau=0,33$ ). Три дитини померли у віці 2–3 міс від генералізованої цитомегаловірусної інфекції та сепсису, що тривали з періоду новонародженості. У однієї дитини у віці 6 днів одержано негативний результат дослідження провірусної ДНК методом ПЛР. Ці три випадку в рівній мірі можна віднести, як до ВІЛ-обумовлених, так і таких, що не пов'язані з ВІЛ-інфекцією.

У дітей з ГРВІ множинної локалізації та вітряною віспою одержано відповідно два та чотири негативні результати дослідження провірусної ДНК методом ПЛР у віці старше 1 міс, що дозволило з високим ступенем ймовірності виключити в них діагноз ВІЛ-інфекції.

Враховуючи вищевикладене, кількість дітей, померлих від ВІЛ-інфекції у його фінальної стадії, може перевищувати фактично встановлену і досягати 47 %. З цього виходить, що найменше 53 % випадків смерті дітей не зумовлені безпосередньо перебігом в них ВІЛ-інфекції.

В структурі смертності дітей ВІЛ-інфікованих жінок привертає увагу велика питома вага вроджених вад розвитку: вади розвитку ЦНС – 4, множинні вроджені вади – 3, вроджені вади серця – 2, гастрошизіс – 1 і спинномозкова грижа – 1 випадок. Аналіз асоціації методом Кендала виявив помірної сили позитивний зв'язок ( $\tau=0,33$ ) між вродженими вадами розвитку у дітей і супровідними інфекціями (опортуністичними, ПСШ, що передаються через кров) у ВІЛ-інфікованих жінок, більшість збудників яких можна віднести до групи TORCH-інфекцій. Другою ймовірною причиною формування вроджених вад розвитку у дітей могли бути шкідливі звички їх матерів і токсична дія на плод наркотичних речовин. Методом Кендала виявлено помірної сили позитивну асоціацію між вродженими вадами розвитку як причиною смерті та вживанням матер'ю наркотичних речовин ( $\tau=0,27$ ). Враховуючи, що в регіоні поширені наркотичні речовини для внутрішньовенного споживання низької якості кустарного виготовлення, їх тератогенна дія цілком можлива. Методом Кендала також виявлено помірної сили позитивну асоціацію між природженими вадами розвитку як причиною смерті та зловживанням жінкою алкоголем ( $\tau=0,37$ ).

Дві дитини померли від перинатальних причин – глибокої недоношеності та асфіксії тяжкого ступеня, що було пов'язано з ускладненим перебігом вагітності ( $\tau=0,27$ ).

Три нещасних випадки (аспірація блювотних мас, отруєння чадним газом та асфіксія в ліжку) і два випадки синдрому раптової смерті становлять 9,8 % причин смерті дітей ВІЛ-інфікованих матерів. Ці випадки смерті, ймовірно, ґрунтуються на соціальному неблагополуччі сімей і тісно пов'язані зі шкідливими звичками батьків. Аналіз асоціації методом Кендала виявив помірної сили позитивний зв'язок між нещасними випадками ( $\tau=0,36$ ) та



вживанням матерями наркотичних, між нещасними випадками ( $\tau=0,28$ ) та курінням матері, між синдромом раптової смерті ( $\tau=0,42$ ) та курінням матері, це узгоджується з даними багатьох досліджень, що куріння і вживання наркотичних речовин матерями є доведеним фактором ризику синдрому раптової смерті дітей [83, 166, 213, 263, 277].

Таким чином, більш ніж половина причин смерті на першому році життя дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, пов'язано з несприятливим впливом на розвиток плода і здоров'я дитини ко-інфекцій матері та її шкідливих звичок.

У постнеонатальному періоді померло 39 дітей ВІЛ-інфікованих матерів. П'ять дітей (12,8%) померли на дому, інші – у лікарнях. Випадки смерті на дому були зумовлені аномаліями розвитку, ГРВІ, синдромом раптової смерті та нещасним випадком.

У 43,8 % матерів ВІЛ-інфекцію було виявлено у пологах; 59,3 % матерів були активними СН, 76,9 % жінок палили, майже третина – зловживали алкоголем. Клінічні прояви ВІЛ-інфекції виявлено у третини матерів. У 30,4 % вагітних діагностовано ПСШ (у тому числі, у 21,4 % – сифіліс) або вірусні гепатити В чи С. Ускладнений перебіг вагітності визначався майже у половини жінок. У 12,9 % жінок розродження здійснювалось за допомогою операції кесаревого розтину. АРВ-профілактику не отримали 37,5 % пар мати – дитина. АРВ-профілактику проведено: трьохетапну – у 18,7 %, двохетапну – у 25,6 %, одно етапну – у 18,7 % випадків.

Серед померлих у постнеонатальному періоді 35,3 % дітей народилися недоношеними, чотири (12,5%) з яких – із дуже низькою масою тіла. У 28,6 % дітей при народженні діагностовано ЗВУР. Захворювання у неонатальному періоді наголошувалися у 70,4 % померлих дітей у віці від 28 днів до 1 року. Синдром респіраторного розладу зареєстровано у 18,5 %, асфіксію – у 29,6 %, неонатальну жовтяницю – у 25,9 %, вроджені інфекції – у 44,4 %, синдром абстиненції – у 3,7 %, перинатальне ураження ЦНС

(переважно у вигляді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії або синдрому збудження) – у 63,0 % новонароджених.

На першому місці серед причин смерті дітей у постнеонатальному періоді – ВІЛ-інфекція у фінальній стадії (рис. 5.9). Аналіз за методом Кендала виявив помірної сили позитивну асоціацію між ВІЛ-інфекцією у стадії СНІДу як причиною смерті та клінічними проявами ВІЛ-інфекції у матері ( $\tau=0,26$ ), між ВІЛ-інфекцією у стадії СНІДу як причиною смерті та відсутністю триетапної АРВ-профілактики ( $\tau=0,26$ ). Переважна більшість випадків смерті від СНІДу відбулася у дітей 4-місячного віку і старше.

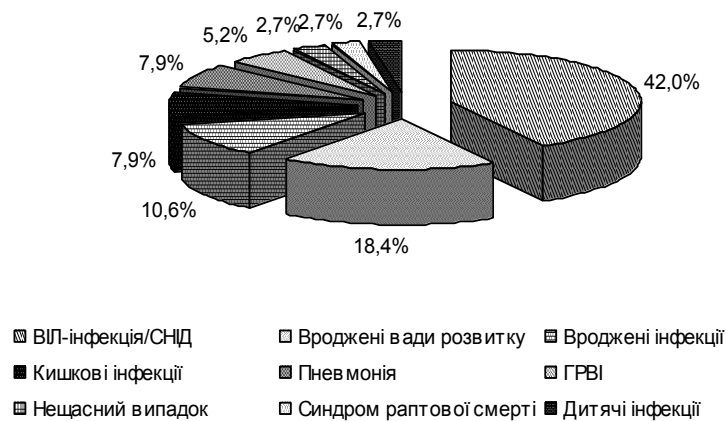


Рис. 5.9. Причини смерті дітей ВІЛ-інфікованих матерів у постнеонатальному періоді

На другому місці серед причин смерті у постнеонатальному періоді – вроджені вади розвитку: вади серця та артеріо-венозні пухлиноподібні вади розвитку церебральних суди, вроджена гідроцефалія, спинно-мозкова грижа і множинні природжені вади розвитку.

Від вроджених інфекцій, що тривали з періоду новонародженості, діти помирали на 2–3-му місяці життя: у двох випадках було ідентифіковано цитомегаловірусну інфекцію, у двох – сепсис. Три випадки пневмонії відзначалися у 3–4-місячних дітей, дві дитини з них були народжені передчасно. Кишкові інфекції було зареєстровано у трьох дітей 2-місячного віку, народжених доношеними. Нещасний випадок – отруєння дитини чадним газом – відбулося у соціально неблагополучній сім'ї. Смерть дитини

з вітряною віспою наступила внаслідок аспірації блювотних мас та розвитку аспіраційної пневмонії.

Таким чином, випадки смерті у постнеонатальному періоді були пов'язані безпосередньо з фінальною стадією ВІЛ-інфекції у дітей, а також із супровідними інфекціями у ВІЛ-інфікованих жінок та з їх соціальним неблагополуччям.

5.5. Регресійний, кластерний і факторний аналіз несприятливого впливу на першому році життя на стан здоров'я не інфікованих ВІЛ дітей ВІЛ-інфікованих матерів

У підрозділі 3.9 за допомогою монофакторного, регресійного, кластерного і факторного аналізу за методом головних компонент було оцінено взаємозв'язок між перинатальними факторами негативного впливу на стан здоров'я новонароджених і гестаційною зрілістю, захворюваністю і смертністю у неінфікованих дітей у неонатальному періоді. На нашу думку, також доцільно оцінити взаємозв'язок між факторами перинатального ризику, несприятливими факторами перебігу неонатального періоду і патологічними станами, захворюваністю і смертністю у неінфікованих дітей на першому році життя.

Результатом евристичної класифікації показників статистично значущих факторів ризику і показників, що характеризують стан здоров'я дітей групи 1 стало виділення 12 нових кластерів: 1 (А) – незадовільне антенатальне спостереження (пізні звернення вагітної жіночої консультації нерегулярність спостереження вагітної); 2 (В) – шкідливі звички матері (вживання ін'єкційних наркотиків, зловживання алкоголем); 3 (С) – клінічні прояви ВІЛ інфекції і/або імуносупресія у матері; 4 (D) – наявність у матері ППСШ, інфекцій, що передаються через кров, збудників групи TORCH-інфекцій; 5 (E) – ускладнений перебіг вагітності (пізній гестоз, плацентарна недостатність); 6 (F) – недоношеність; 7 (G) – ЗВУР; 8 (H) – захворювання у

неонатальному періоді; 9 (J) – білково-енергетична недостатність (гіпотрофія); 10 (K) – затримка нервово-психічного розвитку; 11 (L) – захворювання на гострі інфекції частіше, ніж 4 рази на рік; 12 (M) – смерть на першому році життя.

Статистична вірогідність зв'язків, які були виявлені у неінфікованих дітей на першому році життя, була перевірена шляхом нелінійного регресійного аналізу (логістичною регресією). Графічне відображення результатів регресійного аналізу (рис. 5.10) свідчить про нормальний розподіл результатів та дієвість обраної статистичної моделі для оцінки здоров'я неінфікованих немовлят з урахуванням перинатальної дії наркотичних речовин.

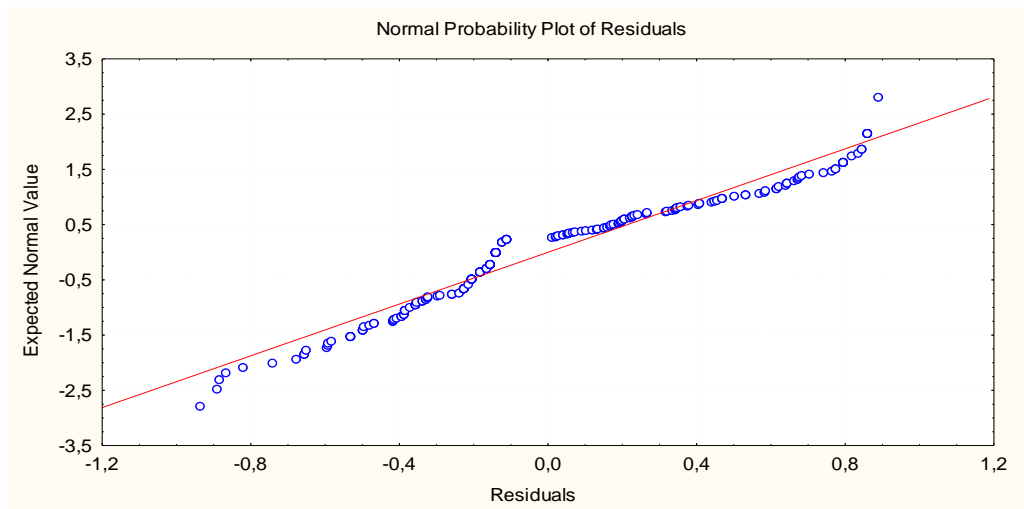
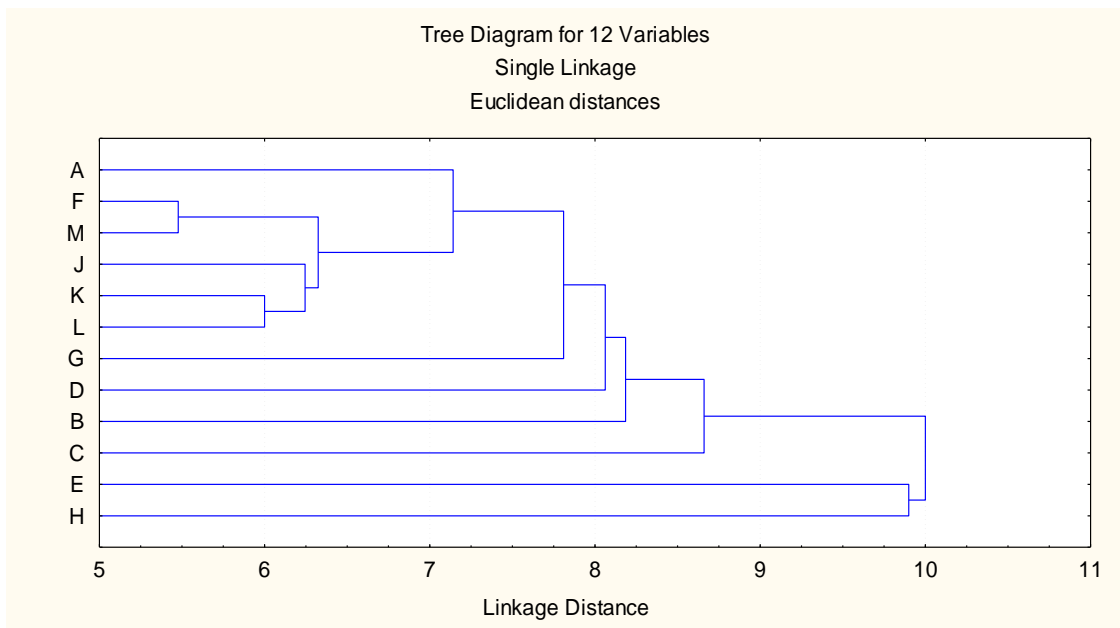


Рис. 5.10. Результати регресійного аналізу статистичної моделі факторів, що впливають на стан здоров'я неінфікованих дітей першого року життя з урахуванням експозиції наркотичних речовин

Після виконання об'єднувальної кластеризації та перевірки дієвості статистичної моделі регресійним аналізом наступним кроком аналізу була побудова деревоподібної діаграми – ієрархічного дерева (рис. 5.11). Кожне поділка на її вертикальній вісі відповідала одному з 12 кластерів (літери по вертикальній вісі). На горизонтальній вісі наводиться відстань об'єднання, на якому кластери або їх групи організувалися в нові класи таксономій.



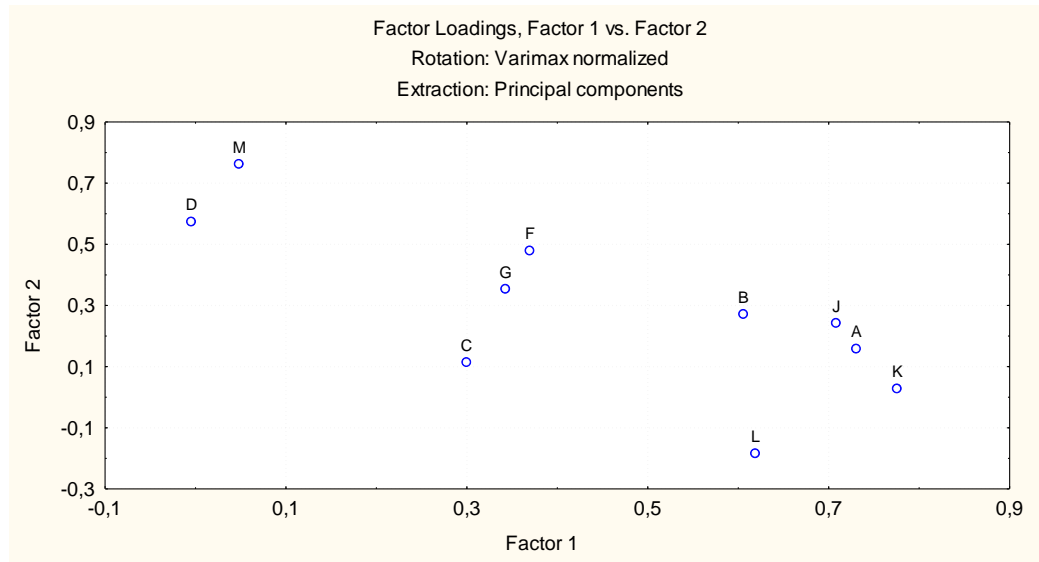
Linkage distance – відстань об'єднання; А – незадовільне антенатальне спостереження; В – шкідливі звички матері; С – клінічні прояви ВІЛ інфекції і/або імуносупресія у матері; D – наявність у матері ПСШ, інфекцій, що передаються через кров, збудників групи TORCH-інфекцій; E – ускладнений перебіг вагітності; F – недоношеність; G – ЗВУР; H – захворювання у неонатальному періоді; J – білково-енергетична недостатність (гіпотрофія); K – затримка нервово-психічного розвитку; L – захворювання на гострі інфекції частіше ніж 4 рази на рік; M – смерть на першому році життя

Рис. 5.11. Ієрархічне дерево факторів, що впливають на стан здоров'я неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих матерів

Деревоподібна діаграма демонструє тісне об'єднання кластерів F і M, тобто демонструє тісний зв'язок між недоношеністю і летальним результатом на першому році життя. Часті захворювання на гострі інфекції (L), затримка нервово-психічного розвитку (K) і гіпотрофія (J) показують найменшу відстань об'єднання із кластерами F і M. Як видно на діаграмі, незадовільне медичне спостереження ВІЛ-інфікованих вагітних (A) позначається на порушеннях стану здоров'я їх дітей. ЗВУР (G) і особливості стану здоров'я ВІЛ-інфікованих вагітних значно (D і C) і шкідливі звички матері (B) менше, ніж недоношеність, пов'язані з несприятливими станами, захворюваністю на гості інфекції та смертністю на першому році життя. Захворювання у період новонародженості (H), що зумовлено патологією третього триместру

вагітності (E), демонструють слабкий зв'язок з іншими показниками, що характеризують стан здоров'я дітей на першому році життя, тому із подальшого аналізу їх було виключено.

Далі було проведено багатофакторний аналіз трьома різними способами (Varimax normalized) із побудовою кореляційних матриць (рис. 5.12).



Factor 1 – патологічні стани на першому році життя; Factor 2 – смертність на першому році життя; А – незадовільне антенатальне спостереження; В – шкідливі звички матері; С – клінічні прояви ВІЛ інфекції і/або імуносупресія у матері; D – наявність у матері ПСШ, інфекцій, що передаються через кров, збудників групи TORCH-інфекцій; F – недоношеність; G – ЗВУР; J – білково-енергетична недостатність (гіпотрофія); К – затримка нервово-психічного розвитку; L – захворювання на гострі інфекції частіше ніж 4 рази на рік; М – смерть на першому році життя

Рис. 5.11. Факторний аналіз Varimax normalized зв'язку факторів, що впливають на стан здоров'я неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих матерів

Навантаження факторів враховувалися як значущі, якщо значення їх модуля перевищувало 0,5. Кластери, що сильно корелюють між собою, демонстрували схожий відсоток дисперсії (схоже навантаження).

Високе навантаження (0,61–0,78) по горизонтальній вісі демонструють кластери А, В, J, К і L, вони утворюють значущий фактор – наявність несприятливих станів на першому році життя (гіпотрофії, затримки нервово-психічного розвитку) і часті захворювання на гострі інфекції у зв'язку з незадовільним антенатальним спостереженням та шкідливими звичками у матерів. Кластери М і D демонструють високе навантаження (0,76 і 0,57) по

вертикальній вісі. Вони об'єднуються в значущий фактор другого роду – смертність на першому році життя, що більшою мірою зумовлено наявністю у матерів ІПСШ, інфекцій, що передаються через кров, збудників групи TORCH-інфекцій. Усі ці збудники інфекцій призводять до вроджених вад розвитку, або до вроджених інфекцій – найважливіших причин смертності неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих матерів. Кластери С, F і G демонструють схоже навантаження, але займають проміжне положення між двома раніше визначеними факторами, ймовірно, тому, що впливають на них обох.

Таким чином, у результаті проведення монофакторного, регресійного, кластерного та факторного аналізу головних компонент виявлено два комплекси прогностично значущих несприятливих факторів впливу на стан здоров'я неінфікованих дітей першого року життя: 1) гіпотрофія, затримка нервово-психічного розвитку і часті захворювання на гострі інфекції – стани, розвиток яких пов'язаний із шкідливими звичками матерів і незадовільним антенатальним спостереженням, ускладненнями у період новонародженості; 2) аномалії розвитку і вроджені інфекції, виникнення яких зумовлено наявністю у матерів ІПСШ, інфекцій, що передаються через кров, збудників групи TORCH-інфекцій, що в результаті призводить до смерті дитини на першому році життя.

#### 5.6. Показники загальноклінічних і біохімічних лабораторних досліджень

Аналіз параметрів загального аналізу крові у дітей групи 1 на першому році життя у порівнянні з дітьми КГ продемонстрував вірогідно нижчий рівень гемоглобіну, еритроцитів і вірогідно вищий рівень лейкоцитів, нейтрофільних гранулоцитів (відносну і абсолютну кількість), тромбоцитів і ШОЕ (табл. 5.8). Виявлені змін можуть бути результатом збільшення питомої

ваги у когорті недоношених дітей (анемія недоношених) або віддзеркаленням підвищеного рівню захворюваності інфекціями (зміни запального характеру).

Таблиця 5.8

Параметри загального аналізу крові у не інфікованих ВІЛ дітей першого року життя, народжених ВІЛ-інфікованими матерями

Показник	КГ (95 % ДІ), n=35	Група 1 (95 % ДІ), n=118
Еритроцити · 10 <sup>12</sup> /л	3,95 (3,86–4,05)	3,82 (3,70–3,90)*
Гемоглобін, г/л	120,2 (116,8–123,6)	105,3 (102,7–107,8)*
Лейкоцити · 10 <sup>9</sup> /л	7,0 (6,38–7,63)	9,5 (8,3–10,69)*
Нейтрофільні гранулоцити, %	25,39 (22,38–28,39)	31,86 (29,22–3,49)*
Нейтрофільні гранулоцити · 10 <sup>9</sup> /л	1,81 (1,55–2,07)	3,17 (2,76–3,58)*
Лімфоцити, %	62,93 (59,50–66,36)	57,65 (55,18–60,12)*
Лімфоцити · 10 <sup>9</sup> /л	4,42 (3,86–4,99)	5,24 (4,84–5,65)*
Моноцити, %	6,30 (5,25–7,35)	6,73 (6,09 – 7,38)
Моноцити · 10 <sup>9</sup> /л	0,43 (0,36–0,51)	0,62 (0,55–0,69)
Тромбоцити x 10 <sup>9</sup> /л	272,0 (229,2–314,9)	321,5 (295,4–347,6)*
ШОЕ мм/год	3,67 (3,13–4,20)	9,24 (7,64–10,85)*

Примітки:

1. \* – відмінності між групами вірогідні ( $p < 0,05$ );
2. n – кількість досліджень.

Для пояснювання генезу змін у загальному аналізі крові неінфікованих дітей першого року життя проведено процедуру виявлення статистичного зв'язку. За методом Спірмена визначено помірну асоціацію між пренатальною експозиції наркотичних речовин вагітною і рівнем гемоглобіну у дитини на першому році життя ( $\rho = -0,27$ ), між споживанням наркотиків жінкою і рівнем лейкоцитів у дитини ( $\rho = 0,25$ ). Не виявлено зв'язку між гестаційною зрілістю, масою тіла при народженні дитини та рівнем гемоглобіну і еритроцитів. Запальний характер змін у загальному



аналізі крові підтверджує помірної сили позитивна асоціація між кількістю нейтрофільних гранулоцитів і бронхітом ( $\rho=0,30$ ), між кількістю нейтрофільних гранулоцитів і пневмонією ( $\rho=0,30$ ), між кількістю нейтрофільних гранулоцитів і сепсисом ( $\rho=0,25$ ).

Порівняння показників загального аналізу крові дітей першого року життя у підгрупах з урахуванням пренатальної дії наркотичних речовин продемонструвало вірогідні відмінності тільки у рівні гемоглобіну і лейкоцитів і ШОЕ (табл. 5.9), що, ймовірно, було зумовлене перебігом інфекційних процесів, які більш поширені у підгрупі 1.2, ніж у підгрупі 1.1. Порівняльна оцінка показників загального аналізу крові у дітей підгрупи 1.1 і у КГ виявила вірогідне зниження рівню гемоглобіну, підвищення рівню лейкоцитів, відносного та абсолютного вмісту нейтрофільних гранулоцитів і ШОЕ ( $p<0,05$ ) у дітей ВІЛ-інфікованих жінок.

Проведено аналіз загально клінічних біохімічних досліджень у не інфікованих ВІЛ дітей першого року життя. У дітей групи 1 рівень у сироватці крові ферментів АлАТ – 0,48 мкмоль/(год·мл) (95 % ДІ 0,35–0,60) і АсАт – 0,51 мкмоль/(год·мл) (95 % ДІ 0,36–0,65) був вірогідно вищим, ніж у КГ: АлАТ – 0,28 мкмоль/(год·мл) (95 % ДІ 0,21–0,35) і АсАт – 0,35 мкмоль/(год·мл) (95 % ДІ 0,26–0,44). Цей факт, ймовірно, зумовлений наявністю у групі дослідження хворих на вірусний гепатит В чи С, що підтверджується помірної сили позитивною асоціацією між рівнем АлАТ і наявністю вірусного гепатиту В ( $\rho=0,68$ ) чи С ( $\rho=0,28$ ), між рівнем АсАТ і наявністю вірусного гепатиту В ( $\rho=0,38$ ). Рівень тимолової проби у сироватці крові у дітей групи 1 дорівнював 3,84 S-Н (95 % ДІ 2,96–4,72), що вірогідно вище, ніж рівень цього показника у КГ – 2,69 S-Н (95 % ДІ 2,11–3,28). Виявлено помірної сили позитивну асоціацію між рівнем тимолової проби і наявністю вірусного гепатиту В ( $\rho=0,66$ ). Середній показник лужної фосфатази у сироватці крові дітей групи 1 дорівнював 388,8 нмоль/(с·мл). Рівень лужної фосфатази продемонстрував помірної сили позитивну асоціацію з вірусним гепатитом В ( $\rho=0,44$ ).

Параметри загального аналізу крові у підгрупах не інфікованих ВІЛ дітей першого року життя

Показник	Підгрупа 1.1 (95 % ДІ), n=76	Підгрупа 1.2 (95 % ДІ), n=42
Еритроцити · 10 <sup>12</sup> /л	3,82 (3,68–3,96)	3,81 (3,58–4,05)
Гемоглобін, г/л	107,5 (104,3–110,8)	101,2 (97,2–105,2)*
Лейкоцити · 10 <sup>9</sup> /л	8,46 (7,81–9,11)	11,38 (9,53–13,23)*
Нейтрофільні гранулоцити, %	31,26 (28,04–34,48)	31,86 (28,11–37,35)
Нейтрофільні гранулоцити · 10 <sup>9</sup> /л	2,92 (2,52–3,33)	3,53 (2,69–4,37)
Лімфоцити, %	57,36 (54,19–66,53)	58,08 (53,96–62,19)
Лімфоцити · 10 <sup>9</sup> /л	4,96 (4,47–5,45)	5,66 (4,96–6,36)*
Моноцити, %	7,08 (6,16–8,01)	6,24 (5,43–7,05)
Моноцити · 10 <sup>9</sup> /л	0,62 (0,53–0,72)	0,61 (0,50–0,72)
Тромбоцити · 10 <sup>9</sup> /л	315,3 (284,2–346,5)	333,2 (283,3–381,1)
ШОЕ мм/год	8,08 (6,48–9,68)	11,77 (8,12–15,41)*

Примітки:

1. \* – відмінності між групами вірогідні ( $p < 0,05$ );
2. n – кількість досліджень.

Рівень загального білка у сироватці крові у дітей групи 1 і КГ статистично не відрізнявся: 63,17 г/л (95 % ДІ 60,32–66,03) у групі 1 і 65,04 г/л (95 % ДІ 62,24–67,84) у КГ. виявлено помірної сили позитивний зв'язок між рівнем цього показника і наявністю інфекційних процесів (від  $\rho = 0,25$  до  $\rho = 0,29$ ), негативний зв'язок між рівнем загального білка у сироватці крові та наявністю анемії ( $\rho = -0,26$ ).

Рівень заліза у сироватці крові неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок був вірогідно нижчим, ніж у дітей КГ: 8,24 ммоль/л (95 % ДІ 6,07–10,41) і 12,45 ммоль/л (95 % ДІ 10,24–14,66) відповідно, що, ймовірно, було зумовлено значною часткою недоношених дітей у досліджуваній групі. Це

підтверджується негативною помірної сили асоціацією між рівнем заліза у сироватці крові та недоношеністю ( $\rho = -0,35$ ), позитивною помірної сили кореляцією між рівнем заліза у сироватці крові та масою тіла при народженні ( $r=0,26$ ), між рівнем заліза у сироватці крові та гестаційним віком при народженні ( $r=0,26$ ). Крім того, знайдено помірної сили негативний зв'язок між рівнем заліза у сироватці крові та наявністю гіпотрофії ( $\rho = -0,35$ ), між рівнем заліза у сироватці крові та частотою госпіталізації ( $\rho = -0,28$ ), тобто частотою тяжких захворювань на першому році життя. Також було виявлено помірної сили негативний зв'язок між рівнем заліза у сироватці крові та народженням за допомогою планової операції кесаревого розтину ( $\rho = -0,25$ ). Середній показник ЛДГ у сироватці крові дітей досліджуваної групи дорівнював 629,5 нмоль/(с·л) (95 % ДІ 572,3–686,7), виявлено помірної сили позитивний зв'язок між рівнем цього показника і наявністю гострих інфекційних процесів (від  $\rho=0,25$  до  $\rho=0,31$ ). Середній показник сечової кислоти у сироватці крові дітей досліджуваної групи дорівнював 171,4 нмоль/(с·л) (95 % ДІ 142,9–199,9); виявлено помірної сили позитивний зв'язок між рівнем цього показника і наявністю кишкових інфекцій ( $\rho=0,50$ ).

Таким чином, на першому році життя виявлено суттєві відмінності у показниках загального аналізу крові та деяких біохімічних показниках між дітьми ВІЛ-інфікованих і ВІЛ-негативних жінок. Ці відмінності у вигляді анемії та запальних змін віддзеркалюють поширеність інфекційних процесів і долі недоношених дітей у групі дослідження.

### 5.7. Показники гуморальною та клітинної ланки імунітету

Дослідження показників гуморальної та клітинної ланки імунітету проводили у дітей першого року життя до уточнення ВІЛ-статусу дитини. Показаннями для оцінки стану імунітету були захворювання або клінічні стани, які вимагали диференціації з ВІЛ-інфекцією: збільшення лімфатичних вузлів, гепато-, спленомегалія, наявність значних проявів atopічного

дерматиту, тяжкі або часті інфекції, затримка росту або розвитку. Отримані дані оцінювали ретроспективно після підтвердження ВІЛ-негативного статусу, тобто критерієм виключення з даного дослідження було встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції.

Дослідження рівню імуноглобулінів і ЦІК імуноферментним методом, а також дослідження абсолютного і відносного рівню  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD8^+$ -лімфоцитів методом ПЦ проведено у 35 не інфікованих ВІЛ дітей ВІЛ-інфікованих жінок: підгрупа 1.1 – 17 дітей від матерів, які не вживали наркотики, підгрупа 1.2 – 18 немовлят від матерів-СІН.

У підгрупі 1.1 недоношеними народилися 12,5 % дітей; захворювання у період новонародженості зареєстровано у 31,25 %, вроджені інфекції – у 6,25 % дітей. Середня кількість епізодів інфекцій дорівнювала 1,49 (95 % ДІ 0,19–2,66); 64,7 % дітей не хворіли на гострі інфекції, або хворіли один раз на рік, проте одна дитина хворіла гострими інфекціями 8 разів на рік. У стаціонарах лікувалися 57,1 % дітей, 33,2 % – були госпіталізовані двічі і більше. У 41,2 % дітей виявлено гіпотрофію, у 66,7 % – анемію, у 46,7 % – перинатальне ураження ЦНС, 4 дитини хворіли на пневмонію, 5 – на кишкові інфекції, 3 – на туберкульоз, у 1 – діагностовано вірусний гепатит В. Одна дитина померла від туберкульозу.

У підгрупі 1.2 недоношеними народилися 33,3 % дітей; захворювання у період новонародженості зареєстровано у 75,0 %, вроджені інфекції – у 12,5 % дітей. Середня кількість епізодів інфекцій перевищувала відповідний показник у підгрупі 1.1 і дорівнювала 3,24 (95 % ДІ 2,01–4,46), 11,8 % дітей не хворіли на гострі інфекції, 17,7 % дітей хворіли один раз, 29,4 % хворіли на рік 4 рази та більше, одна дитина хворіла гострими інфекціями 9 разів на рік. У стаціонарах лікувалися 77,8 % дітей, 44,5 % – два рази і більше. У 58,8 % дітей виявлено гіпотрофію, у 81,3 % – анемію, у 76,5 % – перинатальне ураження ЦНС, 5 дітей хворіли на пневмонію, 3 – на кишкові інфекції, 3 – на отит, 2 – на туберкульоз, у 3 – діагностовано вірусний гепатит В або С. Одна дитина померла від кишкової інфекції.

Порівняння середніх величин рівню імуноглобулінів не виявило статистично значущих відмінностей між відповідними показниками у підгрупах із-за великого розмаху коливань даних у обмеженій вибірці: IgG – 8,22 г/л (95 % ДІ 7,39–9,05) і 8,44 г/л (95 % ДІ 6,00–10,89), IgM – 8,45 г/л (95 % ДІ 1,47–15,44) і 9,68 г/л (95 % ДІ -2,20–21,56), IgA 1,02 г/л (95 % ДІ 0,68–1,36) і 1,02 (95 % ДІ 0,76–1,27) у підгрупах 1.1 і 1.2 відповідно. Проте частка дітей з рівнем IgG нижче норми (7,5–18,0 г/л) у підгрупі 1.1 сягала 41,17 %, а у підгрупі 1.2 – 66,7 % ( $p < 0,05$ ); частка дітей з рівнем IgG вище норми у підгрупі 1.1 дорівнювала 11,7 %, а у підгрупі 1.2 – 16,7 % ( $p > 0,05$ ). Значне перевищення нормального рівню IgM (0,65–2,0 г/л) виявлено у 11,7 % дітей у підгрупі 1.1 і у 22,2 % у підгрупі 1.2 ( $p > 0,05$ ). У переважній більшості дітей у обох підгрупах рівень IgA був у межах норми (1,25–2,50 г/л). Рівень ЦКК перевищував рівень норми у 17,65 % немовлят у підгрупі 1.1 і у 22,22 % – у підгрупі 1.2 ( $p > 0,05$ ).

Середні значення абсолютної кількості CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів, абсолютної та відносної кількості CD4<sup>+</sup> і CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів, а також співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів у підгрупах статистично не відрізнялись (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

## Показники клітинної ланки імунітету у не інфікованих ВІЛ дітей

Показник	Підгрупа 1.1 (95 % ДІ), n=17	Підгрупа 1.2 (95 % ДІ), n=18
CD3 <sup>+</sup> -лімфоцити ·10 <sup>9</sup> /л	4,08 (3,86–4,32)	4,31 (3,65–4,96)
CD4 <sup>+</sup> -лімфоцити ·10 <sup>9</sup> /л	2,08 (1,70–2,47)	2,23 (1,82 – 2,64)
CD4 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	37,13 (31,35–42,80)	34,32 (29,09–39,54)
CD8 <sup>+</sup> -лімфоцити ·10 <sup>9</sup> /л	1,61 (1,20–2,03)	1,43 (1,04–1,81)
CD8 <sup>+</sup> -лімфоцити, %	29,81 (22,45–37,17)	22,31 (16,74–27,89)
Співвідношення CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	1,51 (1,18–1,85)	1,81 (1,42–2,20)

Примітка. n – кількість досліджень.

У однієї дитини в підгрупі 1.1 на фоні тяжкого перебігу вірусного гепатиту В відносний вміст CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів був нижче, ніж 25 % – вікового

рівню імуносупресії тяжкого ступеню. Більше, ніж у половини дітей (у 9 з 17) цей показник був нижче, ніж 35 % – вікового рівню норми. Абсолютну лімфопенію і зниження абсолютного рівня  $CD4^+$ -лімфоцитів нижче вікової норми зареєстровано у трьох дітей на фоні туберкульозу, тяжкого перебігу кишкової інфекції та гіпотрофії тяжкого ступеню. У трьох дітей на фоні тяжкого перебігу бактеріальних інфекцій порушення клітинної ланки імунітету супроводжувалося зниженням співвідношення  $CD4^+/CD8^+$ -лімфоцитів менше 1,0.

Як видно на рис. 5.13, розподіл відносної та абсолютної кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів у підгрупі 1.2, як і у підгрупі 1.1 відповідав гаусовському розподілу, тобто був непараметричним.

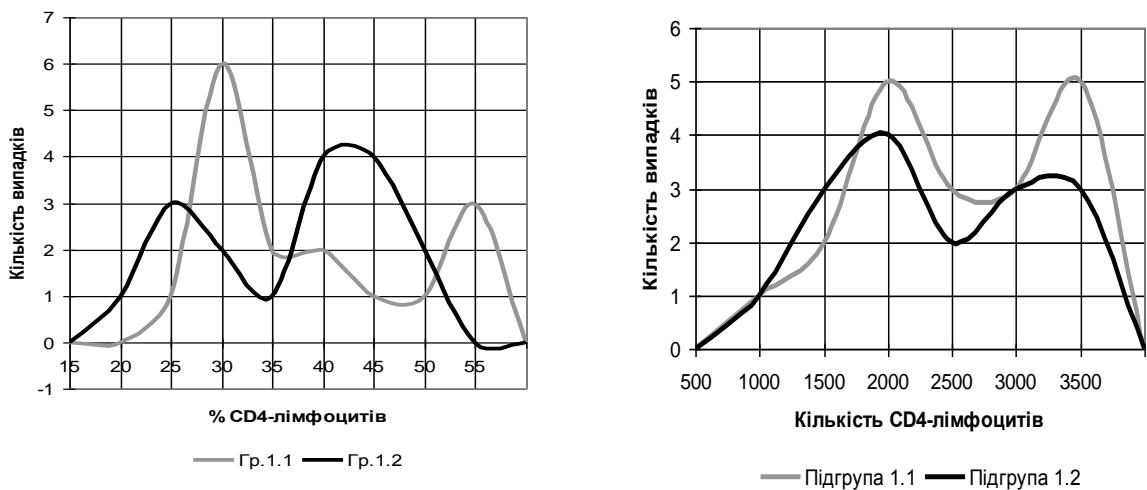


Рис. 5.13. Розподіл відносної та абсолютної кількості  $CD4^+$ -лімфоцитів у підгрупах

У п'яти дітей у підгрупі 1.2 зареєстровано імуносупресію тяжкого ступеню ( $CD4^+$ -лімфоцити менше 25 %) із зниженням також абсолютного вмісту  $CD4^+$ -лімфоцитів у трьох випадках. Двоє з них народилися недоношеними, у чотирьох – діагностовано гіпотрофію. Порушення клітинної ланки імунітету було виявлено на фоні тяжкого перебігу туберкульозу, вірусного гепатиту В чи бактеріальних інфекцій. Одна дитина померла від кишкової інфекції. У трьох дітей на фоні тяжких бактеріальних і/або частих вірусних інфекцій відносний вміст  $CD4^+$ -лімфоцитів був нижче,

ніж 35 %. У трьох дітей на фоні тяжкого перебігу бактеріальних інфекцій порушення клітинної ланки імунітету супроводжувалося зниженням співвідношення  $CD4^+/CD8^+$ -лімфоцитів менше 1,0.

Таким чином, у не інфікованих ВІЛ дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, на першому році життя виявлено порушення гуморальної та клітинної ланки імунітету. Порушення гуморальної ланки імунітету проявляються у зниженні рівню IgG. Перебіг гострих інфекцій характеризується значним підвищенням рівню IgM. Тяжкі інфекційні процеси на несприятливому преморбідному фоні супроводжуються зниженням абсолютної та відносної кількості  $CD4^+$  і  $CD8^+$ -лімфоцитів, порушенням їх співвідношення. У дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками-СІН, порушення імунітету більш виражені та зустрічаються частіше.

Результати проспективного дослідження стану здоров'я не інфікованих ВІЛ дітей на першому році життя продемонстрували негативний вплив материнської ВІЛ-інфекції, супровідних інфекцій, пренатальної експозиції наркотичних речовин та соціального неблагополуччя жінок, що реалізується у вигляді порушення фізичного та нервово-психічного розвитку, підвищення захворюваності та смертності. Крім того діти, народжені ВІЛ-інфікованими жінками, зазнають ще і ятрогенного втручання з метою попередження перинатального інфікування ВІЛ і профілактики пневмоцистної пневмонії. Враховуючи дані про токсичні ефекти АРВ-препаратів і ТМП/СМК, відсутність оцінки дії схем профілактики, що використовуються у нашій країні, на здоров'я дітей першого року життя, відсутність даних про вплив на здоров'я новонароджених розродження за допомогою планової операції кесаревого розтину, на нашу думку, доцільно вивчити ефективність і безпеку профілактичних заходів.

## РОЗДІЛ 6

ВПЛИВ ЗАХОДІВ ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРЕДАЧІ ВІЛ ВІД МАТЕРІ ДО  
ДИТИНИ Й ОПОРТУНІСТИЧНИХ ІНФЕКЦІЙ НА СТАН ЗДОРОВ'Я  
ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ, НАРОДЖЕНИХ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ  
МАТЕРЯМИ

## 6.1. Ефективність АРВ-профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини

У 486 пар мати – дитина вивчали вплив на здоров'я дітей профілактичного призначення АРВ-препаратів. Триетапну профілактику (підгрупа А) проведено у 46,60 %, двоетапну (підгрупа Б) – у 19,15 %, одноетапну (підгрупа В) – у 10,64 % пар. Не отримували АРВ-препаратів 23,6 % пар мати – дитина (підгрупа Г). У зв'язку зі смертю дітей до уточнення ВІЛ-статусу дані 37 пар мати–дитина з подальшого аналізу було виключено. Враховуючи можливість передачі ВІЛ при грудному вигодовуванні, дані 10 ВІЛ-інфікованих немовлят, яких у перші місяці життя годували груддю, також було виключено із когорти дослідження ефективності профілактичних заходів. Остаточний розподіл когорти дослідження на підгрупи продемонстрував, що 78,0 % пар отримали АРВ-профілактику (рис. 6.1).

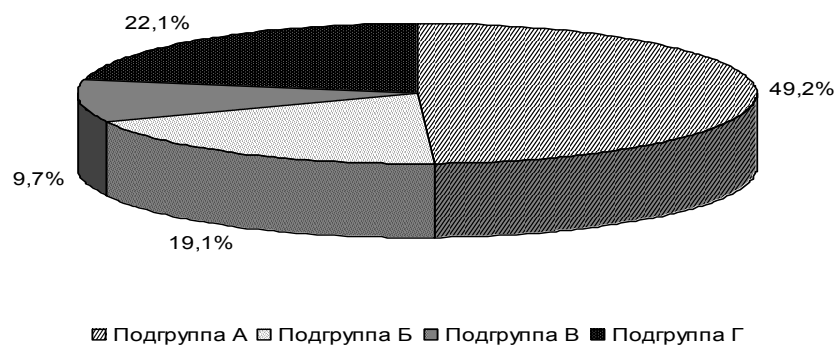


Рис. 6.1. Розподіл пар мати – дитина у когорті дослідження за схемами АРВ-профілактики



Ефективність АРВ-профілактики оцінювали за рівнем трансмісії ВІЛ, а безпеку – на підставі клініко-лабораторних даних, що характеризують зростання та розвиток, функціональний стан органів і систем у неінфікованих дітей, які зазнали відповідної дії.

У підгрупі А середній вік матерів становив 25,45 року (95 % ДІ 24,78–26,13). ВІЛ-статус матері було визначено до вагітності у 16,82 %, під час вагітності – у 83,71 %. Прояви ВІЛ-інфекції діагностовано у 15,03 % матерів. Вживали наркотичні речовини 23,11 %, курили – 35,12 %, зловживали алкоголем – 4,43 % жінок. У 15,09 % вагітних діагностовано ІПСШ, у 1,89 % – вірусний гепатит В, у 7,62 % – вірусний гепатит С, у 3,79 % – туберкульоз, у 7,14 % – бактеріальні інфекції. Безводний період протягом 4 год і більше зареєстровано у 15,58 %. Середня тривалість прийому ZDV вагітними жінками дорівнювала 3,76 тиж (95 % ДІ 3,56–3,95). У пологах 77,89 % жінок окрім ZDV, приймали NVP. Новонародженим цієї підгрупи було призначено сироп ZDV на 7 днів у 31,79 % випадків і сироп NVP – у 84,49 %. Частка розродження жінок за допомогою планової операції кесаревого розтину дорівнювала 45,58 %.

У підгрупі Б середній вік матерів сягав 26,89 року (95 % ДІ 25,06–28,17). ВІЛ-статус матері було визначено до вагітності у 20,48 %, під час вагітності – у 44,58 %, у пологах – у 34,94 %. Прояви ВІЛ-інфекції діагностовано у 20,48 % матерів. Вживали наркотичні речовини 48,78 %, курили – 63,28 %, зловживали алкоголем – 24,36 % жінок. У 21,62 % вагітних діагностовано ІПСШ, у 7,89 % – вірусний гепатит В, у 14,47 % – вірусний гепатит С, у 8,11 % – туберкульоз, у 12,16 % – бактеріальні інфекції. Безводний період протягом 4 год і більше зареєстровано у 27,42 %. Усі жінки у пологах отримали NVP, 22,35 % новонародженим, окрім NVP, було призначено сироп ZDV. За допомогою планової операції кесаревого розтину народжено 20,48 % дітей.

У підгрупі В середній вік матерів дорівнював 28,50 року (95 % ДІ 26,97–30,03). ВІЛ-статус матері було визначено до вагітності у 11,63 % випадків,

під час вагітності – у 25,58 %, у пологах – 62,79 %. Прояви ВІЛ-інфекції діагностовано у 38,45 % матерів. Вживали наркотичні речовини 67,44 %, курили – 81,40 %, зловживали алкоголем – 37,21 % жінок. У 46,34 % вагітних діагностовано ПСШ, у 12,20 % – вірусний гепатит В, у 11,91 % – вірусний гепатит С, у 14,63 % – туберкульоз, у 17,07 % – бактеріальні інфекції. Безводний період протягом 4 год і більше зареєстровано у 33,34 %. Окрім двократного прийому NVP, 15,56 % новонародженим було призначено сироп ZDV на 7 днів. За допомогою планової операції кесаревого розтину народжено 4,44 % дітей.

У підгрупі Г середній вік матерів сягав 26,06 року (95 % ДІ 24,85–27,28). ВІЛ-статус матері було визначено до вагітності у 14,43 %, під час вагітності – у 31,96 %, у пологах – у 53,61 % жінок. Прояви ВІЛ-інфекції діагностовано у 18,44 % матерів. Вживали наркотичні речовини 47,92 %, курили – 61,70 %, зловживали алкоголем – 28,09 % жінок. У 21,35 % вагітних діагностовано ПСШ, у 4,44 % – вірусний гепатит В, у 14,61 % – вірусний гепатит С, у 4,49 % – туберкульоз, у 6,82 % – бактеріальні інфекції. Безводний період протягом 4 год і більше зареєстровано у 23,95 % випадків. Переважна кількість дітей (96,02 %) народилися через природні пологові шляхи.

Як видно з наведених вище даних, між підгрупами А, Б і В є суттєві відмінності. Зі зниженням профілактичної активності підвищується навантаження факторів ризику перинатальної передачі ВІЛ дитині. Соціально-біологічні фактори ризику у підгрупі Г наближаються до відповідних показників підгрупи Б. Проте планове розродження ВІЛ-інфікованих жінок кесаревим розтином у цій підгрупі найнижче, тобто і з позиції профілактичної дії даного метода ця підгрупа віддзеркалює природний рівень трансмісії. Співвідношення хлопчики/дівчатка у підгрупах відповідно дорівнювало: 1:0,89, 1:1,24, 1:0,55 і 1:0,81. Гестаційна зрілість і фізичний розвиток новонароджених підгрупи А були вірогідно вищими (табл. 6.1). Навантаження факторів ризику також позначалося на гестаційній зрілості й антропометричних показниках новонароджених у підгрупах Б і В.

Таблиця 6.1

Показники гестаційної зрілості та фізичного розвитку новонароджених у підгрупах

Показник	Підгрупа А, n=217	Підгрупа Б, n=85	Підгрупа В, n=45	Підгрупа Г, n=103
Гестаційний вік, тиж (95 % ДІ)	39,06 (38,94–39,17)	38,07 (37,49–38,65) <sup>1</sup>	37,75 (37,07–38,44) <sup>2</sup>	38,24 (37,82–38,66) <sup>3</sup>
Недоношені, ні/так (%)	214/3 (1,38)	67/18 (21,18) <sup>1</sup>	32/13 (28,89) <sup>2</sup>	79/22 (27,85) <sup>3</sup>
ЗВУР, ні/так (%)	147/70 (32,26)	56/29 (34,11)	21/24 (53,33) <sup>2</sup>	59/43 (41,77)
Маса тіла, г (95 % ДІ)	3113 (3055–3172)	2916 (2785–3047) <sup>1</sup>	2615 (2429–2802) <sup>2,4</sup>	2818 (2691–2945) <sup>3,6</sup>
Довжина тіла, см (95 % ДІ)	50,83 (50,52–51,14)	50,23 (49,58–50,88) <sup>1</sup>	48,53 (47,41–49,66) <sup>2,4</sup>	49,34 (48,72–49,97) <sup>3,5</sup>
Обвод голови, см (95 % ДІ)	33,51 (33,33–33,70)	33,15 (32,76–33,54)	31,94 (31,28–31,61) <sup>2,4</sup>	32,77 (32,43–33,12) <sup>3,6</sup>

Примітки:

1. n – кількість спостережень;

2. Відмінності між підгрупами вірогідні ( $p < 0,05$ ): 1 – А і Б; 2 – А і В; 3 – А і Г; 4 – Б і В; 5 – Б і Г; 6 – В і Г.

Частка недоношених, показники маси та довжини тіла, а також обвід голови новонароджених підгрупи Г більше відповідали даним дітей підгрупи Б. Кількість дітей зі ЗВУР найвища у підгрупі В, що відповідає поширеності куріння у жінок цієї підгрупи.

Показники перинатальної трансмісії ВІЛ при кожній схемі АРВ-профілактики розраховували у відсотках. Ефективність профілактичного втручання оцінювали за допомогою обчислення ВШ і його 95 % ДІ у порівнянні показників передачі ВІЛ між підгрупами А, Б або В і підгрупою Г. Зниження рівня перинатальної передачі ВІЛ у підгрупах А, Б і В також порівнювали між собою.

Як видно з табл. 6.2, природний рівень трансмісії дорівнює 30,21 %. Порівняно з природним рівнем трансмісії ВІЛ ефективність демонструє тільки триетапна схема профілактики. Профілактична дія цієї схеми вірогідно перевищує дві останні. У порівнянні між собою двоетапна АРВ-профілактика знижує передачу ВІЛ значніше, ніж одноетапна схема.

Таблиця 6.2

Рівень перинатальної трансмісії ВІЛ при різних схемах  
АРВ-профілактики

Підгрупа	Передача ВІЛ		ВШ між підгрупами А, Б або В і підгрупою Г (95 % ДІ)
	Так/ні	%	
А	33/181	15,42	2,37 (1,34–4,21)*
Б	22/61	26,51	1,20 (0,62–2,31)
В	21/21	50,00	0,43 (0,21–0,91)
Г	29/67	30,21	
ВШ <sup>А-Б</sup> (95 % ДІ)	1,98 (1,07–3,65)*		
ВШ <sup>А-В</sup> (95 % ДІ)	5,49 (2,70–11,15)*		
ВШ <sup>Б-В</sup> (95 % ДІ)	2,77 (1,28–6,03)*		

Примітка. \* – відмінності між підгрупами вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Для оцінки ефекту та вираження результату профілактичного втручання у числовому значенні обчислювалися статистичні показники ЗАР, ЗВР і

КНТВ. Показник ЗАР, що характеризує зменшення ризику трансмісії ВІЛ у результаті профілактичного втручання, для триетапної схеми дорівнює 0,15, для двоетапної схеми – 0,04, для одноетапної схеми – -0,20. Показник ЗВР для триетапної схеми дорівнює 49,5 %, для двоетапної схеми – 12,3 %, для одноетапної схеми – -65,5 %. Ці результати означають, що триетапна профілактика більш корисна, ніж двоетапна, а одноетапна схема не дає користі та не знижує ризику інфікування дитини ВІЛ. Розрахунки показника КНТВ показали, що для запобігання хоча б одному інфікуванню дитини ВІЛ необхідно призначити профілактичне втручання такій кількості жінок: триетапна схема – 6,76, двоетапна схема – 27,01, одноетапна схема – -5,05.

На нашу думку, слід враховувати дані, які викладено у розділах 3 і 5 даного дослідження, про те, що наявність у жінок шкідливих звичок тісно пов'язана з розповсюдженістю у них інфекцій, а у їх дітей недоношеності та ЗВУР – суттєвих факторів ризику перинатальної передачі ВІЛ. Тому доцільно вивчити ефективність схем АРВ-профілактики у підгрупах з урахуванням даних про вживання жінками наркотичних речовин. Розподіл даних на такі підгрупи підтвердив більш значне навантаження факторів перинатального ризику у парах, де мати-СІН, при усіх схемах АРВ-профілактики (табл. 6.3).

Вживання ін'єкційних наркотичних речовин жінками при всіх профілактичних інтервенціях за допомогою АРВ-препаратів асоціювалося з іншими шкідливими звичками, наявністю клінічних проявів ВІЛ-інфекції, ПСШ та інших інфекцій, а також із недоношеністю та ЗВУР у новонароджених. Проте зв'язку між вживанням жінками наркотичних речовин і безводним періодом 4 год і більше, а також між вживанням жінками наркотичних речовин і частотою пологів через природні пологові шляхи при всіх схемах АРВ-профілактики не виявлено.

Таблиця 6.3

Фактори ризику передачі ВІЛ з урахуванням АРВ-профілактики і вживання матір'ю наркотичних речовин

Показник, %	Підгрупа А		Підгрупа Б		Підгрупа В		Підгрупа Г	
	Не-СІН	СІН	Не-СІН	СІН	Не-СІН	СІН	Не-СІН	СІН
n	163	51	42	41	15	30	48	48
Прояви ВІЛ-інфекції	13,27	21,41	13,79	28,58	28,57	42,11	13,79	23,81
Куріння	14,84	97,96	22,73	97,56	46,67	100,0	28,58	98,76
Алкоголізм	1,29	12,77	6,82	39,02	20,00	43,33	11,54	39,58
ПІСШ	14,20	18,75	19,51	24,24	21,43	59,26	16,33	27,50
Вірусний гепатит В	1,24	4,17	0	17,40	7,14	14,81	0	9,76
Вірусний гепатит С	3,75	20,83	2,44	28,57	0	17,86	2,04	30,02
Туберкульоз	3,11	6,25	2,44	15,15	7,14	18,52	4,08	5,54
Бактеріальні інфекції	7,51	6,25	7,32	18,18	7,14	22,22	2,08	12,53
Безводний період 4 год і більше	15,41	16,33	25,41	29,56	31,56	34,98	22,46	23,97
Пологи через природні пологові шляхи	51,53	61,22	70,45	89,74	93,33	96,67	96,23	95,92
Недоношеність	1,84	0	14,29	29,27	33,33	29,63	18,75	27,08
ЗВУР	26,38	52,94	26,83	43,90	33,33	59,26	27,08	58,33

Несприятливий вплив пренатальної експозиції наркотичних речовин позначився і на середніх показниках гестаційного віку новонароджених і маси тіла при різних схемах профілактики. Слід зазначити, що тривалість прийому АРВ-препаратів у підгрупі А, де матері не вживали наркотиків, 3,88 тиж (ДІ 3,62–4,13) статистично не відрізнялась від тривалості профілактики у матерів-СІН – 3,75 тиж (ДІ 3,55–3,95).

Виходячи з цих даних, можна очікувати на різну ефективність однакових схем АРВ-профілактики у підгрупах, що зазнали або не зазнали перинатальної дії наркотичних речовин. Як видно з табл. 6.4, рівень перинатальної трансмісії ВІЛ при вживанні матерями наркотичних речовин вірогідно вищий при всіх схемах АРВ-профілактики.

Таблиця 6.4

Рівень перинатальної трансмісії ВІЛ при різних схемах АРВ-профілактики з урахуванням пренатального впливу вживання матер'ю наркотичних речовин

Підгрупа	Передача ВІЛ				ВІЛ між підгрупами матерів-не СІН і матерів-СІН (95 % ДІ)
	Не СІН		СІН		
	Так/ні	%	Так/ні	%	
А	20/143	12,27	12/39	23,53	2,20 (1,01–4,91)*
Б	7/35	16,67	15/26	36,59	2,88 (1,03–8,09)*
В	4/11	26,67	17/10	62,96	4,68 (1,17–18,69)*
Г	10/38	20,83	19/29	39,58	2,49 (1,01–6,16)*

Примітка. \* – відмінності між підгрупами вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Статистичний аналіз зменшення ризику трансмісії ВІЛ у результаті профілактичного втручання продемонстрував, що у жінок-СІН триетапна схема найбільш ефективна (табл. 6.5). Двоетапна схема профілактики хоча і знижує ризик трансмісії ВІЛ у жінок-СІН, але у жінок-не СІН вона більш ефективна. триетапна схема майже вдвічі знижує передачу ВІЛ дитині порівняно з відповідною дією у жінок-СІН; двоетапна схема не знижує ризик трансмісії ВІЛ у жінок-СІН. Цей факт може пояснюватися тим, що значне

навантаження пренатальних факторів ризику у жінок-СІН сприяло антенатальному інфікуванню плодів (у останні тижні внутрішньоутробного розвитку). Триетапна схема запобігала пізній внутрішньоутробній трансмісії у підгрупі А, інтранатальна профілактика (двоетапна схема) у цьому разі не діяла. Одноетапна схема профілактики не має користі й не знижує ризику інфікування дитини ВІЛ незалежно від наркотичної експозиції.

Таблиця 6.5

**Статистична оцінка результатів АРВ-профілактики з урахуванням пренатального впливу вживання наркотичних речовин**

Показник	Підгрупа А		Підгрупа Б		Підгрупа В	
	Не СІН	СІН	Не СІН	СІН	Не СІН	СІН
ЗАР	0,09	0,16	0,04	0,03	-0,28	-0,23
ЗВР (%)	41,1	40,6	20,0	7,6	-28,0	-59,1
КНТВ	11,68	6,23	24,0	33,36	-17,14	-4,28

Таким чином, виявлено, що найбільш ефективно знижує ризик передачі ВІЛ дитині триетапна схема АРВ-профілактики. Ефективність двоетапної схеми значно нижча, ніж триетапної схеми. У жінок-СІН найбільш корисна триетапна схема; двоетапна схема в них діє недостатньо ефективно; одноетапна профілактика – не ефективна.

## 6.2. Безпека АРВ-профілактики

Оцінка безпеки перинатальної АРВ-профілактики вивчалася у неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих матерів. Аналіз впливу перинатальної експозиції лікарських препаратів на здоров'я неінфікованих дітей включав вивчення росту і розвитку дітей, їх захворюваності, наявність у них проявів найбільш поширених побічних ефектів ZDV і NVP за допомогою оцінки клінічних проявів, результатів загальноклінічних й спеціальних лабораторних досліджень.



Враховуючи, що діти у підгрупі А найбільше зазнали перинатальної експозиції ZDV, у неінфікованих немовлят цієї підгрупи вивчали наслідки дії цього препарату (з урахуванням впливу наркотичних речовин) порівняно з дітьми підгрупи Г (з урахуванням впливу наркотичних речовин). Токсичні ефекти NVP оцінювали в неінфікованих дітей підгрупи Б також з урахуванням впливу наркотичних речовин порівняно з дітьми підгрупи Г (з урахуванням впливу наркотичних речовин). Найближчі наслідки побічної дії АРВ-препаратів оцінювали у новонароджених, віддалені – у дітей першого року життя.

Враховуючи, що тривалість пренатального прийому ZDV ВІЛ-інфікованими жінками в усіх випадках обмежувалася третім триместром вагітності, ми не оцінювати тератогенної дії препарату. Середній гестаційний вік новонароджених дорівнював у підгрупах: 1.1А – 39,16 тиж (95 % ДІ 39,01–39,30), 1.2А – 37,76 тиж (95 % ДІ 37,03–38,48), 1.1Г – 38,56 тиж (95 % ДІ 38,14–39,98), 1.2Г – 37,88 тиж (95 % ДІ 37,21–38,56). Найбільшу гестаційну зрілість виявлено у підгрупі 1.1А, гестаційний вік у дітей матерів-СІН був вірогідно нижче. Цей факт, ймовірно, можна розцінити як позитивний вплив АРВ-профілактики і несприятливу дію експозиції наркотичних речовин на тривалість вагітності.

Ця ж тенденція простежується і у фізичному розвитку новонароджених у підгрупах (табл. 6.6), тобто пренатальна експозиція ZDV не призводила до затримки внутрішньоутробного розвитку плодів, а навпаки, внаслідок поліпшення стану здоров'я ВІЛ-інфікованих вагітних сприяла їх розвитку. За методом Спірмена виявлено позитивний зв'язок між прийомом ZDV і масою тіла новонародженого ( $\rho=0,28$ ). Аналіз віддалених наслідків пренатальної експозиції ZDV за допомогою оцінки фізичного розвитку дітей на першому році життя продемонстрував вірогідно вищі антропометричні показники у дітей підгрупи 1.1А порівняно з іншими підгрупами. Фізичний розвиток дітей у підгрупах 1.2Г і 1.2А найнижчий, відмінностей між ними не виявлено ( $p>0,05$ ).

Таблиця 6.6

Показники стану здоров'я неінфікованих дітей з урахуванням пренатальної дії ZDV і наркотичних речовин

Показник (95 % ДІ)	Підгрупа 1.1А	Підгрупа 1.2А	Підгрупа 1.1Г	Підгрупа 1.2Г
Маса тіла при народженні, г	3211 (3147–3275) <sup>3</sup>	2692 (2530–2854) <sup>2</sup>	3047 (2906–3189) <sup>1</sup>	2618 (2440–2796)
Довжина при народженні, см	51,22 (50,87–51,57) <sup>3</sup>	48,62 (47,71–49,53) <sup>2</sup>	50,73 (50,11–51,36) <sup>1</sup>	48,29 (47,26–49,39)
Маса тіла у віці 6 міс, г	7972 (7813–8132) <sup>3</sup>	6472 (5959–6984) <sup>2</sup>	7378 (6973–7782) <sup>1</sup>	6119 (5506–6732)
Довжина тіла у віці 6 міс, см	66,80 (66,34–67,25) <sup>3</sup>	62,30 (60,37–69,84) <sup>2</sup>	65,52 (64,02–67,02) <sup>1</sup>	61,79 (59,90–63,68)
Маса тіла у віці 12 міс, г	10334 (10123–10544) <sup>3</sup>	8653 (8040–9266) <sup>2</sup>	9651 (9225–10077) <sup>1</sup>	8309 (7561–9058)
Довжина у віці 12 міс, см	75,54 (75,50–76,09) <sup>3</sup>	71,47 (69,77–73,17) <sup>2</sup>	73,74 (72,39–75,09) <sup>1</sup>	70,08 (67,61–72,56)
Кількість епізодів гострих інфекцій на рік	1,07 (0,82–1,32) <sup>3</sup>	3,04 (2,35–3,72) <sup>2</sup>	1,44 (1,09–1,50) <sup>1</sup>	3,32 (2,62–4,01)
Кількість госпіталізацій на рік	0,35 (0,23–0,48) <sup>3</sup>	1,49 (1,10–1,88) <sup>2</sup>	0,82 (0,54–1,09) <sup>1</sup>	1,76 (1,32–2,19)

Примітка. Відмінності між підгрупами вірогідні ( $p < 0,05$ ): <sup>1</sup> – 1.1А і 1.1Г; <sup>2</sup> – 1.2А і 1.1Г; <sup>3</sup> – 1.1А і 1.2Г.

За методом Спірмена виявлено позитивний зв'язок між прийомом ZDV і масою тіла у 6 і 12 міс, довжиною тіла у 6 і 12 міс (від  $\rho=0,35$  до  $\rho=0,39$ ). Частота захворюваності на гострі інфекції та їх тяжкість у підгрупі 1.1.A також були нижчими, а у підгрупах 1.2A і 1.2Г найвищими. Вивчення статистичного зв'язку між пренатальною експозицією ZDV і спектром захворювань у дітей на першому році життя продемонструвало помірної сили негативну асоціацію між даною схемою АРВ-профілактики і анемією ( $\tau= -0,26$ ), між даною схемою АРВ-профілактики і гіпотрофією ( $\tau= -0,37$ ), між даною схемою АРВ-профілактики і atopічним дерматитом ( $\tau= -0,26$ ), між даною схемою АРВ-профілактики і бронхітом ( $\tau= -0,25$ ).

Для оцінки найближчих наслідків негативного впливу пренатальної експозиції ZDV на функцію кісткового мозку у новонароджених у першу добу життя вивчали показники загального аналізу крові. Пригнічення функції кісткового мозку у вигляді анемії, лімфопенії, нейтрофільної гранулоцитопенії або тромбоцитопенії у неінфікованих новонароджених, які зазнали пренатальної дії ZDV, не виявлено. Окрім рівня гематокриту, який був вірогідно вищим у дітей матерів-СІН, статистично значущих відмінностей між підгрупами порівняння не виявлено (табл. 6.7). За методом Спірмена не зареєстровано статистично значущого зв'язку між пренатальною експозицією ZDV і показниками загального аналізу крові у першу добу життя. Сімдесят новонароджених підгрупи А у ранньому неонатальному періоді протягом 7 днів отримували сироп ZDV: у підгрупі 1.1 – 58 (35,9 %) і у підгрупі 1.2 – 12 (23,5 %) дітей. Токсичні ефекти у вигляді блювання, порушення сну, збудження у новонароджених не відзначалися. Динаміка втрати і відновлення маси відповідала нормальним параметрам або стану дитини. Для оцінки постнатальної дії ZDV у новонароджених на 5-ту–7-му добу життя вивчали показники загального аналізу крові. У не інфікованих ВІЛ дітей вірогідних відмінностей середнього рівня гемоглобіну, кількості еритроцитів, лейкоцитів, тромбоцитів між підгрупами порівняння у цьому віці не виявлено.

Таблиця 6.7

Показники загального аналізу крові у не інфікованих ВІЛ новонароджених у першу добу життя з урахуванням пренатальної дії ZDV і наркотичних речовин

Показник (95 % ДІ)	Підгрупа 1.1А	Підгрупа 1.2А	Підгрупа 1.1Г	Підгрупа 1.2Г
Гематокрит	0,57 (0,55–0,58) <sup>1</sup>	0,61 (0,58–0,75) <sup>2</sup>	0,57 (0,55–0,60)	0,61 (0,59–0,78)
Гемоглобін, г/л	190,9 (185,6–196,3)	203,2 (192,0–214,5)	193,9 (184,8–203,0)	202,5 (190,5–214,9)
Еритроцити · 10 <sup>12</sup> /л	5,56 (5,41–5,71)	5,86 (5,62–6,12)	5,67 (5,40–5,95)	5,84 (5,61–6,07)
Лейкоцити · 10 <sup>9</sup> /л	12,54 (11,70–13,39)	13,02 (11,40–14,65)	13,35 (12,24–14,46)	12,2 (11,1–13,2)
Нейтрофільні гранулоцити · 10 <sup>9</sup> /л	6,78 (6,21–7,57)	6,57 (5,48–7,75)	7,14 (5,96–8,43)	6,88 (5,93–7,85)
Лімфоцити · 10 <sup>9</sup> /л	3,98 (3,54–4,43)	3,58 (3,28–3,89)	3,68 (3,55–4,84)	3,49 (2,78–4,10)

Примітка. Відмінності між підгрупами вірогідні ( $p < 0,05$ ): <sup>1</sup> – 1.1А і 1.2Г; <sup>2</sup> – 1.2А і 1.1Г.

У віці 5–7 днів за методом Спірмена виявлено помірний негативний зв'язок між прийомом дитиною препарату та рівнем лейкоцитів ( $\rho=0,29$ ).

Для вивчення віддалених наслідків перинатальної дії ZDV на функцію кісткового мозку оцінювали показники загального аналізу крові у не інфікованих ВІЛ дітей першого року життя. У переважної більшості немовлят взяття крові здійснювалося у віці 3–6 міс. Аналіз за методом Спірмена взаємозв'язку між пренатальним прийомом препарату та рівнями еритроцитів, гемоглобіну, лейкоцитів і нейтрофільних гранулоцитів виявив вірогідну помірної сили негативну асоціацію між перинатальною експозицією ZDV й абсолютним вмістом гранулоцитів ( $\rho= -0,29$ ), між перинатальною експозицією ZDV і рівнем ШОЕ ( $\rho= -0,26$ ) у крові дітей першого півріччя.

Як видно з табл. 6.8, у дітей підгрупи 1.1А у порівнянні з дітьми у підгрупі 1.1Г є вірогідне зниження рівнів гранулоцитів, лімфоцитів і тромбоцитів. Ці відмінності, ймовірно, можуть бути проявами пригнічення функції кісткового мозку. Якщо пренатальна експозиція ZDV призводить до таких токсичних ефектів, ми маємо право їх очікувати й у дітей матерів-СІН. Проте подібні зміни у дітей підгрупи 1.2А відсутні. Відмінності між підгрупами 1.2Г і 1.2А більш типові для дітей матерів-СІН. Тому, ймовірно, відмінності, які виявлено у дітей підгрупи 1.1А, зумовлені більш низькою захворюваністю та відсутністю запальних змін, а не токсичною дією препарату.

Таким чином, проведений аналіз найближчих і віддалених побічних ефектів перинтальної експозиції ZDV не виявив токсичного впливу препарату на функцію кісткового мозку дітей. Покращання стану здоров'я вагітних жінок унаслідок прийому АРВ-препаратів позитивно позначається на гестаційній зрілості й антропометричних показниках новонароджених, фізичному розвитку та захворюваності дітей першого року життя, зменшує кількість випадків госпіталізації.

Таблиця 6.8

Показники загального аналізу крові у не інфікованих ВІЛ дітей першого року життя з урахуванням пренатальної дії ZDV і наркотичних речовин

Показник (95 % ДІ)	Підгрупа 1.1А	Підгрупа 1.2А	Підгрупа 1.1Г	Підгрупа 1.2Г
Еритроцити · 10 <sup>12</sup> /л	3,83 (3,65–4,01)	3,81 (3,52–4,10)	3,83 (3,60–4,07)	3,78 (3,51–4,05)
Гемоглобін, г/л	108,5 (104,0–112,9) <sup>3</sup>	99,90 (95,89–103,9) <sup>2</sup>	106,2 (101,2–111,2)	96,77 (92,56–101,0)
Лейкоцити · 10 <sup>9</sup> /л	8,19 (7,51–8,87) <sup>3</sup>	9,75 (8,76–10,70)	9,05 (7,51–10,60)	9,67 (8,44–10,90)
Нейтрофільні гранулоцити · 10 <sup>9</sup> /л	2,58 (2,17–2,98) <sup>3</sup>	3,58 (3,12–4,04)	3,76 (2,73–4,79) <sup>1</sup>	3,71 (3,03–4,39)
Лімфоцити · 10 <sup>9</sup> /л	4,77 (4,27–5,28)	5,57(4,71–6,42)	5,40 (4,97–5,83) <sup>1</sup>	5,24 (4,42–6,06)
Моноцити · 10 <sup>9</sup> /л	0,63 (0,54–0,71)	0,66 (0,56–0,76)	0,66 (0,52–0,79)	0,66 (0,51–0,81)
Тромбоцити · 10 <sup>9</sup> /л	285,4 (258,8–311,9) <sup>3</sup>	359,9 (299,7–419,3)	383,4 (295,7–471,2) <sup>1</sup>	328,9 (298,6–369,4)

Примітка. Відмінності між підгрупами вірогідні (p<0,05): <sup>1</sup> – 1.1А і 1.1Г, <sup>2</sup> – 1.2А і 1.1Г; <sup>3</sup> – 1.1А і 1.2Г.

Враховуючи, що побічним ефектом прийому ZDV може бути розвиток мітохондріальної токсичності, проведено оцінку клінічних проявів і аналіз причин смерті у дітей з пренатальною експозицією препарату з точки зору можливості результату такої побічної дії. Виходячи з даних про більш поширені порушення, також вивчено зміни лабораторних показників.

Згідно з рекомендацією Робочої групи з аналізу безпеки ліків у перинатальному періоді, випадки смерті дитини, у тому числі від синдрому раптової смерті, слід розглядати з точки зору можливості результату мітохондріальної токсичності ZDV [331]. Тому проведено аналіз схем АРВ-профілактики у померлих дітей. Цей препарат застосовували пренатально у 12,96 % і постнатально – у 8,33 % випадків, коли зареєстровано смерть дитини ротягом перших 18 міс життя. Крім того, 35,19 % матерів у пологах і 56,6 % новонароджених отримували NVP.

Із двох випадків синдрому раптової смерті в одному мати приймала ZDV протягом 6 тиж, новонароджений препарат не отримував. У 18-річній мешканки Одеської області ВІЛ-інфекцію у стадії безсимптомного носійства виявлено під час вагітності. Жінка не мала шкідливих звичок. Перебіг вагітності ускладнився гестаційним пієлонефритом й анемією. Хлопчик народився доношеним (39–40 тиж гестації ) за допомогою планової операції кесаревого розтину з масою тіла 3520 г, довжиною тіла 53 см, обводом голови 34 см, без ознак асфіксії. Штучне вигодовування адаптованою молочною сумішшю проводилося з народження. У пологовому будинку в загальному аналізі крові у першу добу життя виявлено анемію: гемоглобін – 138 г/л, еритроцити –  $3,89 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , лейкоцити –  $12,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , еозинофіли – 1 %, паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити – 3 %, сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити – 68 %, абсолютна кількість нейтрофільних гранулоцитів –  $8,64 \cdot 10^9/\text{л}$ , лімфоцитів – 20 %, абсолютна кількість лімфоцитів –  $2,4 \cdot 10^9/\text{л}$ , моноцити – 8 %. Дитину з матір'ю було виписано з пологового будинку на сьому добу життя. Вдома хлопчик не хворів. Методом ПЛР дитину не обстежували. Смерть настала раптово на 24-ту добу життя.

Патологоанатомічний висновок – симптом раптової смерті. З деякою часткою ймовірності цей випадок можна пов'язати із токсичною дією ZDV, але це не доведено за допомогою лабораторних показників.

Згідно з даними експертів, енцефалопатія, судоми, затримка неврологічного розвитку та зміни тону м'язів можуть бути проявами мітохондріальної токсичності [201], тому нами було проведено оцінку нервово-психічного розвитку дітей у підгрупі, які зазнали перинатальної дії ZDV порівняно з дітьми без відповідної АРВ-профілактики. Аналіз статистичного зв'язку за методом Кендала виявив негативну асоціацію між прийомом жінкою препарату і частотою перинатального ураження ЦНС у дитини ( $\tau = -0,29$ ). Не виявлено статистичного зв'язку між пренатальною дією ZDV і судомами у підгрупах 1.1А і 1.2А. Серед дітей з пренатальною експозицією ZDV прояви перинатального ураження ЦНС у вигляді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії та порушень тону м'язів траплялися вірогідно рідше, ніж у підгрупі Г: у підгрупі А – 36,45 %, у підгрупі Г – 63,55 %. Вивчення термінів появи моторних і психічних навичок продемонструвало найкращі показники у дітей підгрупи 1.1.А у порівнянні з дітьми інших підгруп. Діти з пренатальною експозицією наркотичних речовин, незалежно від експозиції ZDV, мали найгірші показники. З цього виходить, що токсичної дії препарату на ЦНС не виявлено.

Порушення функції печінки може бути результатом мітохондріальної дисфункції унаслідок побічної дії ZDV. Симптоматичне збільшення розмірів печінки виявлено у 28,02 % немовлят, які зазнали перинатальної дії препарату, і у 54,17 % без його експозиції. Цей факт підтверджується наявністю помірної сили негативної асоціації між вказаними ознаками ( $\tau = -0,27$ ). Прояви гепатиту зареєстровано у 2,76 % дітей підгрупи А і у 12,57 % – у підгрупи Г. За методом Спірмена у підгрупі А виявлено негативний зв'язок між експозицією ZDV і рівнем лужної фосфатази ( $\tau = -0,27$ ). У підгрупах 1.1А і 1.1Г середні рівні біохімічних показників (n від 19 до 29) відповідно були: АЛАТ – 0,42 мкмоль/(год·мл) (95 % ДІ 0,22–



0,62) і 0,63 мкмоль/(год·мл) (95 % ДІ 0,42–0,81), АсАТ – 0,37 мкмоль/(год·мл) (95 % ДІ 0,29–0,44) і 0,61 мкмоль/(год·мл) (95 % ДІ 0,41–0,81), тимолової проби – 6,30 S-N (95 % ДІ 4,37–8,24) і 4,18 S-N (95 % ДІ 2,17–6,19), лужної фосфатази – 290,1 нмоль/(с·л) (95 % ДІ 235,0–345,3) і 517,2 нмоль/(с·л) (95 % ДІ 388,1–646,1), ЛДГ – 739,09 нмоль/(с·л) (95 % ДІ 654,9–823,29) і 669,0 нмоль/(с·л) (95 % ДІ 548,5–794,5. Отже усі показники, за винятком тимолової проби, у підгрупі 1.1А були нижчими, ніж у підгрупі 1.1Г.

Наявність лактат-ацидозу – один із токсичних проявів ZDV. Тому ми вивчали рівень молочної кислоти у дітей з перинатальною експозицією препарату і без такої дії у ранньому неонатальному періоді (n = 23 і 15 відповідно) і у віці 3–6 міс (n = 20 і 14 відповідно). Середні показники рівню молочної кислоти у сироватці крові дітей у підгрупах А і Г вірогідно відрізнялися. У період новонародженості рівень молочної кислоти сягав у підгрупі 1.1А – 2,59 ммоль/л (95 % ДІ 2,36–2,82) і у підгрупі 1.1Г – 1,79 ммоль/л (95 % ДІ 1,56–2,03); а у віці 3–6 міс – дорівнював у підгрупі 1.1А 2,28 ммоль/л (95 % ДІ 2,07–2,49) і у підгрупі 1.1Г – 1,61 ммоль/л (95 % ДІ 1,46–1,76).

Проведений аналіз виявив, що перинатальна експозиція ZDV позначається на рівні молочної кислоти у крові дітей першого року життя. Крім того, не можна виключити, що мітохондріальна токсичність препарату призвела до синдрому раптової смерті у дитини, народженої після 6-тижневої експозиції ZDV, але й цей факт не підтверджено лабораторно.

У когорті дослідження 259 (53,29 %) жінок і 320 (65,84 %) немовлят отримали NVP. Клінічні прояви побічної дії препарату у новонароджених у вигляді висипу на шкірі було зареєстровано в одному (0,31 %) випадку. Дрібні червоні папульозні висипання на шкірі кінцівок і тулуба з'явилися через 3 год після прийому сиропу NVP і зникли без лікування через 3 доби. Порушення функції печінки може бути результатом побічної дії NVP. Симптоматичне збільшення розмірів печінки було виявлено у 51,02 %

немовлят, які зазнали дії препарату, і у 54,17 % – без його експозиції ( $p>0,05$ ). Прояви гепатиту зареєстровано у 8,96 % дітей підгрупи Б і у 12,57 % – підгрупи Г, виникнення якого було зумовлено перинатальним інфікуванням. За методом Спірмена виявлено позитивний зв'язок між експозицією NVP і рівнем тимолової проби ( $\rho=0,31$ ) у підгрупі Б. У підгрупах 1.1Б і 1.1Г середні рівні показників ( $n$  від 17 до 28) відповідно були: АлАТ – 0,46 мкмоль/(год·мл) (95 % ДІ 0,31–0,61) і 0,63 мкмоль/(год·мл) (95 % ДІ 0,42–0,81), АсАТ – 0,45 мкмоль/(год·мл) (95 % ДІ 0,33–0,58) і 0,61 мкмоль/(год·мл) (95 % ДІ 0,41–0,81), тимолової проби – 4,00 S-Н (95 % ДІ 2,64–5,37) і 4,18 S-Н (95 % ДІ 2,17–6,19), лужної фосфатази – 316,2 нмоль/(с·л) (95 % ДІ 264,9–367,5) і 517,2 нмоль/(с·л) (95 % ДІ 388,1–646,1), ЛДГ – 630,4 нмоль/(с·л) (95 % ДІ 560,2–700,6) і 669,0 нмоль/(с·л) (95 % ДІ 548,5–794,5). З цього виходить, що рівні усіх показників, за винятком лужної фосфатази, у підгрупах 1.1Б і 1.1 Г між собою вірогідно не відрізняються, тобто лабораторних проявів токсичної дії NVP у дітей не виявлено.

Токсична дія препаратів може позначитися на процесах пероксидації ліпідів. У неінфікованих дітей, які зазнали (підгрупа 1.1 А,  $n=18$ ) і не зазнали (підгрупа 1.1 Г,  $n=17$ ) пренатальної та постнатальної дії АРВ-препаратів, у ранньому неонатальному періоді та у віці 3–6 міс вивчали рівень МДА у крові. У підгрупах 1.1А і 1.1Г середні рівні МДА відповідно були: у період новонародженості – 2,94 мкмоль/л (95 % ДІ 2,51–3,47) і 2,71 мкмоль/л (95 % ДІ 2,30–3,21), у віці 3–6 міс – 2,63 мкмоль/л (95 % ДІ 2,32–2,94) і 2,89 мкмоль/л (95 % ДІ 2,47–3,16). З цього виходить, що рівні МДА у новонароджених і дітей першого півріччя у підгрупах 1.1Б і 1.1 Г між собою вірогідно не відрізняються. Активації процесів перекисного окиснення ліпідів унаслідок токсичної дії АРВ-препаратів у перинатальному періоді не виявлено.

Таким чином, токсичні ефекти у результаті перинатальної експозиції препаратів АРВ-профілактики у дітей ВІЛ-інфікованих жінок виражені не

значно, тяжкі прояви відбуваються рідко. Проте у разі підвищення інтенсивності профілактичної інтервенції у майбутньому (застосування для профілактики комбінованої тривалої АРВ-терапії вагітних, високоактивна АРВ-терапія за клінічними показаннями до і під час вагітності) випадки токсичних ефектів більш можливі. У дітей, які зазнали перинатальної дії АРВ-препаратів, протягом першого року життя доцільно здійснювати моніторинг побічних ефектів.

### 6.3. Ефективність і безпека розродження за допомогою планової операції кесаревого розтину

У когорті дослідження за допомогою планової операції кесаревого розтину народжено 27,0 % дітей ВІЛ-інфікованих жінок. У підгрупі *a* – діти народжені за допомогою планової операції кесаревого розтину – середній вік матерів становив 25,75 року (95 % ДІ 24,89–26,61). ВІЛ-статус матері було визначено до вагітності у 23,14 %, під час вагітності – у 76,86 %. Прояви ВІЛ-інфекції діагностовано у 21,04 % матерів. Вживали наркотичні речовини 21,67 %, курили – 31,02 %, зловживали алкоголем – 3,48 % жінок. У 15,70 % вагітних діагностовано ПСШ, у 2,48 % – вірусний гепатит В, у 9,09 % – вірусний гепатит С, у 2,47 % – туберкульоз, у 4,17 % – бактеріальні інфекції. Під час вагітності виявлено анемію у 47,1 %, пізній гестоз – у 20,66 %.

У підгрупі *б* – діти народжені через природні пологові шляхи – середній вік матерів сягав 26,33 року (95 % ДІ 25,69–26,96). ВІЛ-статус матері було визначено до вагітності у 13,97 %, під час вагітності – у 54,28 %, у пологах – 31,74 %. Прояви ВІЛ-інфекції діагностовано у 17,98 % матерів. Вживали наркотичні речовини 44,23 %, курили – 58,88 %, зловживали алкоголем – 21,88 % жінок. У 22,79 % вагітних виявлено ПСШ, у 5,41 % – вірусний гепатит В, у 11,53 % – вірусний гепатит С, у 7,17 % – туберкульоз, у 10,96 % – бактеріальні інфекції. Під час вагітності діагностовано анемію у 47,44 %, гестоз – у 20,66 %.

пізній гестоз – у 9,59 %. Безводний період протягом 4 год і більше зареєстровано у 29,15 % жінок.

Порівняння пренатальних факторів ризику виявило більше навантаження шкідливих звичок, захворювань у матерів і патологічних станів під час вагітності у підгрупі б. Ця особливість позначилася у відмінностях гестаційної зрілості й антропометричних показників між новонародженими у підгрупах а і б (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

Показники гестаційної зрілості та фізичного розвитку новонароджених у підгрупах а і б

Показник	Підгрупа а, n=121	Підгрупа б, n=328
Гестаційний вік, тиж (95 % ДІ)	38,91 (38,75–39,07)	38,42 (38,19–38,65)*
Недоношені, ні/так (%)	119/2 (1,65)	266/52 (16,35)*
ЗВУР, ні/так (%)	84/37 (30,58)	197/131 (40,03)
Маса тіла, г (95 % ДІ)	3161 (3082–3239)	2884 (2820–2949) *
Довжина тіла, см (95 % ДІ)	50,87 (50,43–51,31)	49,88 (49,55–50,21) *
Обвід голови, см (95% ДІ)	33,65 (33,39–33,90)	32,96 (32,76–33,14)

Примітки:

1. \* – відмінності між підгрупами а і б вірогідні ( $p < 0,05$ );
2. n – кількість спостережень.

Цілком закономірно, що в підгрупі б більше недоношених дітей, тому що планове розродження здійснюють на 38-му тижні гестації.

Планове розродження за допомогою операції кесаревого розтину знижує передачу ВІЛ: рівень трансмісії у підгрупі а дорівнював 14,05 % (підгрупи 2а/1а – 17/104), у підгрупі б він був вірогідно вищим – 29,34 % (підгрупи 2б/1б – 98/230),  $ВШ^{a-b} = 2,61$  (95 % ДІ 1,32–4,58).

Розподіл когорти дослідження на підгрупи в залежності від варіанта пологів і типу АРВ-профілактики продемонстрував, що у підгрупі а отримали триетапну АРВ-профілактику значно більше пар мати–дитина, ніж у підгрупі б (рис. 6.2).

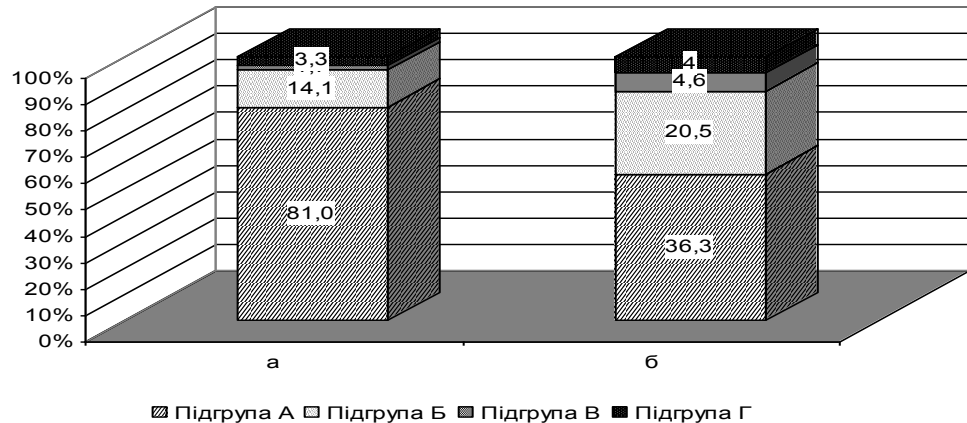


Рис. 6.2. Розподіл пар мати – дитина за схемами АРВ-профілактики у підгрупах *а* і *б*

У підгрупі *а* середня тривалість прийому ZDV вагітними жінками дорівнювала 3,91 тиж (95 % ДІ 3,54–4,27). У пологах 85,94 % жінок приймали NVP. Новонародженим цієї підгрупи було призначено сироп ZDV на 7 днів у 38,84 % випадків і сироп NVP – у 88,42 %.

У підгрупі *б* середня тривалість прийому ZDV вагітними жінками була вірогідно меншою і дорівнювала 3,63 тиж (95 % ДІ 3,42–3,83). У пологах 46,04 % жінок приймали NVP. Новонародженим цієї підгрупи було призначено сироп ZDV на 7 днів у 14,94 % випадків і сироп NVP – у 61,89 %.

Порівняння рівню перинатальної трансмісії ВІЛ у підгрупах *а* і *б* з урахуванням схеми АРВ-профілактики продемонструвало вірогідне зниження передачі вірусу при поєднанні триетапної схеми і розродження за допомогою планової операції кесаревого розтину (табл. 6.10). У підгрупах Б, В і Г статистично значущих відмінностей не виявлено, що, ймовірно, пояснюється обмеженістю вибірки. Рівень трансмісії у дітей, які не зазнали триетапної профілактики (Б, В і Г) у підгрупі *а* сягав 26,09 % (так/ні – 6/17), а у підгрупі *б* становив 35,41 % (так/ні – 74/135), але ці відмінності невірогідні, ВШ = 1,55 (95 % ДІ 0,59–4,11), ймовірно, у зв'язку з обмеженням вибірки.

Показник ЗАР, що у даному випадку характеризує зменшення ризику трансмісії ВІЛ у результаті розродження за допомогою планової операції кесаревого розтину, дорівнює 0,16; ЗВР у результаті цього профілактичного

втручання сягає 60,0 %. Розрахунки показника КНТВ показали, що у цьому разі для запобігання хоча б одному інфікуванню дитини ВІЛ необхідно провести планове розродження шляхом операції кесаревого розтину 6,32 ВІЛ-інфікованих жінок. Таким чином, доведено ефективність профілактичної дії планового розродження ВІЛ-інфікованих жінок за допомогою операції кесаревого розтину.

Таблиця 6.10

Рівень перинатальної трансмісії ВІЛ при різних варіантах пологів з урахуванням схеми АРВ-профілактики

Під-група	Підгрупа <i>a</i>		Підгрупа <i>б</i>		ВШ (95 % ДІ)	ЗАР	ЗВР %	КНТВ
	Передача ВІЛ							
	Так/ні	%	Так/ні	%				
А	11/87	11,2	24/95	20,2	2,16 (1,02–4,63)*	0,09	44,4	11,18
Б	5/12	29,4	18/50	26,5	1,16 (0,35–3,74)	- 0,03	- 11,1	-34,0
В	0/2	0	23/19	63,0	-			
Г	1/3	25,0	33/66	33,3	-			

Примітка. \* – відмінності між підгрупами вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Для оцінки найближчих наслідків негативного впливу розродження за допомогою операції кесаревого розтину у неінфікованих новонароджених (група 1) у ранньому неонатальному періоді вивчали можливі порушення адаптації у підгрупах *a* і *б*. Середня оцінка за шкалою Апгар у підгрупі 1*a* сягала 8,03 бала (95 % ДІ 7,88–8,19), а у підгрупі 1*б* статистично не відрізнялася і дорівнювала 8,15 бала (95 % ДІ 8,02–8,28). Оцінку 6–7 балів за шкалою Апгар було зареєстровано у 15,24 % новонароджених підгрупи 1*a* і у 14,78 % дітей підгрупи 1*б* ( $p < 0,05$ ).

Оцінка показників загального аналізу крові у першу добу життя в неінфікованих новонароджених з урахуванням типу пологів виявила

статистично значуще зниження рівнів еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту (табл. 6.11).

Таблиця 6.11

Показники загального аналізу крові в не інфікованих ВІЛ новонароджених у першу добу життя залежно від виду пологів

Показник (95 % ДІ)	Підгрупа 1а, n=80	Підгрупа 1б, n=85
Еритроцити · 10 <sup>12</sup> /л	5,51 (5,35–5,67)	5,79 (5,64–5,95)*
Гематокрит	0,561 (0,543–0,578)	0,593 (0,576–0,609)*
Гемоглобін, г/л	188,1 (182,6–193,7)	199,4 (193,7–205,0)*
Лейкоцити · 10 <sup>9</sup> /л	12,18 (11,41–12,95)	13,12 (12,28–13,95)*
Еозинофіли, %	1,70 (1,33–2,07)	1,94 (1,55–2,33)
Паличкоядерні гранулоцити, %	5,48 (4,63–6,39)	5,93 (5,09–6,77)
Сегментоядерні гранулоцити, %	54,95 (53,10–56,80)	55,69 (53,52–57,85)
Лімфоцити, %	29,17 (27,43–30,90)	27,78 (25,60–25,97)
Моноцити, %	8,33 (7,30–9,36)	8,66 (7,85–9,47)

Примітки:

1. \* – відмінності між підгрупами 1а і 1б вірогідні (p<0,05);
2. n – кількість спостережень.

Такі відмінності, ймовірно, є результатом зменшення об'єму циркулюючої крові внаслідок фетоплацентарної гемотрансфузії при розродженні за допомогою гемостатичного варіанта операції кесаревого розтину. Проте зниження рівня лейкоцитів не може бути пов'язане з крововтратою.

Оцінка показників загального аналізу крові на 5-ту–7-му добу життя у неінфікованих новонароджених з урахуванням типу пологів виявила збереження статистично значущого зниження рівнів гемоглобіну, гематокриту у підгрупі а, що, ймовірно, підтверджує зменшення об'єму циркулюючої крові у наслідок фето-плацентарної трансфузії при операції

кесаревого розтину (табл. 6.12). Пояснити зменшення означених показників іншими механізмами, окрім зменшення об'єму циркулюючої крові, не можливо.

Таблиця 6.12

Показники загального аналізу крові в не інфікованих ВІЛ новонароджених на 5-ту–7-му добу життя залежно від виду пологів

Показник (95 % ДІ)	Підгрупа 1а, n=32	Підгрупа 1б, n=27
Еритроцити · 10 <sup>12</sup> /л	5,21 (4,99–5,41)	5,43 (5,17–5,70)
Гематокрит	0,520 (0,513–0,538)	0,562 (0,532–0,593)*
Гемоглобін, г/л	175,4 (168,9–181,9)	187,8 (178,1–197,5)*
Лейкоцити · 10 <sup>9</sup> /л	9,55 (8,58–10,53)	10,11 (8,92–11,29)
Еозинофіли, %	2,63 (1,90–3,35)	2,07 (1,36–2,79)
Паличкоядерні гранулоцити, %	3,75 (3,02–4,48)	5,37 (3,33–7,42)
Сегментоядерні гранулоцити, %	46,31 (42,03–50,59)	46,04 (41,03–51,04)
Лімфоцити, %	37,81 (33,82–41,81)	38,07 (32,81–43,34)
Моноцити, %	9,19 (8,11–10,27)	8,58 (6,91–10,24)

Примітки:

1. \* – відмінності між підгрупами 1а і 1б вірогідні ( $p < 0,05$ );
2. n – кількість спостережень.

Для вивчення віддалених наслідків ймовірної крововтрати у дітей, народжених за допомогою операції планового кесаревого розтину, проведено зіставлення показників загального аналізу крові у віці 3–6 міс (табл. 6.13).

Оцінка показників загального аналізу крові у віці 3–6 міс виявила такі статистично значущі відмінності: у підгрупі 1а зареєстровано зниження рівня гемоглобіну при однаковому з підгрупою 1б рівні еритроцитів і відсутності запальних проявів. Цей факт може пояснюватися зниженням рівню заліза у сироватці крові у наслідок втрати об'єму циркулюючої крові при фето-



плацентарній трансфузії. Тому ми проаналізували вміст заліза у сироватці крові неінфікованих дітей першого півріччя життя залежно від виду пологів.

Таблиця 6.13

Показники загального аналізу крові у не інфікованих ВІЛ дітей  
у віці 3-6 міс залежно від виду пологів

Показник (95 % ДІ)	Підгрупа 1а, n=37	Підгрупа 1б, n=82
Еритроцити · 10 <sup>12</sup> /л	3,73 (3,51–3,94)	3,86 (3,72–4,00)
Гемоглобін, г/л	103,8 (101,6–106,0)	106,8 (104,1–109,5)*
Лейкоцити · 10 <sup>9</sup> /л	8,22 (7,24–9,20)	10,11 (8,44–11,77)*
Еозинофіли, %	2,41 (1,57–3,25)	1,59 (0,98–2,19)*
Паличкоядерні гранулоцити, %	2,53 (1,68–3,60)	1,79 (1,21–2,36)*
Сегментоядерні гранулоцити, %	28,45 (23,30–33,59)	33,43 (30,46–36,40)
Лімфоцити, %	60,37 (55,59–65,15)	56,43 (53,60–59,27)*
Моноцити, %	6,28 (5,19–7,37)	6,94 (6,15–7,73)

Примітки:

1. \* – відмінності між підгрупами 1а і 1б вірогідні ( $p < 0,05$ );
2. n – кількість спостережень.

Рівень заліза у сироватці крові дітей у підгрупі 1а сягав 7,78 ммоль/л (95 % ДІ 7,29–8,27), а у підгрупі 1б був вірогідно вищим і дорівнював 8,64 ммоль/л (95 % ДІ 7,99–9,29). Цей факт, ймовірно, підтверджує можливість крововтрати у новонародженого внаслідок фето-плацентарної трансфузії при розродженні ВІЛ-інфікованою жінки за допомогою гемостатичного варіанту операції кесаревого розтину.

Таким чином, планове розродження ВІЛ-інфікованих жінок за допомогою операції кесаревого розтину знижує ризик перинатальної передачі ВІЛ, але супроводжується ризиком крововтрати для новонароджених, що потребує моніторингу об'єму циркулюючої крові та показників загального аналізу крові у ранньому неонатальному періоді, а

також показників загального аналізу крові та рівня заліза у сироватці крові дітей у перші місяці життя.

#### 6.4. Ефективність і безпека первинної профілактики пневмоцистної пневмонії

У когорті з 486 дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, первинну профілактику пневмоцистної пневмонії отримали 37,45 %. Дітям призначали ТМП/СМК тричі на тиждень у дозі 5/25 мг/кг з 4–6-тижневого віку до виключення діагнозу ВІЛ-інфекції за методом ПЛР або до досягнення 12-місячного віку. ВІЛ-інфіковані діти отримували первинну профілактику пневмоцистної пневмонії до 12 міс або триваліше за наявності імуносупресії. Середня тривалість прийому препарату у дітей когорти дослідження на першому році життя дорівнювала 5,83 міс (95 % ДІ 5,05–6,61).

У підгрупі *в* – ці діти отримували первинну профілактику пневмоцистної пневмонії – середній вік матерів становив 26,50 року (95 % ДІ 25,68–27,31). ВІЛ-статус матері було визначено до вагітності у 16,48 %, під час вагітності – у 59,34 %, у пологах – у 24,18 %. Прояви ВІЛ-інфекції діагностовано у 21,61 % матерів. Вживали наркотичні речовини 39,67 %, курили – 54,39 %, зловживали алкоголем – 19,05 % жінок. У 21,84 % вагітних виявлено ППСШ, у тому числі, у 11,56 % – сифіліс, у 4,6 % – вірусний гепатит В, у 10,35 % – вірусний гепатит С, у 7,51 % – туберкульоз, у 10,98 % – бактеріальні інфекції. Під час вагітності діагностовано анемію у 50,28 % жінок, пізній гестоз – у 13,87 %. Були позбавлені батьківської опіки і з народження знаходилися у будинках дитини 23,91 % дітей.

У підгрупі *г* – ці діти не отримували первинної профілактики пневмоцистної пневмонії – середній вік матерів сягав 25,89 року (95 % ДІ 25,26–26,52). ВІЛ-статус матері було визначено до вагітності у 16,89 %, під час вагітності – у 51,28 %, у пологах – у 25,5 %. Прояви ВІЛ-інфекції діагностовано у 9,93 % матерів. Вживали наркотичні речовини 35,43 %, курили – 45,36 %, зловживали алкоголем – 15,23 % жінок. У 17,88 % вагітних

виявлено ПСШ, у тому числі, у 8,27 % – сифіліс, у 3,97 % – вірусний гепатит В, у 8,94 % – вірусний гепатит С, у 4,31 % – туберкульоз, у 6,62 % – бактеріальні інфекції. Під час вагітності діагностовано анемію у 12,79 %, пізній гестоз – у 11,63 % жінок. Були позбавлені батьківської опіки і з народження перебували у будинках дитини 11,25 % дітей.

Порівняння пренатальних факторів ризику не виявило суттєвих відмінностей у навантаженні шкідливих звичок, захворювань у матерів і патологічних станів під час вагітності між підгрупами *в* і *г*. Привертає увагу превалювання дітей з будинків дитини у підгрупі *в*, що пояснюється суворим дотримання існуючих рекомендацій у цих ЛПЗ. Також не виявлено статистично значущих відмінностей у гестаційній зрілості та антропометричних показниках між новонародженими у підгрупах *в* і *г* (табл. 6.14).

Таблиця 6.14

Показники гестаційної зрілості та фізичного розвитку новонароджених у підгрупах *в* і *г*

Показник	Підгрупа <i>в</i> , n=184	Підгрупа <i>г</i> , n=302
Гестаційний вік, тиж (95 % ДІ)	38,40 (38,11–38,70)	38,39 (38,13–38,66)
Недоношені, ні/так (%)	158/26 (14,13)	263/39 (12,91)
ЗВУР, ні/так (%)	113/71 (38,59)	200/102 (33,78)
Маса тіла, г (95 % ДІ)	2936 (2857–3015)	2932 (2860–3006)
Довжина тіла, см (95 % ДІ)	49,92 (49,48–50,35)	50,13 (49,76–50,50)
Обвід голови, см (95% ДІ)	33,07 (32,81–33,33)	33,12 (32,93–33,31)

Примітка. n – кількість спостережень.

У підгрупу *в* включено 136 не інфікованих ВІЛ дітей (підгрупа 1*в*) і 47 ВІЛ-інфікованих дітей (підгрупа 2*в*), а також одну дитину з неуточненим ВІЛ-статусом (підгрупа 3*в*); у підгрупу *г* включено 198 не інфікованих ВІЛ дітей (підгрупа 1*г*) і 68 ВІЛ-інфікованих дітей (підгрупа 2*г*), а також 36 дітей з неуточненим ВІЛ-статусом (підгрупа 3*г*) – рис. 6.3. У підгрупі *г* значно

більше дітей, які померли на першому році життя з невизначеним ВІЛ-статусом.

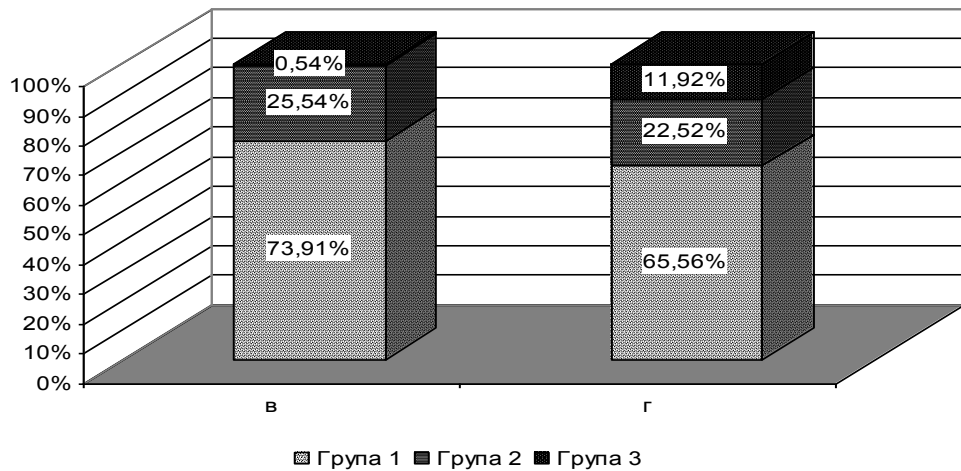


Рис. 6.3. Співвідношення ВІЛ-негативних, ВІЛ-позитивних і дітей з не уточненим ВІЛ-статусом у підгрупах *в* і *г*

Для оцінки ефективності профілактичного заходу порівнювали захворюваність і смертність між ВІЛ-інфікованими дітьми і дітьми з не уточненим ВІЛ-статусом у підгрупах *в* і *г*. Кількість захворювань на ГРВІ на рік у підгрупах *2в* і *3в* сягала 3,89 (95 % ДІ 3,22–4,55) і була вірогідно вище, ніж у підгрупах *2г* і *3г* – 3,17 (95 % ДІ 2,71–3,62). Захворювання на бронхіт також частіше спостерігалось у підгрупах *2в* і *3в*, ніж у підгрупах *2г* і *3г*: у 61,70% і у 40,84% відповідно,  $VШ^{6-2} = 2,33$  (95 % ДІ 1,10–4,96). Кишкові інфекції у підгрупах порівняння діагностовано з однаковою частотою: у 44,68 і у 35,62 % дітей відповідно,  $VШ^{6-2} = 1,46$  (95 % 0,69–3,09).

Кількість випадків госпіталізації на першому році життя була вищою у підгрупах *2в* і *3в*, ніж у підгрупах *2г* і *3г*: 2,45 (95 % ДІ 1,93–2,96) і 1,61 (95 % ДІ 1,37–1,85) відповідно. Отримані дані, з одного боку, можуть пояснюватися більшою кількістю позбавлених батьківської опіки дітей у підгрупах *2в* і *3в*, а з другого – вони свідчать про те, що призначення ТМП/СМК для первинної профілактики пневмоцистної пневмонії не знижує захворюваність на ГРВІ, бронхіт і кишкові інфекції. Проте хворих на сепсис у підгрупах *2в* і *3в* було

вірогідно менше, ніж у підгрупах 2 $\epsilon$  і 3 $\epsilon$ : 4,26 і 17,8 % відповідно,  $ВШ^{6-2} = 4,88$  (95 % ДІ 1,05–22,70).

Захворювання на пневмонію у дітей підгруп  $\epsilon$  і  $\zeta$  статистично не відрізнялося і сягало 20,0 і 24,88 % відповідно,  $ВШ^{6-2} = 1,1$  (95 % ДІ 0,53–2,29), тобто внаслідок профілактичного прийому ТМП/СМК не виявлено зниження частоти захворювання дітей на пневмонію. Слід зазначити, що диференціація етіології даного захворювання нами не проводилася, оскільки клінічна верифікація діагнозу пневмоцистної пневмонії у дітей раннього віку у нашій країні утруднена.

Зіставлення кількості випадків смерті між підгрупами  $\epsilon$  і  $\zeta$  продемонструвало статистично значущі відмінності: у підгрупі  $\epsilon$  із 48 дітей у віці до 1 року померло 2 (4,16 %) дитини; а у підгрупі  $\zeta$  із 104 дітей померло 49 (47,12 %) дітей,  $ВШ^{6-2} = 11,07$  (95 % ДІ 2,58–47,45).

У підгрупі  $\epsilon$  одна дитина померла у віці 3 міс від вади розвитку судин мозку, одна дитина – у віці 8 міс від СНІДу за наявності кахексії та клінічних проявів кишкової інфекції (без ознак пневмонії). У підгрупі  $\zeta$  у 16 випадках смерті дітей від СНІДу (у 12 із них пневмонію включено до патологоанатомічного діагнозу) і у 3 випадках смерті від пневмонії у віці 3–4 міс відсутність первинної профілактики пневмоцистної пневмонії, ймовірно, могла відіграти негативну роль. Отже, прийом ТМП/СМК запобігає тяжкому захворюванню, що викликається *Pneumocystis jiroveci*, та знижує летальний ризик у ВІЛ-інфікованих дітей на першому році життя.

Для оцінки безпеки первинної профілактики пневмоцистної пневмонії у неінфікованих дітей у підгрупі 1 $\epsilon$  аналізували можливі побічні ефекти ТМП/СМК: з боку органів травлення – диспепсія, нудота, блювання, токсичний гепатит, підвищення рівнів трансаміназ і білірубину; з боку органів кровотворення – агранулоцитоз, анемія, тромбоцитопенія, еозінофілія; алергічні реакції – висип, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), синдром Стівенса – Джонсона. Порівняння захворюваності, смертності та лабораторних показників проводили між

підгрупами 1в і 1г. Тривалість прийому ТМП/СМК неінфікованими дітьми дорівнювала 5,48 міс (95 % ДІ 4,71–6,25).

Порівняння факторів перинатального ризику, гестаційної зрілості та антропометричних показників у новонароджених у підгрупах 1в і 1г не виявило статистично значущих відмінностей. Як і у підгрупах 2в і 3в порівняно з підгрупами 2г і 3г, у підгрупі 1в дітей, позбавлених батьківської опіки, було майже удвічі більше (29,59 %), ніж у підгрупі 1г ( 11,11 %).

Кількість захворювань на ГРВІ на рік у підгрупі 1в сягала 1,74 (95 % ДІ 1,39–2,10), у підгрупі 1г була вірогідно нижчою – 1,40 (95 % ДІ 1,17–1,64). Захворювання на бронхіт виявлено у підгрупах 1в і 1г з однаковою частотою: у 23,31 і 22,22 % відповідно ( $p>0,05$ ). Захворювання на пневмонію у дітей підгруп 1в і 1г статистично не відрізнялося і сягало 9,77 і 10,37 % відповідно, ВШ=1,07 (95 % ДІ 0,48–2,37). Частота кишкових інфекцій статистично не відрізнялася і дорівнювала: 8,27 і 12,59 % відповідно, ВШ<sup>1в-1г</sup> = 1,60 (95 % 0,72–3,55). Кількість випадків госпіталізації на першому році життя у підгрупах також вірогідно не відрізнялася: 0,82 (95 % ДІ 0,62–1,01) і 0,63 (95 % ДІ 0,46–0,82) відповідно. Отримані дані свідчать про те, що прийом ТМП/СМК неінфікованими дітьми ВІЛ-інфікованих жінок не знижує захворюваності на ГРВІ, бронхіт і кишкові інфекції. Зіставлення кількості випадків смерті між підгрупами 1в і 1г також не виявило статистично значущих відмінностей: 2,20 і 2,02 % відповідно.

Скарг на виникнення диспепсії, нудоти або блювання внаслідок прийому ТМП/СМК не зареєстровано. Аналіз взаємозв'язку за методами Кендала і Спірмена не виявив вірогідної асоціації між прийомом ТМП/СМК і захворюваннями на atopічний дерматит, гепатит; між прийомом препарату і показниками загального аналізу крові та рівнями трансаміназ. Частота atopічного дерматиту у підгрупах 1в і 1г була майже однаковою: 14,29 і 14,81 % відповідно ( $p>0,05$ ). У 4,58 % дітей підгрупи 1в зареєстровано висип на шкірі легкого ступеня і посилення проявів atopічного дерматиту, що пов'язували з прийомом ТМП/СМК. Тяжких алергічних реакцій в

неінфікованих дітей, які приймали ТМП/СМК, не відзначалося. Частка хворих на вірусний гепатит у підгрупах статистично не відрізнялася: 6,77 і 2,99 %,  $ВШ^{16-12} = 0,42$  (95 % ДІ 0,13–1,41); випадків токсичного гепатиту не зареєстровано.

Як видно з табл. 6.15, порівняння лабораторних показників у дітей у підгрупах 1в і 1г не виявило статистично значущих відмінностей, що підтверджує відсутність токсичних ефекти ТМП/СМК.

Таблиця 6.15

Лабораторні показники у неінфікованих дітей на фоні прийому  
ТМП/СМК

Показник (95 % ДІ)	Підгрупа 1в, n=60	Підгрупа 1г, n=58
Еритроцити · 10 <sup>12</sup> /л	3,89 (3,73–4,06)	3,74 (3,57–3,91)
Гемоглобін, г/л	104,8 (101,3–108,3)	105,8 (102,0–109,5)
Лейкоцити · 10 <sup>9</sup> /л	10,57 (8,33–12,81)	8,38 (7,65–9,12)*
Еозинофіли, %	1,35 (0,81–1,89)	2,44 (1,60–3,27)
Гранулоцити · 10 <sup>9</sup> /л	3,36 (2,68–4,04)	2,96 (2,49–3,41)
Тромбоцити · 10 <sup>9</sup> /л	342,6 (302,3–382,9)	295,6 (264,9–326,3)
АлАТ, мкмоль/(год·мл)	0,565 (0,366–0,764)	0,489 (0,333–0,645)
АсАТ, мкмоль/(год·мл)	0,556 (0,364–0,748)	0,406 (0,268–0,543)
Тимолова проба, S-N	4,14 (2,68–5,60)	3,86 (2,30–5,41)
Лужна фосфатаза, нмоль/(с·мл)	387,4 (295,1–481,6)	409,8 (266,7–553,3)

Примітки:

1. \* – відмінності між підгрупами 1в і 1г вірогідні ( $p < 0,05$ );
2. n – кількість спостережень.

Як видно на рис. 6.4, у неінфікованих дітей абсолютна і відносна кількість CD4<sup>+</sup>-лімфоцитів у підгрупах 1в і 1г статистично не відрізнялася.

Таким чином, первинна профілактика пневмоцистної пневмонії зменшує летальний ризик у ВІЛ-інфікованих дітей на першому році життя, при цьому не знижує захворюваність на інші бактеріальні інфекції як у ВІЛ-

інфікованих, так і в неінфікованих дітей. Не виявлено суттєвої несприятливої токсичної дії первинної профілактики пневмоцистної пневмонії за допомогою ТМП/СМК на не інфікованих ВІЛ дітей ВІЛ-інфікованих матерів.

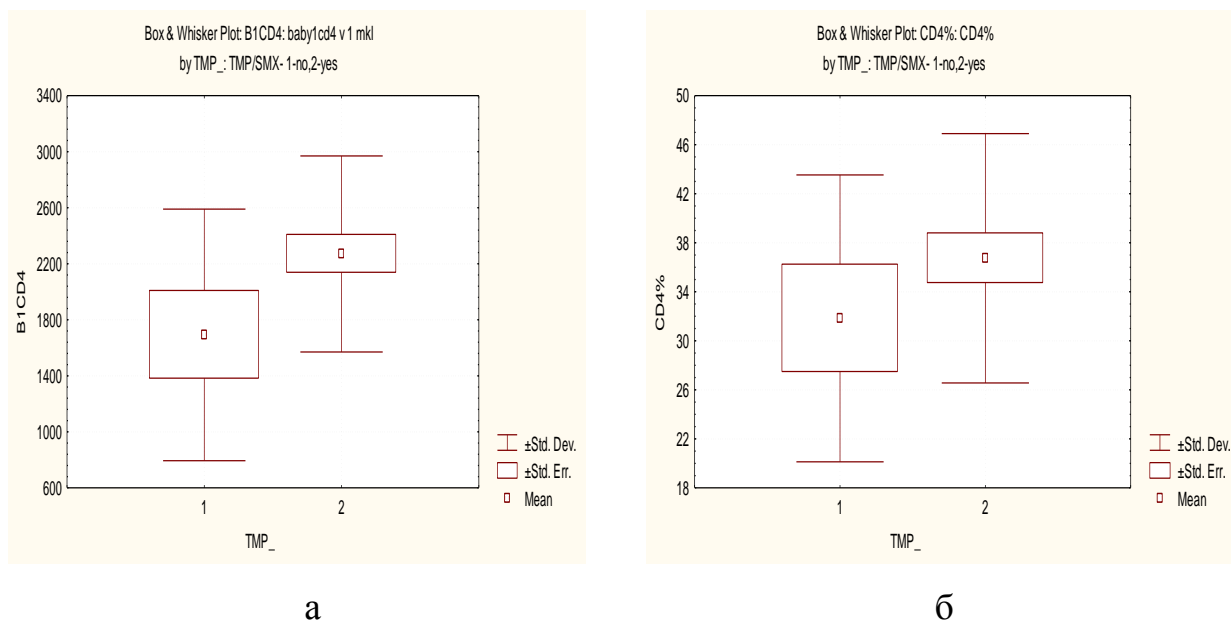


Рис. 6.4. Абсолютна (а) та відносна (б) кількість  $CD4^+$ -лімфоцитів у неінфікованих дітей у підгрупах 1в (2) і 1г (1)



## РОЗДІЛ 7

ПОРУШЕННЯ БІОЕТИЧНИХ НОРМ, ЩО СТВОРЮЮТЬ  
ПЕРЕШКОДИ ДЛЯ ЕФЕКТИВНОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ, ТА РОЛЬ  
КОНСУЛЬТУВАННЯ ПРИ МЕДИЧНОМУ ВЕДЕННІ ДІТЕЙ,  
НАРОДЖЕНИХ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ ЖІНКАМИ

7.1. Виявлення біоетичних проблем і порушення прав дитини у контексті запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини і медичного ведення дітей ВІЛ-інфікованих жінок

Біоетичні проблеми та випадки порушення прав людини вивчалися і реєструвалися у ході проспективного дослідження 486 дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками (динамічне подовжене дослідження), а також при проведенні навчальних семінарів-тренінгів «Попередження трансмісії ВІЛ від матері до дитини», «Догляд і підтримка дітей з ВІЛ-інфекцією» та «Формування прихильності до антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дітей» (одномоментне поперечне дослідження). Учасники семінарів – лікарі акушери-гінекологи та лікарі-педіатри, що здійснюють медичне ведення ВІЛ-інфікованих жінок та їх дітей, соціальні працівники з числа ЛЖВ і ВІЛ-інфіковані матері відповідали на питання та висловлювали свою думку про найбільш часті біоетичні проблеми та порушення прав людини, що виникають на різних етапах медичного ведення і створюють перешкоди наданню ефективної медичної допомоги на етапі обстеження вагітних жінок на ВІЛ, призначення вагітним АРВ-профілактики, виборі виду вигодовування, уточненні ВІЛ-статусу у дітей ВІЛ-інфікованих жінок під час їх медичного спостереження.

На думку 92,7 % ЛЖВ і 54,6 % осіб з медичною освітою одним із найбільш складних моментів, з погляду дотримання прав людини, є тестування вагітних жінок на наявність антитіл до ВІЛ. Медичні спеціалісти

вважають, що виявлення ВІЛ-інфекції є дуже важливим моментом, тому що дає підстави для проведення профілактичних заходів, які захистять майбутню дитину. Отже тестування вагітних на ВІЛ соціально доцільне і значуще. У зв'язку з цим тестування на ВІЛ має проводитися у 100 % вагітних жінок, тобто, на думку медиків, тестування на ВІЛ-інфекцію повинне бути обов'язковим. З погляду ЛЖВ, тестування на ВІЛ-інфекцію слід здійснювати тільки за бажанням людини. У деяких випадках респонденти з числа ЛЖВ розповідали, що призначення обстеження на ВІЛ-інфекцію їх образило, тому що вони не ідентифікували себе як людину ризикованої поведінки. Для осіб ризикованої поведінки тестування на наявність антитіл до ВІЛ було пов'язане зі стресом. На питання про те, що їх непокоїло найбільше, більшість ЛЖВ із групи ризикованої поведінки відповідали, що вони боялися розголошення позитивного результату і зміни ставлення до них людей з близького оточення, медичних працівників і суспільства. Проте більшість респондентів з числа ЛЖВ, вважали, що відмова від обстеження на ВІЛ ґрунтується на недостатній інформованості, та, на їх думку, за умови якісного консультування, від обстеження не відмовляються.

Таким чином, було виявлено першу проблему – добровільність тестування на ВІЛ. Ця біоетична проблема стосується дотримання принципу автономії особи. 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. Добровільність тестування відповідає принципам дотримання прав людини і забезпечує стійкі переваги для суспільної охорони здоров'я.

За даними опитування респондентів 89,6 % ЛЖВ відзначали як проблему, відсутність попереднього інформування про суть тестування та його необхідність, а також про значення результату тесту. Медичні співробітники не вважали необхідність попереднього інформування

проблемою. Право на отримання інформації є одним з основних прав людини і обов'язковою умовою для забезпечення ефективної профілактики та лікування ВІЛ-інфекції. У зв'язку з цим дуже важливо проведення дотестового і післятестового консультування, що дозволить людині оцінити персональний ризик, а також підвищує інформованість про способи профілактики передачі ВІЛ. Особа, якщо вона інфікована ВІЛ, має право знати, де можна отримати медичну допомогу і підтримку. У разі негативного результату консультування підвищує інформованість людини щодо запобігання інфікуванню ВІЛ, та сприяє зниженню ризику інфікування ВІЛ та іншими збудниками.

Більшість респондентів (67,3 % медичних спеціалістів і 100 % ЛЖВ) вказували на проблему конфіденційності інформації про ВІЛ-статус людини. У медичних працівників виникало питання, кому і коли можна надавати інформацію про ВІЛ-статус пацієнта, чи є розголошенням лікарської таємниці інформування іншого медичного працівника про ВІЛ-статус пацієнта. З погляду більшості респондентів з числа ЛЖВ, тільки ВІЛ-інфікована особа може повідомляти про власний ВІЛ-статус. Конфіденційність і недоторканість приватного життя – це невід'ємне право людини. Тестування на ВІЛ-інфекцію повинне проходити в обстановці, що гарантує збереження конфіденційності всієї медичної інформації. Безумовно, необхідно дотримуватися конфіденційності, але використання інформації для допомоги та незаподіяння шкоди – це обов'язок медичних працівників. Якщо ВІЛ-статус жінки вказують у медичній документації або надають цю інформацію до іншого ЛПЗ (із дотриманням правил конфіденційності), де надаватимуть медичну допомогу жінці або її дитині, – це необхідне для якісного надання медичної допомоги. На думку медиків, цей випадок не можна розцінювати як порушення прав людини на особисте життя. У кожному конкретному випадку для попередження негативної реакції ВІЛ-інфікованої людини необхідно обговорювати з нею це питання.

На думку 24,3 % медичних працівників, наявність невиліковного захворювання у жінки прирікає її майбутню дитину на сиріцтво, тому вагітність доцільно перервати. Майже 100 % респонденти з числа ЛЖВ вважали, що мають право народити дитину, це їх право на вибір. Тобто право на репродуктивний вибір ВІЛ-інфікованих жінок є біоетичною проблемою і пов'язане з ризиком порушення прав людини.

Переважає більшість (94,6 %) медичних спеціалістів вважають, що відмова ВІЛ-інфікованої вагітної жінки від профілактичного прийому АРВ-препаратів, погана прихильність до прийому ліків піддає її майбутню дитину ризику зараження ВІЛ. Тому, на їх думку, ВІЛ-інфікована вагітна обов'язково повинна приймати препарати, у деяких випадках це має відбуватися під суворим контролем медичного персоналу. Таке ж ставлення до проблеми грудного вигодовування. Якщо ВІЛ-інфікована жінка годує дитину груддю, вона наражає її на ризик зараження ВІЛ, тому потрібно заборонити ВІЛ-інфікованій жінці годувати дитину груддю. Штучне вигодовування дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою, – це частина програми перинатальної профілактики передачі ВІЛ у країнах, які можуть забезпечити якісні заміники молока. На думку 56,8 % ЛЖВ примусове лікування і категорична заборона грудного вигодовування – це порушення прав людини. Кожна людина має право на автономію особи, свободу вибору та свободу дії. Повага автономії пацієнта включає отримання згоди на будь-яке медичне втручання та визнання права пацієнта відмовитися від обстеження, лікування, отримання медичної допомоги, але на підставі повної інформованості. При проспективному дослідженні дітей встановлено, що з 16 випадків грудного вигодовування дітей ВІЛ-інфікованими жінками тільки у двох – це був свідомий вибір.

З погляду 51,3 % респондентів із числа ЛЖВ, мати має право вирішувати, обстежувати свою дитину чи ні для уточнення ВІЛ-статусу, давати чи ні дитині ліки (наприклад, ТМП/СМК для профілактики пневмоцистної пневмонії). На думку 97,5 % медичних працівників, невчасне

виявлення ВІЛ-інфекції або тяжке захворювання з високим летальним ризиком може завдати шкоди здоров'ю дитини, тому необхідно обов'язково проводити обстеження і лікування дитини. Крім того, медичні працівники вказували, що невчасне виключення діагнозу ВІЛ-інфекції обмежує програму вакцинації, що також є негативним фактором для суспільства у цілому та для здоров'я окремої дитини, жорстоким поведінням з нею. Ці дані підтверджують наявність дилеми: є право жінки на автономію, але у деяких випадках така поведінка може шкодити дитині та бути соціальна неприйнятною.

На думку 79,5 % медичних спеціалістів, для ухвалення правильного рішення матері достатньо призначення лікаря. За даними 94,6 % осіб з числа ЛЖВ, відсутність детальних пояснень і недостатня інформованість ВІЛ-інфікованих жінок про існуючі методи профілактики передачі ВІЛ порушує їх права. Ці дані свідчать, що уникнути порушення права матері на автономію особи можна шляхом підвищення її інформованості, а примушення людини неприпустиме. Шляхом вирішення цієї біоетичної проблеми є ефективне консультування ВІЛ-інфікованих жінок, результатом якого буде оптимальний добровільний вибір пацієнток.

На думку 97,5 % медичних спеціалістів та 28,7 % ЛЖВ, епідемія ВІЛ-інфекції часто призводить до порушення прав дитини. Велика питома вага серед ВІЛ-інфікованих батьків-СІН, осіб, що зловживають алкоголем, призводить до того, що часто зустрічаються випадки нехтування батьківськими обов'язками, тобто порушується біоетичний принцип – добродіяння і незавдання шкоди. На думку 100 % респондентів-медиків і 56,7 % ЛЖВ, нехтуванням батьківськими обов'язками у контексті епідемії ВІЛ-інфекції є відмова ВІЛ-інфікованих вагітних жінок від програм профілактики передачі ВІЛ дитині та медичного спостереження і лікування їх дітей. Ці факти можна вважати жорстоким поведінням з дітьми. Опитування показало, що такі випадки трапляються не тільки в маргінальних сім'ях. За даними ЛЖВ, частіше це результат відсутності якісного

консультування жінок: 78,3 % ВІЛ-інфікованих жінок, які не получили АРВ-профілактику, вказували на недостатню інформованість про її значення.

На думку 76,8 % медиків і 90,5 % ЛЖВ, мати має право вибирати лікувальну установу, де спостерігатиметься або лікуватиметься її дитина. З погляду медичних спеціалістів, є певна доцільність у створенні спеціалізованих лікувально-профілактичних установ, таких як центри профілактики і боротьби зі СНІДом, спеціалізовані пологові будинки та дитячі відділення, де працюють підготовлені фахівці, штати і лабораторне оснащення відповідають поставленим завданням. Проте створення спеціальних (для цієї категорії пацієнтів) ЛПЗ може розглядатися як їх стигматизація. Позбавлення дітей ВІЛ-інфікованих жінок права спостерігатися в будь-яких ЛПЗ – це дискримінація, тобто обмеження в правах частини населення за якою-небудь ознакою (в даному випадку, за ВІЛ-статусом). Не можна відмовляти цій категорії дітей у загальнодоступній висококваліфікованій і спеціалізованій допомозі будь-якого профілю. 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 сталася, лежить у підвищенні рівня знань з даної проблеми усіх медичних спеціалістів, а також їх кваліфікації.

У ході проспективного дослідження дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, у тому числі, з ВІЛ-інфекцією, встановлено порушення біоетичних норм і принципів з боку медичних працівників у 5,6 % випадків, і ці порушення такі:

- принципу поваги автономії – примусове тестування на ВІЛ, порушення права жінки на репродуктивний вибір, ухвалення рішень про обстеження, проведення профілактики та лікування, медичне спостереження дитини;

- порушення принципу конфіденційності приватної інформації та недоторканість приватного життя – розголошення ВІЛ-статусу при тестуванні на ВІЛ і протягом усього медичного спостереження за дітьми;

- порушення принципу соціальної справедливості – відмова ВІЛ-інфікованим у доступі до загальної чи спеціалізованої медичної допомоги.

З боку ВІЛ-інфікованої матерів (опікунів) найчастіше відбувається порушення принципу добродіяння і незавдання шкоди – нехтування батьківськими обов'язками, що проявляється у ненаданні дитині базового рівня, необхідного для зростання і розвитку, у відмові жінок від прийому АРВ-профілактики, від обстеження, проведення профілактики чи лікування дітей, небезпечному вигодовуванні дітей. Такі факти можна вважати проявами жорстокого поводження з дітьми. При проведенні проспективного дослідження у 31,7 % дітей ВІЛ-інфікованих виявлено нехтування батьківськими обов'язками. У ході даного етапу дослідження також було виявлено, що порушення прав дітей у 56,1 % пов'язано з соціальним неблагополуччям матерів, у 43,9 % – з недостатньою інформованістю батьків.

7.2. Вивчення ставлення різних категорій суспільства до біоетичних проблем у контексті запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини і медичного ведення дітей ВІЛ-інфікованих жінок

На другому етапі дослідження біоетичних проблем і дотримання прав людини у контексті запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини і медичного ведення дітей ВІЛ-інфікованих жінок ми вивчали становлення до них різних категорій суспільства. Для оцінки становлення різних категорій людей до біоетичних проблем, які найчастіше виникають, була розроблена анкета, що включала 12 тверджень. Твердження належали до біоетичних принципів щодо людини взагалі та до ВІЛ-інфікованої людини (дитини) зокрема. Проведено анкетування 67 осіб: 15 лікарів-педіатрів (група респондентів 1), 18 медичних сестер дитячої лікарні (група респондентів 2) 16 ЛЖВ (група респондентів 3), 18 не інфікованих ВІЛ людей без медичної освіти (загальна популяція – група респондентів 4). Респонденти

висловлювали згоду або незгоду з кожним твердженням анкети, кількість яких була потім підрахована.

Твердження № 1–4 стосувалися питань дотримання прав людини щодо добровільності тестування жінок на ВІЛ і права жінки на репродуктивний вибір. Аналіз відповідей респондентів на твердження щодо добровільності тестування вагітних на ВІЛ свідчить про відсутність відмінностей у розумінні цього питання між лікарями і ЛЖВ (табл. 7.1). Проте виявлено, що середній медичний персонал і представники не інфікованої ВІЛ популяції у своїй більшості вважають, що тестування на ВІЛ має бути примусовим. Таке ставлення респондентів груп 2 і 4 пояснюється бажанням захистити майбутню дитину, тобто вони ставлять інтереси дитини вище, ніж інтереси матері.

Аналіз розподілу відповідей на твердження № 3 і № 4 виявив вірогідну відмінність у визнанні прав ВІЛ-інфікованих жінок щодо репродуктивного вибору між лікарями і респондентами решти груп, що, ймовірно, зумовлене кращим знанням у лікарів існуючих біоетичних принципів і правових норм. Відповідь на твердження №4, певною мірою пояснює ставлення не інфікованої ВІЛ популяції, середнього медичного персоналу і ЛЖВ до переривання вагітності ВІЛ-інфікованими жінками. У відповідях респондентів різних груп на це твердження не виявлено вірогідних відмінностей, але погляд лікарів на прогноз тривалості життя ВІЛ-інфікованих жінок більш оптимістичний.

Твердження № 5 і № 6 не стосувалися ВІЛ-інфекції. Переважна більшість респондентів усіх груп згодні з правом людини на автономію. При відповіді на питання № 6 лікарі-педіатри були краще інформовані про права жінок, ніж решта респондентів. У відповіді на твердження № 6 середній медичний персонал і не інфіковані ВІЛ люди без медичної освіти висловлювали свою згоду з правом людини (взагалі) приймати будь-яке рішення.



Таблиця 7.1

Розподіл відповідей на твердження щодо біоетичних норм та прав людини у контексті ВІЛ-інфекції

Твердження	Група респондентів							
	1		2		3		4	
	Так	Ні	Так	Ні	Так	Ні	Так	Ні
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Тестування вагітної жінки на ВІЛ проводиться тільки за її згодою (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 вагітної жінки від тестування на ВІЛ створює загрозу здоров'ю її майбутньої дитини, тому вагітну потрібно примусово тестувати на ВІЛ	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 ВІЛ-інфіковану вагітну зробити аборт	15 (100)	0 (0)	12 (66,7)	6 (33,3)	12 (75)	4 (25)	9 (50)	9 (50)
	$p^{1-2}, p^{1-3}, p^{1-4}$							
4. ВІЛ-інфікованій жінці не слід народжувати дитину, оскільки через свою хворобу вона не зможе виростити її	3 (20)	12 (80)	8 (44,4)	10 (55,6)	6 (37,5)	10 (62,5)	9 (50)	9 (50)

Продовження табл 7.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
5. Людина має право вирішувати самостійно, чи буде вона приймати ті або інші ліки, рекомендовані лікарем	12 (80)	3 (20)	14 (77,8)	4 (22,2)	14 (87,5)	2 (12,5)	12 (66,7)	6 (33,3)
6. 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)
	$p^{1-2}, p^{1-3}, p^{1-4}$							
7. Відмова ВІЛ-інфікованої вагітної жінки від профілактичного прийому АРВ-препаратів наражає її майбутню дитину ризику 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)
	$p^{1-2}, p^{1-3}, p^{1-4}, p^{2-3}, p^{3-4}$							
8. Якщо ВІЛ-інфікована жінка годує дитину груддю, вона піддає дитину на ризик зараження ВІЛ, тому її потрібно примушувати не годувати дитину груддю	6 (40)	9 (60)	12 (66,7)	6 (33,3)	9 (56,3)	7 (43,7)	12 (66,7)	6 (33,3)
9. Мати має право вирішувати, виконувати або не виконувати лікарські рекомендації щодо обстеження і лікування її дитини	9 (60)	6 (40)	10 (55,6)	8 (44,4)	10 (62,5)	6 (37,5)	6 (33,3)	12 (66,7)

Продовження табл 7.1

1	2	3	4	5	6	7	8	9
10. 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)
11. Мати має право вибирати лікувальну установу, де спостерігатиметься або лікуватиметься її дитина	15 (100)	0 (0)	18 (100)	0 (0)	16 (100)	0 (0)	18 (100)	0 (0)
12. Діти, народжені ВІЛ-інфікованими жінками, і з ВІЛ-інфекцією повинні спостерігатися та 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)

Примітка. р – відмінності між відповідними групами респондентів вірогідні ( $p < 0,05$ ).

Проте вони ж продемонстрували свою незгоду з правом ВІЛ-інфікованої жінки на автономію особи, що виявилось в оцінці твердження № 7. Лікарі були краще інформовані щодо прав жінок взагалі та більш послідовні в своїх поглядах на права ВІЛ-інфікованих жінок. Думка респондентів з групи ЛЖВ з цього питання розділилася. Це, ймовірно, пояснюється тим, що у 62,5 % з респондентів групи 4 є ВІЛ-інфіковані діти, що виявилось наслідком відсутності ефективної профілактики перинатальної передачі ВІЛ. Відповіді на твердження № 9, що стосувалося біоетичного принципу добродіяння та незавдання шкоди, не виявили вірогідних відмінностей між групами респондентів і продемонстрували відсутність у них єдиного погляду на цю проблему. При оцінці твердження № 10 чимало респондентів висловилися на користь захисту прав дітей і визнали відповідальність матері за здоров'я дитини. Виходячи з даного положення, необхідна розробка практичних механізмів впливу на сім'ї, які не приділяють належної уваги здоров'ю дітей. При цьому держава та медичні працівники повинні нести відповідальність за забезпечення доступу дітей до обстеження та лікування.

Наступні твердження були спрямовані на оцінку ставлення до принципів соціальної справедливості. Цей принцип стосовно людини взагалі, що відображено у твердженні № 11, визнають усі респонденти. Проте, на думку переважної більшості середнього медичного персоналу та неінфікованих людей без медичної освіти, на дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, і на ВІЛ-інфікованих дітей цей принцип не розповсюджується. З цим положенням також згодні 20 % лікарів.

Таким чином, виявлена достатньо висока інформованість лікарів і ЛЖВ щодо прав і біоетичних принципів у контексті ВІЛ-інфекції та недостатня інформованість з цих питань середнього медичного персоналу і неінфікованих ВІЛ людей без медичної освіти. Отримані результати свідчать про те, що у суспільстві існує стигматизація ВІЛ-інфікованих людей і, зокрема, дітей. Передумовою стигматизації ЛЖВ та їх дітей є недостатня інформованість населення з питань ВІЛ-інфекції. Стигматизація породжує

дискримінаційні дії, через які люди, що потребують різних медичних послуг, у зв'язку з ВІЛ-статусом не можуть їх отримати. Безумовно, можливість лікувати ВІЛ-інфікованих дітей тільки у спеціально призначених для цього ЛПЗ, відмова у загальній медичній допомозі – це їх стигматизація та дискримінація. Немає сумніву, що необхідно створювати спеціалізовані відділення, де дітям, народженим ВІЛ-інфікованими жінками, і ВІЛ-інфікованим дітям надаватимуть висококваліфіковану спеціалізовану допомогу, але при цьому не можна відмовляти їм в загальнодоступній висококваліфікованій і спеціалізованій допомозі іншого профілю. На нашу думку, шлях подолання стигматизації та дискримінації ЛЖВ та їх дітей – це підвищення рівня знань із проблеми у суспільстві та, особливо, у медичного персоналу, що сприятиме зниженню соціальної напруги, яка виникла у зв'язку з епідемією.

Недостатня інформованість з питань ВІЛ-інфекції створює передумови для порушення прав дітей, у тому числі, з боку їх батьків. Вирішення цієї проблеми полягає у включенні консультативної допомоги в стандарти медичного ведення дітей ВІЛ-інфікованих матерів.

### 7.3. Роль консультування у медичному веденні дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками

Для оцінки інформованості медичних працівників (лікарів і медичних сестер) і залученого до догляду та виховання дітей ВІЛ-інфікованих матерів немедичного персоналу, соціальних працівників НДО з питань уточнення ВІЛ-статусу у дітей та їх вигодовування, а також принципів і навичок консультування з цієї проблеми розроблено анкету з 14 питань, об'єднаних у 3 блоки: 1) уточнення ВІЛ-статусу дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, та принципи консультування при тестуванні дітей на ВІЛ; 2) принципи вигодовування дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, і профілактики у них інфекцій; 3) навички консультування.

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 до догляду і виховання дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, – співробітники будинків дитини (група респондентів 2) і 30 соціальних працівників НДО (група респондентів 3). Слід зазначити, що 10 медичних працівників і 7 соціальних працівників брали участь у навчально-інформаційних семінарах із питань медичного ведення і догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих дітей.

Перший блок питань стосувався фактичних знань щодо уточнення ВІЛ-статусу дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, методів діагностики ВІЛ-інфекції. Ці знання відповідають принципу консультування та тестування на ВІЛ «Надавати достовірну та повну інформацію», що відображено у протоколі «Про удосконалення добровільного консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію», затвердженого Наказом МОЗ України від 19.08.2005 р. № 415 [29]. Респондентам запропоновано 6 тверджень відносно циркуляції материнських антитіл у крові дітей, методів і термінів обстеження дітей (табл. 7.2). Три твердження (№ 2, 5, 6) були вірні, три – помилкові (№ 1, 3, 4). 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, насамперед медичних працівників, має бути значно вищим, ніж серед населення України загалом.

Аналіз відповідей на перший блок питань свідчить, що медичні працівники у більшості випадків відповідали вірно, але 20–30 % відповідей щодо методів діагностики ВІЛ-інфекції (ІФА, ІБ і ПЛР) у різні терміни життя дитини були помилковими. Знання осіб без медичної освіти з цих питань вірогідно гірші. Рівень і глибина поінформованості серед осіб, які здійснюють догляд за ВІЛ-інфікованими дітьми, є недостатніми та досить обмеженими. Формулювання питань було дещо складним, але особи, що доглядають за дітьми, мають бути певною мірою обізнаними з питань уточнення ВІЛ-статусу у дітей.

Таблиця 7.2

Розподіл відповідей щодо уточнення ВІЛ-статусу у дітей ВІЛ-інфікованих матерів

Чи є твердження вірним?	Група респондентів						p < 0,05
	1		2		3		
	Так (%)	Ні (%)	Так (%)	Ні (%)	Так (%)	Ні (%)	
1	2	3	4	5	6	7	8
1. Усі діти, народжені ВІЛ-інфікованими жінками, інфіковані ВІЛ	10 (20)	40 (80)	14 (46,7)	16 (53,3)	6 (20)	24 (80)	p <sup>1-2</sup> , p <sup>2-3</sup>
2. У всіх дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, у крові є антитіла до ВІЛ	38 (76)	12 (24)	17 (56,7)	13 (43,3)	20 (66,7)	10 (33,3)	-
3. ІФА виявляє сумарні антитіла до ВІЛ і дозволяє встановити діагноз ВІЛ-інфекції у дітей ВІЛ-інфікованих матерів у віці до 18 міс	8 (16)	42 (84)	28 (93,3)	2 (6,7)	20 (66,7)	10 (33,3)	p <sup>1-2</sup> , p <sup>1-3</sup> , p <sup>2-3</sup>
4. ІБ – виявлення генетичного матеріалу ВІЛ – дозволяє встановити діагноз ВІЛ-інфекції у дітей ВІЛ-інфікованих матерів у віці до 18 міс	10 (20)	40 (80)	16 (53,3)	14 (46,7)	12 (40)	18 (60)	p <sup>1-2</sup>

Продовження табл. 7.2

1	2	3	4	5	6	7	8
5. У дитини ВІЛ-інфікованої матері інфікування виключають при отриманні двох негативних результатів ІФА у віці до 18 міс чи одного – у віці після 18 міс	48 (96)	2 (4)	17 (56,7)	13 (43,3)	28 (93,3)	2 (6,7)	$p^{1-2}, p^{2-3}$
6. Дітям ВІЛ-інфікованих матерів у віці до 18 міс можна встановити діагноз за допомогою ПЛР	35 (70)	15 (30)	16 (53,3)	14 (46,7)	22 (73,3)	8 (26,7)	$p^{1-2}$
7. Тестування дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою, обов'язкове, відмова від обстеження дитини – це порушення закону	21(42)	29 (58)	28 (93,3)	2 (6,7)	8 (26,7)	22 (73,3)	$p^{1-2}, p^{2-3}$
8. До- та післятестове консультування, повідомлення про результат тесту слід здійснювати з дотриманням конфіденційності	46 (92)	4 (8)	17 (56,7)	13 (43,3)	30 (100)	-	$p^{1-2}, p^{2-3}$
9. Конфіденційність означає не повідомляти нікого про ВІЛ-статус батьків і дитини	7 (14)	43 (86)	26 (86,7)	4 (13,3)	25 (83,3)	5 (16,7)	$p^{1-2}, p^{1-3}$
10. Тестування дітей на ВІЛ методом ІФА є безоплатним для всіх, але тестування методом ПЛР – платне	15 (30)	35 (70)	22 (73,3)	8 (26,7)	8 (26,7)	22 (73,3)	$p^{1-2}, p^{2-3}$



Виходячи з того, що консультування ВІЛ-інфікованих жінок – найефективніший шлях підвищення якості життя їх дітей, тому медичні працівники та соціальні працівники НДО повинні володіти навичками консультування з питань медичного ведення и немедичного догляду не інфікованих ВІЛ і ВІЛ-інфікованих дітей.

Другий блок питань стосувався інформованості респондентів про принципи консультування і тестування на ВІЛ, відображених у протоколі щодо добровільного консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію [29].

Чотири питання (№ 7–10) стосувалися обов'язкових мінімальних вимог до процедури консультування і тестування – добровільності, конфіденційності та доступності. Восьме питання було вірним, інші три (№ 7, 9, 10) – помилковими. Про принцип добровільності не знають 42 % медичних співробітників і переважна більшість осіб без медичної освіти. Для соціальних працівників, більшість серед яких – ЛЖВ, це питання постає дуже гостро, тому усі вони відповіли вірно. Переважна більшість респондентів груп 1 і 3 вірно відповіла на питання № 9 щодо принципу конфіденційності, але відповідь респондентів групи 2 свідчить, що особи без медичної освіти не повною мірою розуміють, що таке «конфіденційність». На питання № 10 щодо принципу економічної доступності тестування більше помилкових відповідей надали респонденти групи 2.

Наступний блок питань стосувався фактичних знань із вигодовування дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, і первинної профілактики у них інфекцій. Ці знання відповідають принципу консультування «Надавати достовірну та повну інформацію». Респондентам пропонувалося 5 тверджень: № 1, 2, 4 – вірні, № 3, 5 – помилкові (табл. 7.3). Перші три питання присвячені вигодовуванню немовлят як методу профілактики перинатальної передачі ВІЛ. Переважна більшість медичних спеціалістів відповіла вірно на ці питання. Не інфіковані ВІЛ люди без медичної освіти недостатньо інформовані про можливість інфікування ВІЛ при грудному вигодовуванні.

Таблиця 7.3

## Розподіл відповідей щодо вигодовування дітей ВІЛ-інфікованих матерів

Чи є твердження вірне?	Групи респондентів						p < 0,05
	1		2		3		
	Так (%)	Ні (%)	Так (%)	Ні (%)	Так (%)	Ні (%)	
1. Дитина може інфікуватися ВІЛ від ВІЛ-інфікованої матері під час годування груддю	45 (90)	5 (10)	15 (53,3)	14 (46,7)	28(93,4)	2 (6,6)	p <sup>1-2</sup> , p <sup>2-3</sup>
2. Вигодовування термічно обробленим грудним молоком не приводить до передачі ВІЛ	38 (76)	12 (24)	20 (66,7)	10 (33,3)	22 (73,4)	8 (26,6)	-
3. Змішане вигодовування знижує ризик інфікування дитини від ВІЛ-інфікованої матері	8 (16)	42 (84)	24 (80)	6 (20)	12 (40)	18 (60)	p <sup>1-2</sup> , p <sup>1-3</sup> , p <sup>2-3</sup>
4. Для профілактики пневмоцистної пневмонії дітям з неуточненим ВІЛ-статусом з 4–6-тижневого віку до 1 року тричі на тиждень дають ТМП/СМК	36 (72)	14 (28)	15 (50)	15 (50)	19 (63,3)	11 (36,7)	p <sup>1-2</sup>
5. Дітям з неуточненим ВІЛ-статусом щеплення не проводять	11 (22)	39 (78)	26 (86,7)	4 (13,3)	15 (50)	15 (50)	p <sup>1-2</sup> , p <sup>1-3</sup>

Проте 16 % медичних спеціалістів також не знають про підвищення ризику трансмісії ВІЛ при змішаному вигодовуванні. Питання № 4 і 5 стосуються первинної профілактики інфекцій у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками. Майже третина медичних спеціалістів не володіють інформацією щодо порядку первинної профілактики пневмоцистної пневмонії, 22 % помиляються у питаннях щеплення. Такі дані свідчать про недостатній рівень інформованості як медиків, так і осіб без медичної освіти.

Слід зазначити, що респонденти, які брали участь в інформаційно-навчальних семінарах із питань запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини або з питань догляду і підтримки ВІЛ-інфікованих дітей, виявилися більш обізнаними щодо діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, принципів добровільного тестування і консультування, особливостей вигодовування та первинної профілактики інфекцій у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, ніж ті, хто ніколи не брав участі в подібних заходах. Кількість вірних відповідей у таких осіб коливалася у межах 86–100 %.

Наступний блок питань стосувався навичок консультування «Слухати та пізнавати» і «Формування впевненості та надання підтримки». З наведених у табл. 7.4 чотирьох тверджень № 2 є помилковим, три інших – вірні. На питання № 1 цього блоку щодо визначення поняття «консультування» більшість респондентів відповіли вірно. Але на інші три питання щодо конкретних навичок «Слухати та дізнаватися» і «Формування впевненості та надання підтримки» відповіді респондентів розподілилися майже однаково, що свідчить про низьку обізнаність з цих питань.

Результати дослідження свідчать, що медичні спеціалісти мають відносно задовільну обізнаність щодо методів уточнення ВІЛ-статусу в дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, поінформовані щодо принципів вигодовування дітей ВІЛ-інфікованих жінок і первинної профілактики інфекцій у цих дітей, але їх інформованість щодо принципів добровільного тестування та консультування недостатня.

## Розподіл відповідей щодо навичок консультування

Чи є твердження вірним?	Група респондентів						p < 0,05
	1		2		3		
	Так (%)	Ні (%)	Так (%)	Ні (%)	Так (%)	Ні (%)	
1. Консультування – це надання допомоги шляхом спілкування	43 (86)	7 (14)	20 (66,7)	10(33,3)	22 (73,3)	8(26,7)	-
2. Завдання консультування – примусити осіб, яких консультують, виконувати рекомендації консультанта	30 (60)	20 (40)	16 (53,3)	14 (46,7)	10 (33,3)	20(66,7)	-
3. Активне слухання, з'ясування без осуду стверджень пацієнта більш сприяє прийняттю ним рішень, ніж надання чітких рекомендацій	26 (52)	24 (48)	10(33,3)	20 (66,7)	14 (46,7)	16 (53,3)	-
4. Консультант повинен розпізнавати та схвалювати все, що батьки (опікуни) та їх дитина роблять вірно	30 (60)	20 (40)	17 (56,7)	13 (43,3)	20 (69)	9 (31)	-

Соціальні працівники мають низьку обізнаність із медичних аспектів діагностики ВІЛ-інфекції у дітей та особливостей їх медичного ведення, але їх інформованість щодо принципів консультування та тестування на ВІЛ задовільна. Серед цієї категорії респондентів рівень інформованості немедичного персоналу з більшості питань уточнення ВІЛ-статусу у дітей ВІЛ-інфікованих матерів, вигодовування та профілактики інфекцій, а також принципів консультування був недостатнім.

Таким чином, виявлено цілу низку біоетичних проблем, що призводить до порушення прав дітей з боку як медичних працівників, так і батьків та негативно позначається на якості надання медичної допомоги дітям. Встановлено, що недостатня інформованість з питань ВІЛ-інфекції створює передумови для таких порушення прав дітей. Доведено, що підвищення інформованості медичних працівників, та подальше проведення такими спеціалістами консультування матерів і осіб з близького оточення дітей ВІЛ-інфікованих жінок запобігає порушенню прав дітей та є заходом профілактики жорстокого поводження з ними. Цей факт є обґрунтуванням необхідності включення консультативної допомоги до протоколу комплексного медичного ведення дітей з перинатальним контактом із ВІЛ.

Алгоритм першого консультування жінки на етапі педіатричного ведення дитини включає надання загальної інформацію про ризик інфікування дитини ВІЛ, порядок уточнення ВІЛ-статусу дитини і медичного спостереження, необхідність опортуністичних інфекцій, особливості вакцинації дитини (Додаток Б). Обстеження дитини на ВІЛ проводиться з дотриманням біоетичних норм, на підставі поінформованої згоди матері (батьків) після проведення дотестового консультування. Отримання результату тестування дитини на ВІЛ (як позитивного, так і негативного) супроводжується післятестовим консультуванням батьків (алгоритм консультування наведено у додатку В).

## РОЗДІЛ 8

## АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для перевірки наукової гіпотези про наявність відмінностей у стані здоров'я дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, у порівнянні з дітьми ВІЛ-негативних матерів, а також залежно від ВІЛ-статусу (інфіковані чи не інфіковані ВІЛ), перинатальної дії наркотичних речовин (матері – СН чи не СН), або профілактичних втручань, а також для пошуку доказів діагностичної ефективності результатів досліджень для уточнення ВІЛ-статусу у дітей ВІЛ-інфікованих жінок, у відповідності до завдань, нами було обрано такі методологічні підходи: проспективне дослідження стану здоров'я новонароджених і дітей раннього віку, народжених ВІЛ-інфікованими жінками (когортне, групи порівняння, випадок – контроль); ретроспективне дослідження: факторів ризику, що впливають на передачу ВІЛ дітям від матерів і стан здоров'я неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок (групи порівняння), ефективності та безпеки методів профілактики перинатальної передачі ВІЛ і профілактики пневмоцистної пневмонії для дітей (групи порівняння), діагностичної цінності клінічних симптомів і лабораторних методів для уточнення ВІЛ-статусу дітей (групи порівняння), причин смерті дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками (когортне). Для виявлення біоетичних проблем, що виникають під час медичного ведення ВІЛ-інфікованих жінок та їх дітей, проведено динамічне (реєстрація випадків порушень) і одномоментне дослідження (опитування респондентів); для перевірки наукової гіпотези про наявність відмінностей у ставленні до цих проблем різних верств населення проведено одномоментне когортне дослідження – анкетування медичних спеціалістів, соціальних працівників, ВІЛ-інфікованих осіб, не інфікованих ВІЛ людей без медичної та соціальної освіти (одномоментне, когортне, групи порівняння).

У дослідження було включено 606 дітей ВІЛ-інфікованих жінок, які перебували на обліку в Одеському обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом із діагнозом «Дитина з перинатальним контактом із ВІЛ», що відповідає рубрикам МКХ-10: особа, у якої є контакт із хворим і можливість зараження ВІЛ (Z20.6), або особа, у якої при лабораторному дослідженні виявлено антитіла до ВІЛ чи ВІЛ (R75). Критерієм включення дітей у когорту проспективного дослідження стану здоров'я було те, що вони народжені ВІЛ-інфікованими жінками у 2000–2004 рр.; критерієм виключення з когорти проспективного дослідження була відсутність у живих дітей результатів досліджень, що дозволили б остаточно встановити ВІЛ-статус. На підставі уточнення ВІЛ-статусу за результатами дослідження антитіл до ВІЛ у сироватці крові дітей методом ІФА з підтвердженням позитивних результатів ІБ у віці після 18 міс було виділено три групи: група 1 – 334 не інфікованих ВІЛ дитини 2000–2004 рр. народження (проспективне дослідження) і 120 неінфікованих дітей 1996–1999 рр. народження (ретроспективне вивчення динаміки зникнення материнських антитіл до ВІЛ); група 2 – 115 ВІЛ-інфікованих дітей 2000–2004 рр. народження, які увійшли в когорту проспективного дослідження; група 3 – 33 померлих до 1 року і 4 померлих після 1 року дітей з неуточненим ВІЛ-статусом 2000–2004 рр. народження. У КГ включено 100 дітей, народжених ВІЛ-негативними жінками у 2000–2004 рр., вибраних у дитячих поліклініках Одеси методом випадкової вибірки.

Враховуючи розповсюдженість у когорті дослідження дітей матерів-СІН, а також значущість впливу пренатальної експозиції наркотичних речовин на стан здоров'я дітей, у групах проспективного дослідження було виділено підгрупи: 1.1 і 2.1 – діти матерів, які не вживали наркотичних речовин, та 1.2 і 2.2 – діти жінок-СІН. Виділення таких підгруп дозволило оцінити стан здоров'я дітей когорти дослідження з урахуванням негативного впливу пренатальної експозиції наркотичних речовин.

Ефективність і безпеку методів профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини оцінювали методом порівняння показників перинатальної трансмісії ВІЛ (відсоток ВІЛ-інфікованих дітей) у підгрупах з урахуванням пренатальної експозиції наркотичних речовин (1.1, 2.1, 1.2 і 2.2). Для оцінки окремих схем АРВ-профілактики кожна з 4 підгруп було розділено ще на 4 підгрупи залежно від повноти профілактичної схеми: підгрупа А: триетапна АРВ-профілактика – жінці під час вагітності застосовували ZDV у дозі 300 мг двічі на добу з 34–36-го тижня вагітності до пологів; жінці у пологах – ZDV у дозі 300 мг кожні 3 год до народження дитини і NVP у дозі 200 мг одноразово у початковому періоді пологів; новонародженому – ZDV у вигляді сиропу в дозі 4 мг/кг двічі на добу протягом перших 7 днів життя і/або NVP у вигляді сиропу в дозі 2 мг/кг одноразово на третю добу життя; підгрупа Б: двоетапна АРВ-профілактика – жінці у пологах – NVP у дозі 200 мг одноразово у початковому періоді пологів; новонародженому – ZDV у вигляді сиропу в дозі 4 мг/кг двічі на добу протягом перших 7 днів життя і/або NVP у вигляді сиропу в дозі 2 мг/кг одноразово на третю добу життя; підгрупа В: одноетапна АРВ-профілактика – новонародженому – NVP у вигляді сиропу в дозі 2 мг/кг двічі (відразу після народження і на третю добу життя) або такий же прийом NVP у поєднанні з ZDV у вигляді сиропу в дозі 4 мг/кг двічі на добу протягом перших 7 днів; підгрупа Г: відсутність АРВ-профілактики (природний рівень трансмісії). Аналіз ефективності та безпеки виду пологів вивчали у підгрупах: *a* – розродження за допомогою планової операції кесаревого розтину; *б* – пологи через природні родові шляхи. Аналіз ефективності та безпеки первинної профілактики пневмоцистної пневмонії вивчали у підгрупах: *в* – діти приймали ТМП/СМК; *г* – діти не приймали ТМП/СМК.

Встановлено, що розвиток епідемії з 2000 до 2007 рр. ВІЛ-інфекції у регіоні характеризувався збільшенням питомої ваги дітей ВІЛ-інфікованих матерів у загальній популяції новонароджених (0,91 % у 2000 р., 1,51 % у 2006 р.; ВШ = 1,66; 95 % ДІ 1,39–1,99); при цьому захворюваність дітей на



ВІЛ-інфекцію суттєво не змінювалася (0,15 ‰ у 2000 р. і 0,14 ‰ у 2006 р.), а питома вага нових випадків інфікування ВІЛ серед дітей ВІЛ-інфікованих жінок зменшувалася (ВШ = 1,74; 95 % ДІ 1,03–2,96), відповідно зростала питома вага неінфікованих дітей з перинатальним контактом з ВІЛ.

На підставі монофакторного аналізу даних перебігу перинатального періоду у 486 дітей ВІЛ-інфікованих жінок виявлено низку прогностично значущих для перинатальної передачі ВІЛ факторів ризику. Цілком закономірно, що при пізньому зверненні вагітної до жіночої консультації (ВШ<sup>1-2</sup> = 2,95; 95 % ДІ 1,90–4,59) і при пізньому виявленні в неї ВІЛ-інфекції (ВШ<sup>1-2</sup> = 2,92; 95 % ДІ 1,83–4,65) ризик трансмісії ВІЛ зростає, тому що відсутність антенатального спостереження і допомоги обмежує можливості лікування захворювань, патологічних станів вагітності та проведення профілактичних програм. Наші дані корелюють з даними L. Mofenson (1997), W. Shearer (2000), U. Visco-Comandini (2005) про те, що куріння (ВШ<sup>1-2</sup> = 2,33; 95 % ДІ 1,49–3,64) і вживання ін'єкційних наркотиків (ВШ<sup>1-2</sup> = 2,28; 95 % ДІ 1,47–3,53) сприяють трансмісії ВІЛ. Показано, що наявність у вагітної жінки опортуністичних інфекцій (ВШ<sup>1-2</sup> = 3,42; 95 % ДІ 1,90–6,16), туберкульозу (ВШ<sup>1-2</sup> = 3,18; 95 % ДІ 1,43–7,09), бактеріальних інфекцій (ВШ<sup>1-2</sup> = 2,95; 95 % ДІ 1,50–5,81), сифілісу (ВШ<sup>1-2</sup> = 2,96; 95 % ДІ 1,60–5,50), трихомоніазу (ВШ<sup>1-2</sup> = 2,49; 95 % ДІ 1,27–4,88), бактеріального вагінозу (ВШ<sup>1-2</sup> = 2,37; 95 % ДІ 1,29–4,34), вірусного гепатиту В (ВШ<sup>1-2</sup> = 2,37; 95 % ДІ 1,01–5,58), вірусного гепатиту С (ВШ<sup>1-2</sup> = 1,96; 95 % ДІ 1,06–3,63) підвищують ризик передачі ВІЛ дитині. Ми виявили, що передача ВІЛ збільшується при кровотечі під час вагітності (ВШ<sup>1-2</sup> = 4,59; 95 % ДІ 1,27–16,56), за наявності петрифікатів у плаценті (ВШ<sup>1-2</sup> = 2,00; 95 % ДІ 1,13–3,53). Отримані дані про підвищення ризику передачі ВІЛ дитині при пологах через природні пологові шляхи (ВШ<sup>1-2</sup> = 2,38; 95 % ДІ 1,35–4,19), при безводному періоді тривалістю 4 год і більше (ВШ<sup>1-2</sup> = 3,03; 95 % ДІ 1,90–4,77), при проведенні амніотомії або епізіотомії (ВШ<sup>1-2</sup> = 2,78; 95 % ДІ 1,10–7,03), за відсутності триетапної АРВ-профілактики (ВШ<sup>1-2</sup> = 2,86; 95 % ДІ 1,80–4,55),

при грудному вигодовуванні ( $ВШ^{1-2} = 5,26$ ; 95 % ДІ 1,87–14,83) корелюють з результатами Європейського колаборативного дослідження (1999), даними D. Dunn (1995), E. Cooper (2002). Результати дослідження також узгоджуються з даними G. Fang (1995) і P. Stratton (1999) про те, що недоношеність ( $ВШ^{1-2} = 3,47$ ; 95 % ДІ 1,97–6,11) і низька маса тіла новонародженого ( $ВШ^{1-2} = 2,24$ ; 95 % ДІ 1,35–3,70) є факторами ризику інфікування ВІЛ, але не підтвердили даних С. Throne (2004) про зв'язок ризику інфікування ВІЛ із жіночою статтю дитини. Ми виявили нові прогностичні фактори трансмісії ВІЛ: маса тіла  $\leq 2,8$  кг (показник, що об'єднує недоношених дітей і дітей зі ЗВУР;  $ВШ^{1-2} = 3,82$ ; 95 % ДІ 2,40–5,99); наявність у новонародженого синдрому абстиненції ( $ВШ^{1-2} = 3,49$ ; 95 % ДІ 1,70–7,17), перинатального ураження ЦНС ( $ВШ^{1-2} = 2,46$ ; 95 % ДІ 1,57–3,85), вроджених вад розвитку ( $ВШ^{1-2} = 2,32$ ; 95 % ДІ 1,12–4,81), асфіксії ( $ВШ^{1-2} = 2,04$ ; 95% ДІ 1,22–3,41).

Проведене дослідження дозволило виявити взаємозв'язок між прогностично значущими факторами ризику та оцінити їх вплив на рівень трансмісії у поєднанні. Після виключення з дослідження даних дітей, які вигодовувалися груддю, проведено процедуру кластерного і регресійного аналізу, побудовано ієрархічне дерево факторів ризику вертикальної передачі ВІЛ, що дало можливість виявити об'єднання кластерів у нові класи таксономій. Багатофакторний аналіз методом Varimax normalized виявив 2 значущих фактора: 1) соціально-біологічний – шкідливі звички матері, недоношеність або ЗВУР у новонароджених (кластери з показниками дисперсії 0,61–0,69) – збільшує ризик передачі ВІЛ дитині у 4,56 разу ( $ВШ = 4,56$ ; 95 % ДІ 2,82–7,36); 2) медичний – відсутність АРВ-профілактики і пологи через природні пологові шляхи (кластери з показниками дисперсії 0,74–0,75; рис 1) – збільшує ризик передачі ВІЛ дитині у тричі ( $ВШ = 3,04$ ; 95 % ДІ 1,9–4,87). Поєднання у однієї дитини двох комплексів факторів збільшує ризик перинатальної трансмісії ВІЛ у 6 разів ( $ВШ = 6,04$ ; 95 % ДІ 3,14–11,76).

Ідентифікація найбільш значущих факторів ризику інфікування ВІЛ є науковим обґрунтуванням оцінки перинатального ризику у новонароджених і визначення показань для раннього уточнення ВІЛ-статусу за допомогою ПЛР. Виявлення групи підвищеного ризику інфікування ВІЛ (недоношені або діти зі ЗВУР матерів-СІН, які не зазнали профілактичних заходів під час антенатального періоду та пологів) і обстеження у ранньому неонатальному віці таких дітей дозволили за період проспективного дослідження відібрати 15 дітей з доведеним антенатальним інфікуванням ВІЛ, що дало можливість 60 % з них рано призначити ВААРТ та зберегти їх життя.

Виявлено інші (крім ВІЛ-інфекції) фактори негативного впливу на стан здоров'я дітей з перинатальним контактом із ВІЛ. На підставі монофакторного аналізу даних перинатального періоду у 334 неінфікованих новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок виявлено низку інших факторів ризику, що негативно впливають на стан їхнього здоров'я. Характерною рисою групи дослідження є відсутність антенатального спостереження ( $ВШ^{КГ-1} = 8,02$ ; 95 % ДІ 2,45–26,25), що знижувало якість медичної допомоги. Про соціальну дизадаптованість частки ВІЛ-інфікованих жінок свідчить той факт, що від 15 % новонароджених групи 1 матері відмовилися у пологовому будинку. Вживали ін'єкційні наркотики 32,1 % матерів групи 1; у КГ таких випадків не виявлено. Інші шкідливі звички також вірогідно частіше відзначалися у групі 1, ніж у КГ: зловживання алкоголем – 16,2 % ( $ВШ^{КГ-1} = 19,08$ ; 95 % ДІ 2,61–139,8), куріння – 44,5 % ( $ВШ^{КГ-1} = 9,22$ ; 95 % ДІ 4,34–19,62). Частіше, ніж в КГ, у ВІЛ-інфікованих вагітних діагностовано різноманітні інфекції: ПСШ (14,5 %), що передаються через кров (13,5 %), інші вірусні або бактеріальні (34,8 %), а також опортуністичні (9,7 %), більшість збудників яких належать водночас до групи TORCH-інфекцій. У ВІЛ-інфікованих вагітних частіше, ніж у КГ, виявлено хронічну плацентарну недостатність ( $ВШ^{КГ-1} = 4,42$ ; 95 % ДІ 2,52–7,75), анемію ( $ВШ^{КГ-1} = 3,31$ ; 95 % ДІ 2,0–5,5), багатоводдя чи маловоддя ( $ВШ^{КГ-1} = 3,03$ ; 95 % ДІ 1,04–8,88).

Поширеність у ВІЛ-інфікованих вагітних шкідливих звичок, патологічний перебіг вагітності, розповсюдженість у них інфекцій дають підстави включати їх новонароджених у групу ризику з вроджених інфекцій (вірусний гепатит В чи С, сифіліс, токсоплазмоз, герпесвірусна або цитомегаловірусна інфекція), наслідків хронічної внутрішньоутробної гіпоксії (перинатальне ураження ЦНС, ЗВУР), синдрому абстиненції.

Доведено, що новонароджені, які надалі виявилися інфікованими ВІЛ, демонструють нижчі показники гестаційної зрілості та фізичного розвитку, ніж неінфіковані діти; проте останні мають нижчі показники, ніж новонароджені КГ. Антропометричні показники у новонароджених матерів-СІН у групах були вірогідно нижчими, ніж у дітей матерів-не СІН. Середній гестаційний вік новонароджених у групі 1 дорівнював 38,72 тиж (95 % ДІ 38,54–38,91), у групі 2 був вірогідно менше – 38,05 тиж (95 % ДІ 37,66–38,44), у КГ найвищий – 39,22 тиж (95 % ДІ 38,91–39,54). Питома вага недоношених серед дітей ВІЛ-інфікованих жінок дітей віще, ніж у КГ (ВШ = 5,32 95 % ДІ 1,64–17,29), що корелює з даними J. Lambert (2000): у групі 1 (9,2 %); у групі 2 – 22,61 % (ВШ<sup>1-2</sup> = 2,99; 95 % ДІ 1,68–5,34); у КГ – 3,0 % (ВШ<sup>КГ-1</sup> = 3,36; 95 % ДІ 1,01–11,23; ВШ<sup>КГ-2</sup> = 9,45; 95 % ДІ 2,76–32,29). Ми виявили, що питома вага дітей зі ЗВУР дорівнювала у КГ – 7 %, а у когорті новонароджених ВІЛ-інфікованих матерів 37,6 % (ВШ = 8,08 95 % ДІ 3,67–17,83): у групі 1 – 21,1 %, у групі 2 – 41,4 % (ВШ<sup>КГ-1</sup> = 3,59; 95 % ДІ 1,59–8,12; ВШ<sup>КГ-2</sup> = 12,22; 95 % ДІ 5,14–29,1; ВШ<sup>1-2</sup> = 2,54; 95 % ДІ 1,55–4,15). У підгрупі 1.2 порівняно з підгрупою 1.1 збільшена частка недоношених (ВШ<sup>1.1-1.2</sup> = 2,94; 95 % ДІ 1,36–6,38) і дітей зі ЗВУР (ВШ<sup>1.1-1.2</sup> = 2,47; 95 % ДІ 1,52–4,02). Аналіз гармонійності розвитку новонароджених продемонстрував асиметрію розвитку у 50,9 % дітей групи 1 і у 59,4 % новонароджених групи 2 ( $p > 0,05$ ), що має зв'язок з курінням матерів ( $\tau = 0,4$ ).

Виявлено, що особливості перебігу періоду адаптації новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок полягають у зниженні оцінки за шкалою Апгар: у першу хвилину життя у КГ – 8,35 (95 % ДІ 8,28–8,42), у групі 1 – 8,16 (95 %

Ді 8,08–8,24) і у групі 2 – 7,89 (95 % Ді 7,72–8,03). Частка дітей з оцінкою 6–7 балів дорівнювала: у групі 1 – 14,6 %, у групі 2 – 22,7 % і у КГ – 2,04 %. Нижче 6 балів оцінка за шкалою Апгар була у 1,0 % новонароджених групи 1 і у 4,1 % у групі 2; у КГ подібних випадків не виявлено. На п'ятій хвилині життя простежувались схожі тенденції в оцінці за шкалою Апгар. Порівняння оцінки за шкалою Апгар у першу і п'яту хвилину в підгрупах з урахуванням пренатальної дії наркотичних речовин виявило вірогідно нижчі показники у дітей матерів-СІН. У дітей ВІЛ-інфікованих матерів відсоток транзиторної первинної втрати маси тіла був вірогідно меншим – 5,49 % (95 % Ді 5,31–5,68), ніж у КГ – 6,12 % (95 % Ді 5,78–5,36), що, ймовірно, зумовлено штучним вигодовуванням. У групах порівняння не виявлено статистичних відмінностей між частотою неонатальної жовтяниці та інших транзиторних станів.

Доцільність шкірного контакту дітей з ВІЛ-інфікованими матерями науково обґрунтовано на підставі вивчення особливостей становлення мікробіоценозу шкіри дітей ВІЛ-інфікованих жінок, народжених за допомогою кесаревого розтину. Виявлено, що у 85,7–94,5 % дітей ВІЛ-інфікованих матерів мікробна контамінація шкіри виявляється вже з народження, а шкіра новонароджених ВІЛ-негативних жінок при аналогічному виді розродження, як правило, стерильна. Ранній контакт «шкіра до шкіри» та цілодобове сумісне перебування новонароджених із ВІЛ-інфікованими матерями призводять до колонізації їх шкіри не тільки сапрофітною, а й умовно-патогенною флорою, що виявляє резистентність до окремих антибіотиків. Проте у дітей ВІЛ-інфікованих матерів, які у зв'язку із станом породілей не мають шкірного контакту та перебувають окремо від матерів, відбувається контамінації шкіри поліантибіотикорезистентною нозокоміальною мікрофлорою.

Дослідження показало, що для новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок порівняно з КГ характерно підвищення частоти захворювань перинатального періоду (ВШ = 3,36; 95 % Ді 2,1–5,39). Пропорційний показник

захворюваності (ППЗ), розрахований порівняно з популяційним дорівнював 200,1 %. Питома вага новонароджених із захворюваннями у ранньому неонатальному періоді у групі 1 сягала 52,2 %, у групі 2 – 71,9 %, у КГ – 29,0 % ( $VШ^{КГ-1} = 2,7$ ; 95 % ДІ 1,52–4,81;  $VШ^{КГ-2} = 6,34$ ; 95 % ДІ 3,24–12,41;  $VШ^{1-2} = 3,26$ ; 95 % ДІ 2,08–5,11). Найбільш поширені захворювання – це перинатальне ураження ЦНС ( $VШ^{КГ-1} = 5,77$ ; 95 % ДІ 2,67–12,48;  $VШ^{1-2} = 2,36$ ; 95 % ДІ 1,51–3,68) і асфіксія ( $VШ^{КГ-1} = 6,04$ ; 95 % ДІ 1,43–25,47;  $VШ^{1-2} = 1,81$ ; 95 % ДІ 1,07–3,04). Вроджені інфекції у КГ не виявлено, а у групі 1 зареєстровано у 7,6 %, у групі 2 – у 16,7 % новонароджених ( $VШ^{1-2} = 2,42$ ; 95 % ДІ 1,28–4,60). Вроджені вади розвитку діагностовано у 5,8 % новонароджених у групі 1 і у 7,02 % – у групі 2 ( $p > 0,05$ ); ППЗ на вади розвитку у порівнянні з популяційним сягав 310,8 %. Для новонароджених ВІЛ-інфікованих матерів характерна поширеність синдрому абстиненції: групі 1 – у 4,9 %, у групі 2 – у 15,2 % дітей ( $VШ^{1-2} = 3,49$ ; 95 % ДІ 1,70–7,17). Синдром респіраторного розладу виявлено у 5,4 % дітей у групі 1 і у 7,02 % у групі 2 ( $p > 0,05$ ). Усі захворювання вірогідно частіше реєструвалися у підгрупах новонароджених матерів-СІН.

Доведено, що новонароджені ВІЛ-інфікованих жінок демонструють вищий показник смертності, що пов'язано із супровідними інфекціями матерів, ускладненим перебігом вагітності та пологів, із соціальним неблагополуччям ВІЛ-інфікованих жінок, а також із розповсюдженістю у когорті недоношених дітей. Пропорційний показник смертності дітей ВІЛ-інфікованих матерів у неонатальному періоді дорівнював 192,7 %. Серед причин смерті на першому місці вроджені вади розвитку (33,4 %); на другому місці (по 16,7 %) – вроджені інфекції, а також глибока морфофункціональна незрілість. Інші причини однаковою мірою були представлені кишковою інфекцією, асфіксією, синдромом раптової смерті, нещасним випадком.

Виявлено взаємозв'язок між несприятливими факторами впливу на стан здоров'я неінфікованих новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок та виділено

за допомогою монофакторного, регресійного, кластерного та багатофакторного аналізу методом Varimax normalized два комплекси факторів. Об'єднання кластерів з показниками дисперсії 0,62–0,76 у фактор першого роду продемонструвало, що захворювання дітей у неонатальному періоді мають патогенетичний зв'язок з патологічним перебігом третього триместру вагітності, плацентарною недостатністю і ЗВУР. Об'єднання кластерів з показниками дисперсії 0,53–0,61 у фактор другого роду показало, що причини народження дитини недоношеною криються у відсутності антенатального спостереження (у зв'язку з пізнім зверненням вагітних до жіночої консультації), наявності у матерів шкідливих звичок і проявів ВІЛ-інфекції.

Встановлено, що особливості гемограми новонароджених ВІЛ-інфікованих матерів, полягають у підвищенні рівня гемоглобіну, гематокриту, що зумовлено розповсюдженістю поліцитемії унаслідок хронічної внутрішньоутробної гіпоксії та ЗВУР ( $\rho=0,31$ ). Ці відмінності більшою мірою характеризують дітей матерів-СІН. У новонароджених групи 2, народжених матерями-СІН, виявлено підвищення рівня паличкоядерних гранулоцитів, що пов'язано з інфекціями у матерів ( $\rho=0,35$ ).

Стан гуморальної ланки імунітету в не інфікованих ВІЛ новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок характеризується підвищенням рівнів IgM (група 1 – 53,0 мг %; 95 % ДІ 39,8–66,2; КГ – 28,4 мг %; 95 % ДІ 12,9–43,9) і ЦК, зниженням рівня IgA, що, ймовірно, є результатом трансплацентарного і внутрішньоутробного контакту з антигенами збудників вірусних і бактеріальних інфекцій. Порушень клітинної ланки імунітету в новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок не виявлено.

Доведено недоцільність щоквартального дослідження крові дітей ВІЛ-інфікованих жінок методом ІФА у віці до 18 міс, тому що аналіз зникнення материнських антитіл до ВІЛ у 313 неінфікованих дітей продемонстрував низьку діагностичну специфічність (ДС) дослідження антитіл до ВІЛ у віці до 18 міс (у 3 міс – 0,005; у 6 міс – 0,04; у 9 міс – 0,12; у 12 міс – 0,44; у 15 міс

– 0,76; рис. 2). Серологічне дослідження слід проводити у віці від 18 до 21 міс, коли ДС методу ІФА зростає від 0,88 до 0,99. Проведення першого дослідження на наявність антитіл до ВІЛ у крові з пуповини доцільне, тому що на підставі виявлення антитіл до ВІЛ у крові, згідно з чинним законодавством, дитину, у якої є контакт із хворим і можливість зараження ВІЛ (Z20.6), умовно зараховують до категорії ВІЛ-інфікованих і виплачують соціальну допомогу. Отримання позитивного результату ІФА тестування крові з пуповини також є підставою для взяття на облік для подальшого диспансерного спостереження як дитини у якої при лабораторному дослідженні виявлено антитіла до ВІЛ чи ВІЛ (R75).

Дослідження дозволило виявити низку клінічних проявів, станів і лабораторних показників, що сприяють ранньому уточненню ВІЛ-статусу дітей ВІЛ-інфікованих жінок, і при їх наявності є показанням для негайного (непланового) тестування крові для визначення генетичного матеріалу ВІЛ методом ПЛР. Високу діагностичну чутливість (ДЧ  $\geq 0,9$ ) на першому році життя не демонструє жодна клінічна ознака, менінгіт, орофарингеальний кандидоз, збільшення слинних залоз і сепсис (ДЧ 0,8–0,89) сприяють діагностиці ВІЛ-інфекції. Високу ДС на першому році життя ( $\geq 0,9$ ) демонструють збільшення лімфатичних вузлів у кількох групах, спленомегалія, гепатомегалія й atopічний дерматит. Високий ступінь правдоподібності при позитивному результаті ( $> 10$ ) виявлено за наявності збільшення лімфатичних вузлів у кількох групах і спленомегалії. Помірно впливає на післятестову ймовірність розпізнавання ВІЛ-інфекції (ВППР 5–10) наявність atopічного дерматиту та гепатомегалії. Серед результатів лабораторних показників вірогідно високу ДЧ на першому році життя (більше 0,9) демонструє рівень загального білка більше 80 г/л ( $p < 0,05$ ); ДЧ 0,8–0,89 виявлено для таких показників: гемоглобін менше 80 г/л, тимолова проба більше 4,5 S-N і ШОЕ більше 20 мм/год. Результати лабораторних досліджень мають низьку ДС. Усі показники при позитивному і негативному



результаті демонструють незначний вплив на післятестову ймовірність розпізнавання ВІЛ-інфекції.

За результатами аналізу досліджень провірусної ДНК за допомогою ПЛР у 386 дітей ВІЛ-інфікованих жінок доведено дуже високу ДЧ (0,96–0,99) і високу ДС (0,91–0,93) методу у віці після 1 міс, що дає підстави з високим ступенем вірогідності виключити і встановити діагноз ВІЛ-інфекцій у дітей із перинатальним контактом із ВІЛ. Хибнопозитивні результати виявлено у ранньому неонатальному періоді у 9,6 %, у пізньому неонатальному періоді – у 7,3 %, у постнеонатальному періоді – у 5,9 %. Хибнонегативні результати виявлено у ранньому неонатальному періоді у 1,8 %, у пізньому – у 2,4 %, у постнеонатальному – у 0,4 % дітей. Прогностична цінність позитивного результату нижча, ніж негативного.

Усе викладене вище стосовно діагностичної ефективності клінічних ознак і результатів лабораторних тестів дає підстави запропонувати алгоритм уточнення ВІЛ-статусу у дітей першого року життя, народжених ВІЛ-інфікованими жінками (рис. 8.1). Впровадження в регіоні такого алгоритму уточнення ВІЛ-статусу дало можливість у 2005–2006 рр. у 62,4 % дітей рано встановити діагноз ВІЛ-інфекції і своєчасно призначити ВААРТ тим з них, хто потребував її на першому році життя. До впровадження алгоритму уточнення ВІЛ-статусу за допомогою ПЛР дітей-сиріт не всиновлювали до зникнення материнських антитіл, раннє виключення інфікування ВІЛ дозволило на першому році життя всиновлювати більш ніж 50 % дітей ВІЛ-інфікованих жінок, позбавлених батьківської опіки.

Для неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок на першому році життя характерно зниження фізичного розвитку. Порівняно з КГ їх середні величини маси і довжини тіла, обводу голови вірогідно нижчі; так у віці 12 міс маса тіла в групі 1 – 9788 г (95 % ДІ 9587–9989), в КГ – 10 309 г (95 % ДІ 10102–10516); довжина тіла в групі 1 – 74,33 см (95 % ДІ 73,78–74,89), в КГ – 76,88 см (95 % ДІ 76,20–77,55); обвід голови в групі 1 – 45,9 см (95 % ДІ 45,69–46,11), в КГ – 46,5 см (95 % ДІ 46,31–46,69).



Рис. 8.1. Алгоритм уточнення ВІЛ-статусу дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою

Як і Н. Vachou (2006), ми виявили патогенетичний зв'язок між порушенням фізичного розвитку і частими тяжкими інфекціями: за методом Пірсона знайдено помірну негативну кореляцію між масою тіла у 6 міс і кількістю випадків госпіталізації ( $r = -0,32$ ). Більш сильну негативну асоціацію знайдено за методом Спірмена між соціальним неблагополуччям матері та антропометричними параметрами дитини на першому році життя ( $\rho$  від  $-0,55$  до  $-0,71$ ), що корелює з результатами С. Agostoni (1998).

Доведено, що у дітей ВІЛ-інфікованих жінок на першому році життя більш повільні темпи розвитку моторних і психічних навичок, ніж у дітей КГ. Затримку нервово-психічного розвитку діагностовано у 3,0 % дітей КГ і у 15,73 % дітей групи 1 ( $VШ^{КГ-1} = 5,1$ ; 95 % ДІ 1,64–16,85). Цей діагноз зареєстровано у 9,78 % дітей підгрупи 1.1 і у 1.2 у 28,92 % – підгрупи ( $VШ^{1.1-1.2} = 4,17$ ; 95 % ДІ 2,1–8,3), що корелює з даними W. Knight (2000) і С. Mellins (2003) про негативний вплив вживання матерями наркотиків на розвиток дітей. Доведено патогенетичний зв'язок між затримкою нервово-психічного розвитку і відсутністю батьківської опіки ( $\tau = 0,53$ ), низьким соціально-економічним станом сім'ї ( $\tau = 0,36$ ), недоношеністю ( $\tau = 0,36$ ), частотою епізодів інфекцій на першому році життя ( $\tau = 0,34$ ).

Оцінка адаптивної поведінки за шкалою Вайнланда виявила, що діти підгрупи 1.2, порівняно з немовлятами КГ і підгрупи 1.1, демонструють вірогідно нижчі бали усіх доменах, а також що у переважній більшості субдоменів, за винятком субдомену міжособистісних взаємин, вірогідні відмінності середньої кількості балів між дітьми КГ і підгрупи 1.1 відсутні. Тільки у субдомені грубих моторних навичок відмінності між підгрупами 1.1 і 1.2 не були вірогідними.

Встановлено, що для неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок на першому році життя характерно підвищення захворюваності. Кількість епізодів гострих інфекцій на першому році життя була вірогідно більшою у групі 1 – 1,79 (95 % ДІ 1,65–1,93), ніж у КГ – 1,09 (95 % ДІ 0,98–1,20). Серед дітей ВІЛ-інфікованих жінок кількість епізодів гострих інфекції була

вірогідно вищою у підгрупі 1.2 – 2,37 (95 % ДІ 1,91–2,83), ніж у підгрупі 1.1 – 1,38 (95 % ДІ 1,28–1,48). Кількість епізодів захворювань на ГРВІ в однієї дитини протягом першого року життя у групі 1 сягала 1,59 (95 % ДІ 1,48–1,70), що вірогідно більше, ніж у КГ – 0,8 (95 % ДІ 0,54–1,06). Цей показник також був вірогідно більшим у дітей матерів-СІН: у підгрупі 1.2 – 2,01 (95 % ДІ 1,73–2,29) і у підгрупі 1.1 – 1,19 (95 % ДІ 1,08–1,30). Кількість випадків госпіталізації на першому році життя була вірогідно вищою у дітей ВІЛ-інфікованих жінок – 0,72 (95 % ДІ 0,6–0,85), ніж у дітей КГ – 0,05 (95 % ДІ 0,01–0,1). Цей показник також був вірогідно вищим у дітей матерів-СІН: у підгрупі 1.1 – 0,52 (95 % ДІ 0,40–0,65), у підгрупі 1.2 – 1,13 (95 % ДІ 0,87–1,41).

Для немовлят ВІЛ-інфікованих жінок характерне підвищення частоти хронічного порушення білково-енергетичного балансу (22,26 %;  $VШ^{КГ^{-1}}=5,59$ ; 95 % ДІ 2,86–30,18), анемії (37,50 %,  $VШ^{КГ^{-1}}=4,40$ ; 95 % ДІ 2,31–8,37), atopічного дерматиту (21,04 %,  $VШ^{КГ^{-1}} = 2,16$ ; 95 % ДІ 1,10–4,26), перинатального ураження ЦНС (50,61 %,  $VШ^{КГ^{-1}} = 2,65$ ; 95 % ДІ 1,63–4,32), кишкових інфекцій (11,4 %,  $VШ^{КГ^{-1}} = 4,11$ ; 95 % ДІ 1,24–13,63), інших бактеріальних і вірусних інфекцій. Встановлено, що у дітей матерів-СІН хронічне порушення білково-енергетичного балансу ( $VШ^{1.1-1.2} = 3,58$ ; 95 % ДІ 1,95–6,58), анемія, перинатальне ураження ЦНС, atopічний дерматит, ГРВІ, бронхіт, інфекції шкіри, пневмонія, кишкові інфекції діагностуються вірогідно частіше, ніж у дітей підгрупи 1.1 ( $p<0,05$ ). У підгрупі 1.2 також частіше реєструються вірусні гепатити В і С.

Доведено, що на першому році життя діти ВІЛ-інфікованих жінок демонструють вищий показник смертності. У досліджуваній когорті в Одеській області у 2000–2004 рр. ППС сягав 405,4 %, а у постнеонатальному періоді ППС дорівнював 583,1 %. У більшості випадків виявлено недостатню якість антенатального ведення: 20 % ВІЛ-інфікованих матерів померлих дітей приймали під час вагітності ZDV, 35 % отримали у пологах NVP. Серед дітей, які знаходилися на піклуванні батьків, відсутність якісного

адекватного педіатричного спостереження виявлено в 69,05 % летальних випадків; за допомогою ПЛР обстежено тільки 35,3 % обстежено дітей (позитивні результати отримано у 29,4 %, негативні – у 5,9 %). Детальний аналіз кожного випадку смерті дозволив вважати ВІЛ-інфекцію причиною смерті 47 % померлих дітей. Шкідливі звички вагітних (58,3 % матерів померлих дітей – СІН), наявність у них супровідних інфекцій, патологічний перебіг вагітності позначилися на причинах смерті 53 % дітей ВІЛ-інфікованих матерів. Виявлено асоціацію між соціальним неблагополуччям жінок і причинами смертності у досліджуваній когорті дітей ( $\tau=0,36-0,42$ ). Серед причин смерті було три нещасних випадки (аспірація блювотних мас, отруєння чадним газом, асфіксія у ліжку) і два випадки синдрому раптової смерті. Діти жінок-СІН помирали на першому році життя частіше, ніж діти матерів-не СІН (ВШ=3,31; 95 % ДІ 1,8–6,09).

Виявлено патогенетичний зв'язок між несприятливими факторами впливу на стан здоров'я неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих матерів першого року життя. Проведення процедури регресійного, кластерного та багатофакторного аналізу методом *Varimax normalized* продемонструвало, що наявність гіпотрофії, затримки нервово-психічного розвитку на першому році життя і часті захворювання на гострі інфекції тісно пов'язані з незадовільним веденням жінок під час вагітності та шкідливими звичками у матерів (фактор першого роду, кластери з показниками дисперсії 0,61–0,78). Об'єднання кластерів у значущий фактор другого роду показує, що смертність на першому році життя більшою мірою зумовлена наявністю у матерів ПСШ, інфекцій, що передаються через кров, збудників групи TORCH-інфекцій.

Визначено, що особливості гемограми та низки біохімічних показників у дітей ВІЛ-інфікованих жінок на першому році життя пов'язані з інфекційними захворюваннями. Доведено, що зниження рівня гемоглобіну (105,3 г/л; 95 % ДІ 102,7–107,8) та еритроцитів ( $3,82 \cdot 10^{12}/л$ ; 95 % ДІ 3,70–3,90), підвищення рівня лейкоцитів ( $9,5 \cdot 10^9/л$ ; 95 % ДІ 8,3–10,69),

нейтрофільних гранулоцитів (відносної й абсолютної кількості), тромбоцитів і ШОЕ є результатом захворювання неінфікованих дітей на гострі інфекції ( $\rho=0,30$ ). У дітей матерів-СІН означені відмінності виражені значніше. Показано зв'язок між підвищенням у сироватці крові рівнів ферментів АЛАТ ( $\rho=0,68$ ) і АсАТ ( $\rho=0,38$ ), тимолової проби ( $\rho=0,66$ ), лужної фосфатази ( $\rho=0,44$ ) і захворюванням на вірусний гепатит В. Як і у дослідженні E. Silvia (2001), ми виявили зниження рівня заліза у сироватці крові неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок: у групі 1 – 8,24 ммоль/л (95 % ДІ 6,07–10,41), у КГ – 12,45 ммоль/л (95 % ДІ 10,24–14,66). Ми знайшли зв'язок між дефіцитом заліза і недоношеністю ( $\rho= -0,35$ ), наявністю гіпотрофії ( $\rho= -0,35$ ).

У роботі визначено, що особливості імунного статусу неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок на першому році життя полягають у збільшенні кількості дітей, у яких виявлено різноманітні прояви гуморальної відповіді на гострі інфекції та супресію клітинної ланки при тяжких інфекційних захворюваннях на несприятливому преморбідному фоні. Хоча порівняння середніх величин рівня імуноглобулінів у підгрупах 1.1 і 1.2 не виявило статистично значущих відмінностей між відповідними показниками через великий розмах коливань даних у обмеженій вибірці, проте рівень IgG був нижче норми у 41,17 % дітей у підгрупі 1.1 і у 66,7 % – у підгрупі 1.2 ( $p<0,05$ ); рівень IgG був вище норми у 11,7 % дітей у підгрупі 1.1 і у 16,7 % – у підгрупі 1.2 ( $p>0,05$ ). Значне перевищення нормального рівня IgM виявлено у 11,7 % дітей у підгрупі 1.1 і у 22,2 % – у підгрупі 1.2 ( $p>0,05$ ). Показник ЦІК перевищував норму в 17,65 % немовлят у підгрупі 1.1 і у 22,2 % – у підгрупі 1.2 ( $p>0,05$ ), що характеризує високий рівень сенсibilізації дітей.

Ми не знайшли статистичної різниці між середніми значеннями абсолютної кількості CD3<sup>+</sup>-лімфоцитів, абсолютної та відносної кількості CD4<sup>+</sup>- і CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів, а також співвідношення CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>-лімфоцитів у не інфікованих ВІЛ дітей у підгрупах 1.1 (n=17) і 1.2 (n=18) через великий розмах коливань даних у обмеженій вибірці, на відміну від даних M. Clerici (2000), F. Legrand (2006) і E. Piwoz (2005). Проте зареєстровано

імуносупресію тяжкого ступеня (відносний вміст  $CD4^+$ -лімфоцитів менше 25 %) в однієї дитини в підгрупі 1.1 на фоні тяжкого перебігу вірусного гепатиту В і у 5 дітей у підгрупі 1.2 на фоні тяжкого перебігу туберкульозу, вірусного гепатиту В і бактеріальних інфекцій у поєднанні з гіпотрофією. Цей показник був нижче 35 % (віковий рівень норми) більше ніж у половини дітей у підгрупі 1.1 і у 3 дітей у підгрупі 1.2. Абсолютну лімфопенію і зниження абсолютного рівня  $CD4^+$ -лімфоцитів нижче вікової норми зареєстровано у 3 дітей підгрупи 1.1 на фоні туберкульозу, тяжкого перебігу кишкової інфекції та гіпотрофії тяжкого ступеня. Порушення клітинної ланки імунітету супроводжувалося зниженням співвідношення  $CD4^+/CD8^+$ -лімфоцитів менше 1,0 у 6 дітей підгруп 1.1 і 1.2 на фоні тяжкого перебігу бактеріальних інфекцій. Отримані дані узгоджуються з висновками W. Shearer (2003) про те, що зміни в імунному статусі дітей може бути пов'язані не тільки з ВІЛ-інфекцією, а й з іншими тяжкими інфекційними захворюваннями [379].

У ході дослідження доведено, що порівняно з природним рівнем трансмісії ВІЛ (30,21 %), найбільш ефективно знижує ризик передачі ВІЛ дитині триетапна схема АРВ-профілактики ( $ВШ^{A-\Gamma} = 2,37$ ; 95 % ДІ 1,34–4,21,  $ЗАР^{A-\Gamma}=0,15$ ,  $ЗВР^{A-\Gamma}=49,5\%$ ;  $КНТВ^{A-\Gamma}=6,76$ ), що корелює з даними С. Посохової (2006), М. Lambert (2004) і F. Dabis (2003). Ефективність двоетапної схеми нижча, ніж триетапної ( $ВШ^{A-B} = 1,98$ ; 95 % ДІ 1,07–3,65), але вища, ніж одноетапної ( $ВШ^{B-B} = 2,77$ ; 95 % ДІ 1,28–6,03).

Триетапна схема найбільш ефективно діє у жінок-СІН ( $ЗАР^{1.1-2.1} = 0,09$  і  $ЗАР^{1.2-2.2} = 0,16$ ;  $ЗВР^{1.1-2.1} = 41,1\%$ ;  $ЗАР^{1.2-2.2} = 40,6\%$ ;  $КНТВ^{1.1-2.1} = 11,68$  і  $КНТВ^{1.2-2.2} = 6,23$ ), вона майже вдвічі знижує передачу ВІЛ дитині порівняно з відповідною дією у жінок-не СІН. Двоетапна схема профілактики хоча і знижує ризик трансмісії ВІЛ у жінок-СІН, але у жінок-не СІН вона більш ефективна ( $ЗАР^{1.1-2.1} = 0,04$  і  $ЗАР^{1.2-2.2} = 0,03$ ;  $ЗВР^{1.1-2.1} = 20,0\%$ ;  $ЗАР^{1.2-2.2} = 7,6\%$ ;  $КНТВ^{1.1-2.1} = 24,0$  і  $КНТВ^{1.2-2.2} = 33,36$ ). Цей факт може пояснюватися тим, що значне навантаження пренатальних факторів ризику у жінок-СІН

сприяє антенатальному інфікуванню плодів (у останні тижні внутрішньоутробного розвитку). Триетапна схема запобігала пізній внутрішньоутробній трансмісії у підгрупі А, інтранатальна профілактика (двоетапна схема) у цьому випадку не діяла.

Доведено безпеку схем АРВ-профілактики. Триетапна профілактика позитивно позначилася на стані здоров'я новонароджених і дітей першого року. За методом Спірмена виявлено позитивний зв'язок між прийомом ZDV і масою тіла новонародженого ( $\rho=0,28$ ), між прийомом ZDV і масою тіла у 6 і 12 міс, довжиною тіла у 6 і 12 міс (від  $\rho=0,35$  до  $\rho=0,39$ ). Частота захворюваності на гострі інфекції у підгрупі 1.1.A (1,07; 95 % ДІ 0,82–1,32) була нижчою, ніж у підгрупі 1.1.Г (1,44; 95 % ДІ 1,09–1,50), а у підгрупі 1.2.A (3,04; 95 % ДІ 2,35–3,72) і 1.2.Г (3,32; 95 % ДІ 2,62–4,01) виявлялася значно вищою, але відмінності між підгрупами не вірогідні. Ця ж тенденція простежується щодо кількості госпіталізацій на першому році життя: найнижчий показник у підгрупі 1.1.A (0,35; 95 % ДІ 0,23–0,48), у підгрупах 1.2.A (1,49; 95 % ДІ 1,10–1,88) і 1.2.Г (1,76; 95 % ДІ 1,32–2,19) – вірогідно вищий.

Не виявлено пригнічення функції кісткового мозку внаслідок пренатальної дії ZDV у вигляді анемії, лімфопенії, нейтрофільної гранулоцитопенії або тромбоцитопенії, на відміну від даних W. Watson (1998) і T. Таһа (2003). В аналізі крові у новонароджених у підгрупах 1.1.A і 1.2.A в першу і на 5-ту–7-му добу життя не відзначалося статистично значущих відмінностей, окрім рівня гематокриту, який був вірогідно вищим у дітей матерів-СІН. У віці 3–6 міс у дітей підгрупи 1.1.A, порівняно з дітьми у підгрупі 1.1.Г, відзначено вірогідне зниження рівня гранулоцитів, лімфоцитів і тромбоцитів. Проте подібні зміни у дітей підгрупи 1.2.A відсутні. Ймовірно, відмінності, що виявлено у дітей підгрупи 1.1.A, зумовлені більш низькою захворюваністю та відсутністю запальних змін у крові, а не токсичною дією препарату.



Дослідження не виявило у дітей клінічних ознак мітохондріальної токсичності ZDV і вірогідного зв'язку між експозицією препарату та причинами смерті дітей, неврологічними порушеннями, судомами, порушення тону м'язів. Між підгрупами 1.1А і 1.1Г не було відмінностей у середніх рівнях АлАТ, АсАТ, тимолової проби, лужної фосфатази, ЛДГ, малонового діальдегіду. Проте ми знайшли слабкі лабораторні прояви мітохондріальної токсичності унаслідок перинатальної дії ZDV, що виявилось у вірогідному підвищенні рівня лактату у період новонародженості (у підгрупі 1.1А – 2,59 ммоль/л; 95 % ДІ 2,36–2,82; у підгрупі 1.1Г – 1,79 ммоль/л; 95 % ДІ 1,56–2,03) та у віці 3–6 міс (у підгрупі 1.1А – 2,28 ммоль/л; 95 % ДІ 2,07–2,49; у підгрупі 1.1Г – 1,61 ммоль/л; 95 % ДІ 1,46–1,76). Наші дані корелюють з результатами досліджень А. Noguera (2003, 2004) і С. Giaquinto, (2001), які повідомляють про підвищення вмісту лактату внаслідок перинатальної дії ZDV. [179, 313, 314].

Клінічні прояви побічної дії NVP у новонароджених у вигляді висипу на шкірі було зареєстровано в одному (0,31 %) випадку. Дослідження не виявило клінічних проявів гепатотоксичної дії препарату. Хоча за методом Спірмена виявлено позитивний зв'язок між експозицією NVP і рівнем тимолової проби ( $\rho=0,31$ ), при порівнянні показників у підгрупах 1.1Б і 1.1Г не виявлено відмінностей у середніх рівнях АлАТ, АсАТ, лужної фосфатази та ЛДГ.

Доведено, що планове розродження за допомогою операції кесаревого розтину ефективно знижає рівень перинатальної передачі ВІЛ до 14,05 % ( $ВШ^{a-b} = 2,61$ ; 95 % ДІ 1,32–4,58;  $ЗАР^{a-b} = 0,16$ ;  $ЗВР^{a-b} = 60,0$  %;  $КНТВ^{a-b} = 6,32$ ), що корелює з даними кількох Європейських колаборативних досліджень. Як і у дослідженні С. Посохової (2006), ми виявили вірогідне зниження передачі вірусу при поєднанні триетапної схеми АРВ-профілактики і розродження за допомогою планової операції кесаревого розтину ( $ВШ = 2,16$ ; 95 % ДІ 1,02–4,63). У підгрупах Б, В і Г не знайдено статистично значущих відмінностей, що, ймовірно, пояснюється

обмеженістю вибірки. У ході дослідження виявлено, що планове розродження за допомогою операції кесаревого розтину статистично значуще знижує рівні еритроцитів, гемоглобіну, гематокриту у новонароджених у першу і на 5-ту–7-му добу життя. Такі відмінності, ймовірно, є результатом крововтрати унаслідок фетоплацентарної гемотрансфузії при проведенні гемостатичного варіанта операції кесаревого розтину. Непрямим підтвердженням крововтрати у дітей, народжених за допомогою операції кесаревого розтину, є зниження рівня заліза у сироватці крові (у підгрупі 1а – 7,78 ммоль/л; 95 % ДІ 7,29–8,27; у підгрупі 1б – 8,64 ммоль/л; 95 % ДІ 7,99–9,29). Тому для контролю безпеки народження за допомогою планової операції кесаревого розтину у дітей слід моніторувати показники загального аналізу крові у першу добу і на 5-ту–7-му добу життя та рівень заліза у сироватці крові у перші місяці життя.

У роботі визначено, що прийом ТМП/СМК запобігає у ВІЛ-інфікованих дітей виникненню пневмонії, що викликається *Pneumocystis jiroveci*, та знижує їх летальний ризик на першому році життя. Зіставлення кількості випадків смерті між підгрупами *v* і *z* продемонструвало, що у підгрупі *v* із 48 дітей у віці до 1 року померло 2 (4,16 %) дитини; а у підгрупі *z* із 104 дітей померло 49 (47,12 %) дітей ( $ВШ^{6-2} = 11,07$ ; 95 % ДІ 2,58–47,45). У неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих матерів не виявлені клінічні та лабораторні ознаки токсичної дії первинної профілактики пневмоцистної пневмонії за допомогою ТМП/СМК. Крім того, встановлено, що профілактичний прийом ТМП/СМК неінфікованими дітьми знижує частоту виникнення в них сепсису ( $ВШ^{6-2} = 4,88$ ; 95 % ДІ 1,05–22,70), проте не знижує частоти захворювань на гострі респіраторні вірусні інфекції (у тому числі, з явищами бронхіту) та кишкові інфекції.

При проведенні проспективного дослідження у 31,7 % дітей ВІЛ-інфікованих матерів виявлено порушення принципу добродіяння і незавдання шкоди у вигляді нехтування батьківськими обов'язками, що проявляється у ненаданні дитині базового рівня, необхідного для зростання і

розвитку, у відмові жінок від АРВ-профілактики, від обстеження, проведення профілактики чи лікування дітей, у небезпечному вигодовуванні дітей. Такі факти можна вважати проявами жорстокого поводження з дітьми. Виявлено, що порушення прав дітей у 56,1 % випадків пов'язано з соціальним неблагополуччям матерів, у 43,9 % – з недостатньою інформованістю батьків. Встановлено порушення низки біоетичних принципів з боку медичних працівників у контексті попередження передачі ВІЛ від матері до дитини та ведення дітей ВІЛ-інфікованих жінок у 5,6 %: поваги автономії (примусове тестування жінок на ВІЛ, порушення права жінок на репродуктивний вибір, ухвалення рішень про обстеження, проведення профілактики та лікування, медичне спостереження дітей); конфіденційності приватної інформації та недоторканість приватного життя (розголошення ВІЛ-статусу при тестуванні на ВІЛ і протягом усього медичного спостереження за дітьми); соціальної справедливості (відмова ВІЛ-інфікованим у доступі до загальної чи спеціалізованої медичної допомоги).

Доведено необхідність включення консультативної допомоги до стандарту медичного ведення дітей з перинатальним контактом із ВІЛ. При вивченні ставлення медичних спеціалістів, осіб без медичної освіти та людей, що живуть з ВІЛ, до біоетичних проблем і дотримання прав дитини, які виникають у контексті профілактики перинатальної передачі ВІЛ і медичного спостереження за дітьми ВІЛ-інфікованих жінок, виявлено, що недостатня інформованість з питань ВІЛ-інфекції створює передумови для порушення прав дітей, у тому числі, з боку медичних працівників та батьків. Встановлено, що підвищення інформованості медичних працівників, та подальше проведення такими спеціалістами консультування осіб з близького оточення дітей ВІЛ-інфікованих жінок запобігає порушенню прав дітей та є заходом профілактики жорстокого поводження з ними. Розроблено алгоритми консультування ВІЛ-інфікованих матерів з питань уточнення ВІЛ-статусу (додаток В), догляду, вигодовування та медичного спостереження за

дітьми з перинатальним контактом із ВІЛ у період новонародженості та в ранньому віці (додаток Б).

У результаті проведеного дослідження розроблено протокол диференційованого медичного ведення на різних етапах дітей ВІЛ-інфікованих жінок, спрямований на підвищення ефективності надання медичної допомоги цій категорії пацієнтів, зниження їх захворюваності та смертності у періоді новонародженості та на першому році життя, що включає запропоновані алгоритми уточнення ВІЛ-статусу та консультування (рис. 8.2). Протокол включає профілактичні, діагностичні, терапевтичні заходи та консультативну допомогу. Підходи диференціюються залежно від віку дитини та результатів уточнення його ВІЛ-статусу: у неонатальному періоді, на першому році життя до уточнення ВІЛ-статусу за допомогою ПЛР і у ранньому віці у неінфікованих дітей після виключення діагнозу ВІЛ-інфекції за допомогою ПЛР до підтвердження втрати материнських антитіл до ВІЛ.

Впровадження у 2000–2004 рр. в Одеському регіоні системи перинатальної профілактики передачі ВІЛ, ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, комплексного підходу до надання медичної допомоги дітям ВІЛ-інфікованих жінок, а також доступність ВААРТ позитивно позначилися на здоров'ї дітей з перинатальним контактом з ВІЛ. У 2005 р. померло 12 дітей ВІЛ-інфікованих жінок (3 із них – з ВІЛ-інфекцією), у 2006 р. – 4 (3 із них – з ВІЛ-інфекцією); ППС = 248,3 %, тобто у період 2005–2006 рр. у порівнянні з періодом 2000–2004 рр. смертність дітей ВІЛ-інфікованих жінок знизилася (ВШ = 1,83; 95 % 1,04–3,24). Таким чином, запропонований протокол медичного ведення дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, є диференційованим, етапним, багатокomпонентним, мультифакторним, вартісним, але важливим для збереження здоров'я дитини.

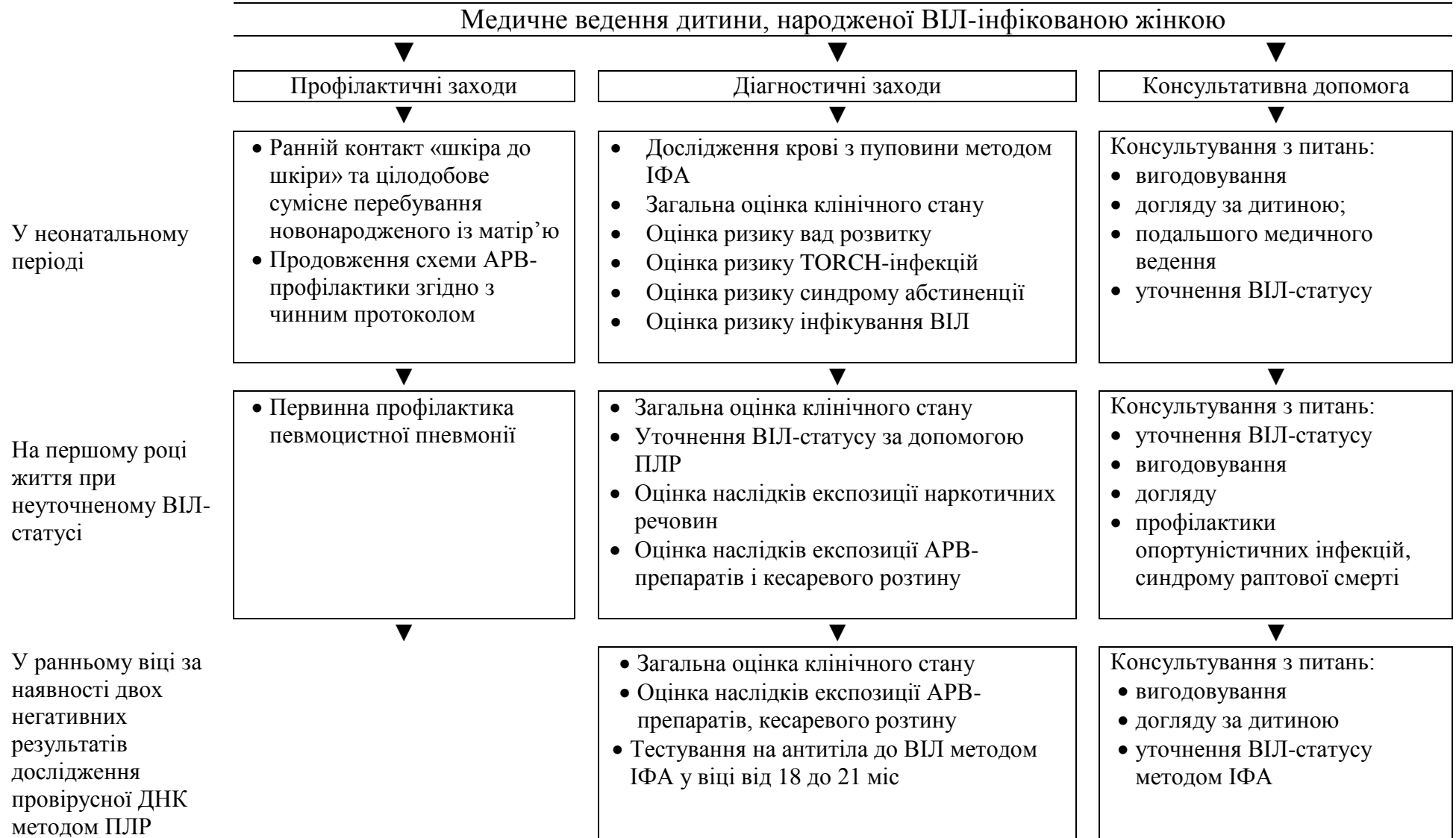


Рис.8.2. Протокол медичного ведення дітей ВІЛ-інфікованих жінок

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та представлено нове розв'язання наукової проблеми – зниження захворюваності та смертності на першому році життя дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, на підставі концепції прогностичного підходу до оцінки перинатальних факторів ризику та розробки науково обґрунтованого протоколу їх медичного ведення.

1. Питома вага дітей ВІЛ-інфікованих матерів в популяції новонароджених Одеської області неухильно зростає (0,91 % у 2000 р., 1,51 % у 2006 р.; ВШ 1,66; 95 % ДІ 1,39–1,99), що не супроводжується підвищенням захворюваності дітей на ВІЛ-інфекцію (0,15 ‰ у 2000 р. і 0,14 ‰ у 2006 р.) внаслідок зменшення частоти народження ВІЛ-інфікованих (ВШ 1,74; 95 % ДІ 1,03–2,96) та збільшення частки неінфікованих дітей.

2. Два комплекси факторів ризику перинатальної передачі ВІЛ мають прогностичне значення у неонатальний період: соціально-біологічний, що включає шкідливі звички матері та гестаційну незрілість новонародженого або затримку внутрішньоутробного розвитку, підвищує ризик у 4,56 разу; медичний, що включає відсутність антиретровірусної профілактики і пологи через природні пологові шляхи, підвищує ризик у 3,04 разу. Поєднання у дитини обох комплексів факторів збільшує ризик перинатальної трансмісії ВІЛ у 6,04 разу.

3. Стан здоров'я новонароджених ВІЛ-інфікованих жінок, порівняно з дітьми ВІЛ-негативних матерів, характеризується збільшенням ризику недоношеності (ВШ 5,32; 95 % ДІ 1,64–17,29) і затримки внутрішньоутробного розвитку (ВШ 8,08; 95 % ДІ 3,67–17,83), зниженням оцінки за шкалою Апгар, підвищенням утричі ймовірності вроджених вад розвитку, зростанням частоти захворювань перинатального періоду (ВШ 3,36; 95 % ДІ 2,1–5,39), збільшенням у 1,93 разу ризику смерті. Захворювання новонароджених зумовлені патологічним перебігом третього триместру

вагітності, плацентарною недостатністю і наслідками внутрішньоутробної гіпоксії, а причини народження дитини недоношеною пов'язані з наявністю у матерів шкідливих звичок і клінічних проявів ВІЛ-інфекції.

4. Діагностична специфічність дослідження антитіл до ВІЛ методом ІФА у дітей віком до 18 міс є низькою (у 12 міс – 0,44, у 15 міс – 0,76) і зростає від 0,88 до 0,99 у віці 18–21 міс. Збільшення лімфатичних вузлів у кількох групах (ДЧ 0,51; ДС 0,98), спленомегалія (ДЧ 0,77; ДС 0,94), гепатомегалія (ДЧ 0,60; ДС 0,91), atopічний дерматит (ДЧ 0,74; ДС 0,9), рівень загального білка сироватки крові більше 80 г/л (ДЧ 0,94; ДС 0,56) на першому році життя сприяють уточненню ВІЛ-статусу у дітей ВІЛ-інфікованих матерів, проте тільки визначення провірусної ДНК методом ПЛР демонструє у віці після 1 міс високу діагностичну чутливість (0,96–0,99) і специфічність (0,91–0,93), прогностична цінність позитивного результату нижча, ніж негативного.

5. На першому році життя стан здоров'я неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих жінок порівняно з дітьми ВІЛ-негативних матерів характеризується підвищенням ризику білково-енергетичної недостатності (ВШ 9,29; 95 % ДІ 2,86–30,18), затримки нервово-психічного розвитку (ВШ 5,1; 95 % ДІ 1,64–16,85), анемії (ВШ 4,40; 95 % ДІ 2,31–8,37), atopічного дерматиту (ВШ 2,16; 95 % ДІ 1,10–4,26), кишкових інфекцій (ВШ 4,11; 95 % ДІ 1,24–13,63); зростанням удвічі ризику захворювання на гострі респіраторні вірусні інфекції, збільшенням у 14,4 разу ризику госпіталізації; порушенням гуморальної та клітинної ланок імунітету на несприятливому преморбідному фоні та за наявності тяжких інфекцій. Затримка фізичного і нервово-психічного розвитку та підвищення захворюваності на гострі інфекції пов'язані з соціальним неблагополуччям ВІЛ-інфікованих жінок та наявністю у них шкідливих звичок.

6. Смертність на першому році життя дітей ВІЛ-інфікованих жінок у 4,05 разу вища, ніж у популяції дітей ВІЛ-негативних матерів; 47 % причин смерті зумовлено швидким перебігом ВІЛ-інфекції, а 53 % – спричинені вадами розвитку, іншими вродженими інфекціями, гострими бактеріальними

або вірусними інфекціями, нещасними випадками та синдромом раптової смерті.

7. Пренатальна експозиція наркотичних речовин майже удвічі підвищує ризик трансмісії ВІЛ; у неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих матерів-споживачів ін'єкційних наркотиків порівняно з дітьми, які не зазнали пренатальної дії наркотиків, збільшений ризик недоношеності (ВШ 2,94; 95 % ДІ 1,36–6,38) і ЗВУР (ВШ 2,47; 95 % ДІ 1,52–4,02), знижені темпи фізичного і нервово-психічного розвитку (ВШ 4,17; 95 % ДІ 2,1–8,3), підвищена захворюваність та смертність (ВШ 3,31; 95 % ДІ 1,8–6,09).

8. Триетапна схема антиретровірусної профілактики найбільш ефективно знижує перинатальну передачу ВІЛ (ВШ 2,37; 95 % ДІ 1,34–4,21), позитивно позначається на фізичному розвитку неінфікованих дітей на першому році життя, знижує у 2,3 разу ризик госпіталізації, але підвищує у сироватці крові дитини рівень молочної кислоти. Планове розродження ВІЛ-інфікованих жінок за допомогою операції кесаревого розтину зменшує частоту передачі ВІЛ дитині (ВШ 2,61; 95 % ДІ 1,32–4,58), але водночас вірогідно знижує в неї рівень гемоглобіну, еритроцитів і гематокрит у перші дні та рівень заліза у сироватці крові у перші місяці життя.

9. Порушення біоетичних норм створюють перешкоди для ефективної медичної допомоги у 31,7 % дітей ВІЛ-інфікованих жінок. З боку батьків частіше порушується принцип добродіяння і незавдання шкоди, що проявляється у відмові від проведення антиретровірусної профілактики, штучного вигодовування, обстеження чи лікування дітей; у 43,9 % випадків порушення прав дитини ґрунтується на недостатній інформованості батьків.

10. Розроблений протокол надання медичної допомоги дітям ВІЛ-інфікованих жінок у період новонародженості та у ранньому віці, що включає профілактичні, діагностичні заходи та консультативну допомогу, знижує ризик інфікування дітей ВІЛ, дозволяє рано уточнити ВІЛ-статус, своєчасно призначити ВІЛ-інфікованим антиретровірусну терапію, знижує смертність на першому році життя (ВШ 1,83; 95 % ДІ 1,04–3,24).



## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Диспансерне спостереження за дитиною з перинатальним контактом з ВІЛ включає профілактичні, діагностичні заходи та консультативну допомогу сім'ї у неонатальному періоді, на першому році життя до уточнення ВІЛ-статусу за допомогою ПЛР і у ранньому віці після виключення діагнозу ВІЛ-інфекції за допомогою ПЛР до лабораторного підтвердження втрати материнських антитіл до ВІЛ. Як неінфіковану дитину з перинатальним контактом із ВІЛ знімають з диспансерного обліку на підставі одного негативного результату визначення антитіл до ВІЛ методом ІФА у віці від 18 до 21 міс.

2. Медична допомога новонародженому ВІЛ-інфікованої жінки включає оцінку ризику щодо наявності вад розвитку, вроджених інфекцій, синдрому абстиненції, інфікування ВІЛ. Виявлені захворювання або патологічні стани лікують відповідно до чинних стандартів. Після народження дитину викладають на живіт матері для шкірного контакту, але не прикладають до грудей.

3. Новонародженому ВІЛ-інфікованої жінки продовжують схему антиретровірусної профілактики згідно з чинним протоколом. Для контролю безпеки заходів запобігання передачі ВІЛ у першому півріччі життя слід здійснювати динамічний моніторинг клінічного стану і нервово-психічного розвитку дитини, а також проводити оцінку загального аналізу крові, активності печінкових ферментів, рівня молочної кислоти та заліза у сироватці крові в перші дні життя та у віці 1 і 3 міс.

4. Ранню діагностику ВІЛ-інфекції у дитини віком до 18 міс здійснюють на підставі отримання двох позитивних результатів дослідження генетичного матеріалу ВІЛ методом ПЛР у двох окремо взятих зразках венозної крові. Перше дослідження проводять у віці 1–2 міс. Недоношених або дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку матерів-споживачів ін'єкційних наркотиків за умови відсутності профілактичних заходів під час вагітності та

пологів доцільно обстежувати методом ПЛР у період новонародженості. Якщо перший результат дослідження генетичного матеріалу методом ПЛР позитивний або у дитини є клінічні ознаки ВІЛ-інфекції, то повторне дослідження проводять через 1–2 тиж. Перший позитивний результат визначення генетичного матеріалу ВІЛ або вік 4–6 тиж за умови відсутності обстеження методом ПЛР є показанням до початку первинної профілактики пневмоцистної пневмонії.

5. Виключення діагнозу ВІЛ-інфекції здійснюють на підставі двох негативних результатів дослідження генетичного матеріалу ВІЛ методом ПЛР у двох окремо взятих зразках венозної крові. У разі отримання першого негативного результату тестування методом ПЛР повторне дослідження проводять у віці 3–4 міс. Якщо у дитини є збільшення лімфатичних вузлів у кількох групах, спленомегалія, гепатомегалія, атопічний дерматит, рівень загального білка сироватки крові більше 80 г/л, тяжкі бактеріальні інфекції повторне обстеження методом ПЛР здійснюють негайно. За наявності двох негативних результатів дослідження методом ПЛР первинну профілактику пневмоцистної пневмонії відмінюють.

6. Медична допомога у пологовому будинку повинна включати консультування ВІЛ-інфікованої матері з питань оптимального і безпечного для дитини вигодовування та догляду. Матері надають інформацію про особливості подальшого медичного ведення дитини, порядок уточнення ВІЛ-статусу і забезпечення адаптованими молочними сумішами. У ранньому віці дитини з перинатальним контактом з ВІЛ її матір необхідно консультувати з питань раціонального вигодовування, догляду, профілактики інфекцій, синдрому раптової смерті, порядку диспансерного спостереження та визначення ВІЛ-статусу дитини. Обстеження дитини на ВІЛ виконують за інформованою згодою матері після проведення дотестового консультування. Отримання позитивного і негативного результату тестування дитини на ВІЛ супроводжують післятестовим консультуванням.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аряев Н. Л. Неонатология: Учебник: Пер. з укр. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2006. — 836 с.
2. Биоэтика. Учебник для студентов высш. мед. учеб. заведений IV уровня аккредитации. / Под ред. В.Н. Запорожана, Н.Л. Аряева. — О.: Одес. гос. мед. ун-т., 2005. — 295 с.
3. Боровиков В.П., Ивченко Г.И. Прогнозирование в системе Statistica в среде Windows. — М.: Финансы и статистика. — 2006. — 368 с.
4. ВИЧ-инфекция в перинатологии / Под ред. В.Н. Запорожана, Н.Л. Аряева. — К.: Здоров'я, 2000. — 187 с.
5. ВИЧ-инфекция: клиника, диагностика и лечение / Под ред. В.В. Покровского, Т.Н. Ермак, В.В. Беляевой, О.Г. Юрина. — М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. — 496 с.
6. ВІЛ-інфекція в Україні: інформаційний бюлетень № 25. — К.: МОЗ України та ін., 2006. — 30 с.
7. ВІЛ-інфекція в Україні: інформаційний бюлетень № 26. — К.: МОЗ України та ін., 2006. — 16 с.
8. Власов В.В. Доказательная медицина: методы терапии и профилактики // *Terapia*. — 2007. — № 1. — С. 60–62.
9. Всемирная конференция по проблемам женщин, Пекин, 1995 г. Всемирная организация здравоохранения: доклад Секретариата. — Режим доступа: [http://who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/EB116/B116\\_13-ru.pdf](http://who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB116/B116_13-ru.pdf). — Заголовок з екрану.
10. Галустян Ю.М., Кисляк Р.П., Марциновська В.А. Розроблення і впровадження системи моніторингу реалізації прав дітей, які живуть з ВІЛ. — К.: ЮНІСЕФ, 2005. — 48 с.
11. Галустян Ю.М., Левчук Н.М. Прогнозовані оцінки кількості ВІЛ-позитивних дітей та дітей-сиріт внаслідок ВІЛ/СНІДу в Україні. — К.: ЮНІСЕФ, 2005. — 12 с.

12. Генеральна Асамблея ООН 10 грудня 1948 р. Загальна декларація прав людини. (Док. ООН/PES/217 А). – Режим доступу: [http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=995\\_015](http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=995_015). – Заголовок з екрану.
13. Дакарская декларация «Межстрановое консультативное совещание ПРООН по вопросам этики, права и ВИЧ». – Дакар, Сенегал, июль 1994 г. – Режим доступу: [http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub06/jc1048-countrylevel\\_ru.doc](http://data.unaids.org/Publications/IRC-pub06/jc1048-countrylevel_ru.doc). – Заголовок з екрану.
14. Декларация движения "Права и гуманность" и Хартия о ВИЧ и СПИДе, Комиссия по правам человека. Организация Объединенных Наций, 1992 год. – Режим доступу: [www.un.org/russian/aids/decl.html](http://www.un.org/russian/aids/decl.html) – Заголовок з екрану.
15. Догляд та виховання дітей, які живуть з ВІЛ: аналіз ситуації, проблеми та шляхи вирішення. – К.: ЮНІСЕФ, 2004. – 162 с.
16. Запорожан В.Н., Аряев Н.Л. ВИЧ-инфекция и СПИД. – К.: Здоров'я, 2004. – 635 с.
17. Запорожан В.М., Посохова С.П. Комплексний підхід до зниження рівня материнсько-плодової трансмісії // Журнал АМН України. – 2004. – №1. – С. 151–156.
18. Заявление надежды. Межстрановое консультативное совещание ПРООН по вопросам этики, права и ВИЧ. – Себу, Филиппины, май 1993 г. – Режим доступу: <http://www.un.org/russian/events/aids/guide.pdf>. – Заголовок з екрану.
19. Заявление о пренебрежении родительским долгом и жестоким обращении с детьми. 44-я Всемирная Медицинская Ассамблея, Марбэлла, сентябрь 1992 г. – Режим доступу: <http://sudmed-nsmu.narod.ru/akts/ethics/dcrdocum.html>. – Заголовок з екрану.
20. Кельмансон И.А. Принципы доказательной медицины. – СПб.: ООО «Издательство Фолиант», 2004. – 240 с.
21. Конвенция о правах ребенка. Принята резолюцией 44/25 Генеральной Ассамблеи ООН от 20 ноября 1989 года, вступила в силу 2 сентября 1990 года. – Режим доступу: <http://www.un.org/russian/document/convents/childcon.htm>. – Заголовок з екрану.

22. Конституція України. – Режим доступу: <http://zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=254%EA%2F96-%E2%F0>. – Заголовок з екрану.
23. Консультирование по грудному вскармливанию: Курс обучения / ВОЗ, ЮНИСЕФ, 1993. – 422 с.
24. Концепція Державної програми "Здорова дитина на 2008–2017 роки". – Київ, 2007. – 11 с. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=8237>. – Заголовок з екрану
25. Марциновська В.А. Епідеміологічна характеристика ВІЛ-інфекції з перинатальним шляхом передачі збудника. Автореф. ... к-та мед. наук. – Київ – 2006. – 24 с.
26. Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні. Статистика. – Режим доступу: <http://www.aidsalliance.kiev.ua/cgi-bin/index.cgi?url=/ru/library/statistics/index.htm> – Заголовок з екрану.
27. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 07.04.2006 № 206 «Про затвердження клінічних протоколів: клінічний протокол з лікування опортуністичних інфекцій та ВІЛ-асоційованих захворювань у ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД дітей». – Режим доступу: [www.moz.gov.ua/ua/print/?docID=5831&\\_tpl=prn](http://www.moz.gov.ua/ua/print/?docID=5831&_tpl=prn). – Заголовок з екрану.
28. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 15.12.2000, № 344 «Про затвердження методичних рекомендацій з удосконалення організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію/СНІД». – Режим доступу: <http://uapravo.net/data/base48/ukr48340.htm>. – Заголовок з екрану.
29. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 19.08.2005 № 415 «Про удосконалення добровільного консультування і тестування на ВІЛ-інфекцію». – Режим доступу: [www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=5084](http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=5084). – Заголовок з екрану.
30. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22.02.2002 р. № 71 «Про затвердження Інструкції з організації роботи лабораторій діагностики ВІЛ-інфекції». – Режим доступу: [www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=6204](http://www.moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=6204). – Заголовок з екрану.

31. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 25.05.2000, № 120 «Про вдосконалення організації медичної допомоги хворим на ВІЛ-інфекцію/СНІД». – Режим доступу: [www.moz.gov.ua/ua/print/?docID=6208&\\_tpl=prn](http://www.moz.gov.ua/ua/print/?docID=6208&_tpl=prn). – Заголовок з екрану.
32. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 31.10.2000 р. № 276 «Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні». – Режим доступу: [www.zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z0825-00](http://www.zakon.rada.gov.ua/cgi-bin/laws/main.cgi?nreg=z0825-00). – Заголовок з екрану.
33. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 20.12.2003 р. № 620 «Методичні рекомендації про організацію надання стаціонарної акушерсько-гінекологічної і неонатологічної допомоги». – Режим доступу: [www.moz.gov.ua/ua/print/?docID=621=prn](http://www.moz.gov.ua/ua/print/?docID=621=prn). – Заголовок з екрану.
34. Національний звіт з виконань рішень Декларації про відданість справі боротьби з ВІЛ / СНІДом. Звітний період: січень 2003 р. – грудень 2005 р. – К.: МОЗ України, 2006. – 78 с.
35. Огляд стану організації профілактики передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини в Україні за 2001 – 2003 роки. – К.: МОЗ України / ЮНІСЕФ, 2004. – 60 с.
36. Поздняков С.В. Венерические заболевания, ВИЧ/СПИД и наркомания в 1996 – 2001 годах. – Украинский противочумный институт, 2002. – 12 с.
37. Показники здоров'я населення та діяльність закладів охорони здоров'я Одеської області за 2002 – 2003 роки. – Обласний інформаційно-аналітичний центр медичної статистики, 2004. – 210 с.
38. Понимание социальных и экономических последствий распространения ВИЧ и СПИД в Украине. – К.: British Council Ukraine, 2003. – 25 с.
39. Посохова С.П. Прогнозування, профілактика та шляхи зниження перинатального інфікування при ВІЛ-інфекції. Автореф. ... д-ра мед. наук. – Одеса – 2006. – 38 с.
40. Проект Всеобщей декларации о биоэтике и правах человека. – ЮНЕСКО, Париж, июнь 2005 г. – Режим доступу:

<http://www.unesdoc.unesco.org/images/0014/001402/140299r.pdf>. – Заголовок з екрану.

41.Протоколы ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечения при ВИЧ-инфекции и СПИДе. – Всемирная Организация Здравоохранения, 2004. – 172 с.

42.Пятьдесят восьмая сессия Комиссия ООН по правам человека «Резолюция по правам человека о доступе к терапии в контексте таких пандемий, как ВИЧ/СПИД», апрель 2002 г. – Режим доступа: [www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA57/A57\\_R1-ru-res.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA57/A57_R1-ru-res.pdf). – Заголовок з екрану.

43.Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. – М.: МедиаСфера, 2002. – 168 с.

44.Резніченко М., Грищенко А., Решітник І., та співав. Зріз наркотичної ситуації в Україні. – Українська Національна Обсерваторія з алкоголю та наркотиків, 2006. – 19 с.

45.Репродуктивные права женщин, живущих с ВИЧ. – Москва, 2006. – 51 с. – Режим доступа: [www.unesco.ru/files/docs/aids\\_women\\_rights\\_study-report.pdf](http://www.unesco.ru/files/docs/aids_women_rights_study-report.pdf). – Заголовок з екрану.

46.Саркисян К.А. Шипулин М.С. Воробьева М.С. Изучение чувствительности и специфичности отечественной ПЦР тест системы для диагностики ВИЧ-инфекции. – Москва, 2000. – Режим доступа: [www.pcr.ru/bibliogr/articles/article\\_7.htm](http://www.pcr.ru/bibliogr/articles/article_7.htm). – Заголовок з екрану.

47.Социальный мониторинг, 2003. Аналитический материал: младенческая смертность. – К.: ЮНИСЕФ, 2003. – 137 с.

48.Стан епідемії ВІЛ/СНІДу в Одеській області та аналіз заходів протидії. Ситуаційний аналіз / Под ред. Балакіревої О., Семерик О., Гук А. та ін. – К.: Вид-во Раєвського, 2006. – 128 с.

49.Хоффман К. Лечение ВИЧ-инфекции. 2005 год. – Режим доступа: [www.eurasiahealth.org/attaches/82169/00\\_preface.pdf](http://www.eurasiahealth.org/attaches/82169/00_preface.pdf). – Заголовок з екрану.

- 50.Цюхно З.И., Славнов В.Н., Панченко Н.И. и соавт. – К.: Здоров'я, 1981. – 240 с.
- 51.Шестидесятая сессия Генеральной ассамблеи ООН «Политическая декларация по ВИЧ/СПИДу», июнь 2006 г. – Режим доступа: [http://www.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA60/A60\\_28-ru.pdf](http://www.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA60/A60_28-ru.pdf). – Заголовок з екрану.
- 52.Щербинская А.М., Круглов Ю.В., Андрущак Л.И. Эпиднадзор за ВИЧ / СПИДом в Украине (1987–2000 гг.). – К.: ЮНЭЙДС / ЮНИСЕФ, 2000. –68 с.
- 53.2008 report on the global AIDS epidemic, 2008. – Режим доступа: [http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008\\_Global\\_report.asp](http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/GlobalReport/2008/2008_Global_report.asp) . – Заголовок з екрану.
- 54.3 by 5 strategy: improving access to paediatric HIV medicines // WHO Drug Information. – 2004. – №4. – P. 288–291.
- 55.Abrams E.J., Wiener J., Carter R., et al. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children // AIDS. – 2003. – № 17 (6). – P. 867–877.
- 56.ACOG Committee opinion: scheduled cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. Number 234, May 2000 // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 2001. – № 73. – P. 279–281.
- 57.Agostoni C., Zuccotti C.V., Gianni M.L., et al. Body mass index development during the first 6 months of life in infants born to human immunodeficiency virus-seropositive mothers // Acta Paediatr. – 1998. – № 87. – P. 378–380.
- 58.Agostoni C., et al. Growth in the first two years of uninfected children born to HIV-1 seropositive mothers // Ach. Dis. Child. – 1998. – № 79. – P. 175–178.
- 59.Alimenti A., Burge D., Ogilvie A., et al. Lactic acidemia in HIV infants exposed to perinatal antiretroviral therapy // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2003. – № 22. – P. 782–789.
- 60.Alimenti A., Forbes J.C., Oberlander T.F., et al. A prospective controlled study of neurodevelopment in HIV-uninfected children exposed to combination antiretroviral drugs in pregnancy // Pediatrics. – 2006. –Vol. 118, №4. – P. e1139–1145.



61. Anglaret X., Chêne G., Attia A., et al. Early chemoprophylaxis with trimethoprim-sulphamethoxazole for HIV-1-infected adults in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised trial // *Lancet*. – 1999. – № 353. – P. 1463–1468.
62. Antunes R., Figueiredo S., Bartolo I., et al. Evaluation of the clinical sensitivities of three viral load assays with plasma samples from a paediatric population predominantly infected with human immunodeficiency virus type 1 subtype G and BG recombinant forms // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – № 41 (7). – P. 3361–3367.
63. Arpadi S.M. Growth failure in children with HIV infection // *J. AIDS*. – 2000. – № 25. – P. S37–S42.
64. Arpadi S.M., Horlick M.N., Wands J.R., et al. Body composition in prepubertal children with human immunodeficiency virus type 1 infection // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* – 1998. – № 152. – P. 688–693.
65. Aryaev N., Malyuta R., Semenenko I. Drug addiction and mother-to-child HIV transmission prevention programs in the South Ukraine // XV International AIDS Conference, Bangkok, Thailand, 2004. – P. 2023.
66. Ati-Khaled M., Lyall E.G., Stainsby C. Intrapartum mucosal exposure to human immunodeficiency virus type 1 of infants born to HIV-1 infected mothers correlates with maternal plasma virus burden // *J. Infect. Dis.* – 1998: – № 177 (4). – P. 1097–1100.
67. Baba T.W., Koch J., Mittler E.S. Mucosal infection of neonatal rhesus monkeys with cell-free SIV // *AIDS Res. Human Retroviruses*. – 1994. – № 10. – P. 351–357.
68. Bachou H., Tumwine J.K., Mwadime R.K., Tylleskar T. Risk factors in hospital deaths in severely malnourished children in Kampala, Uganda // *BMC Pediatr.* – 2006. – № 16. – P. 6–7.
69. Bachou H., Tylleskar T., Downing R., et al. Severe malnutrition with and without HIV-1 infection in hospitalised children in Kampala, Uganda: differences in clinical features, haematological findings and CD4+ cell counts // *Nutr. J.* – 2006. – № 16. – P. 5–27.

70. Bachou H., Tylleskar T., Kaddu-Mulindwa D.H., Tumwine J.K. Bacteraemia among severely malnourished children infected and uninfected with the human immunodeficiency virus-1 in Kampala, Uganda // *BMC Infect. Dis.* – 2006. – № 7. – P. 160.
71. Badri M., Ehrlich R., Wood R., Maartens G. Initiating co-trimoxazole prophylaxis in HIV-infected patients in Africa: an evaluation of the provisional WHO/UNAIDS recommendations // *AIDS.* – 2001. – № 15. – P. 1143–1148.
72. Badri M., Maartens G., Wood R., Ehrlich R. Co-trimoxazole in HIV-1 infection // *Lancet.* – 1999. – № 354. – P. 334–335.
73. Bakaki P., Kayita J., Moura Machado J.E., et al. Epidemiologic and clinical features of HIV-infected and HIV-uninfected Ugandan children younger than 18 months // *Pediatr. Allergy Immunol.* – 2004. – Vol. 15, № 2. – P. 172–182.
74. Barret B., Tardieu M., Rustin P., et al. Persistent mitochondrial dysfunction in HIV exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort // *AIDS.* – 2003. – № 17. – P. 1769–1785.
75. Bartlett J.G. Care and Management of Patients with HIV Infection. – Glencrew: Physicians & Scientists Publishing Co, 2004. – 577 p.
76. Becquet R., Bequet L., Ekouevi D.K., et al. Two-Year Morbidity-Mortality and Alternatives to Prolonged Breast-Feeding among Children Born to HIV-Infected Mothers in Cote d'Ivoire // *PLoS. Med.* – 2007. – № 4 (1). – P. e17.
77. Becquet R., Leroy V., Ekouevi D.K. et al. Complementary feeding adequacy in relation to nutritional status among early weaned breastfed children who are born to HIV-infected mothers: ANRS 1201/1202 Ditrane Plus, Abidjan, Cote d'Ivoire // *Pediatrics.* – 2006. – Vol. 117, № 4. – P. 701–710.
78. Belman A.L. HIV-1 infection and AIDS // *Neurol. Clin.* – 2002. – Vol. 20, №4. – P. 983–1011.
79. Berk D.R., Falkovitz-Halpern M.S., Hill D.W., et al. Temporal trends in early clinical manifestations of perinatal HIV infection in a population-based cohort // *JAMA.* – 2005. – Vol. 293, №18. – P. 2221–2231.

80. Bersoff-Matcha S., Miller W.C., Aberg J.A., et al. Sex differences in nevirapine rash // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 2, №1. – P. 124 – 129.
81. Biggar R.J., Taha T.E., Hoover D.R., et al. Higher in utero and perinatal HIV infection risk in girls than boys // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2006. – Vol. 41, №4. – P. 509–513.
82. Bishop J.B., Tani Y., Witt K., et al. Mitochondrial damage revealed by morphometric and semiquantitative analysis of mouse pup cardiomyocytes following in utero and postnatal exposure to zidovudine and lamivudine // *Toxicol. Sci.* – 2004. – Vol. 81, № 2. – P. 512–517.
83. Blair P.S., Fleming P.J., Bensley D., et al. Smoking and the sudden infant death syndrome: results from 1993-5 case-control study for confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy // *BMJ.* – 1996. – № 313. – P. 195–198.
84. Blanche S. Pre and perinatal exposure and toxicities // *Int. Cong. Drug. Therapy HIV.* – 2002. – № 21. – P. 6.
85. Blanche S., Tradieu M., Rustin P., et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues // *Lancet.* – 1999. – № 354. – P. 1084–1089.
86. Bobat R., Coovadia H., Moodley D., et al. Growth in early childhood in a cohort of children born to HIV-1 infected women from Durban, South Africa // *Ann. Trop. Paediatr.* – 2001. – № 21. – P. 203–210.
87. Boehringer-Ingelheim Pharmaceuticals Inc. Viramune drug label. – Режим доступа: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-86702007000600004&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-86702007000600004&lng=en&nrm=iso&tlng=en). – Заголовок з екрану.
88. Brahmbhatt H., Kigozi G., Wabwire-Mangen F., et al. Mortality in HIV-Infected and Uninfected Children of HIV-Infected and Uninfected Mothers in Rural Uganda // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2006. – № 41 (4). – P. 504–508.
89. Briand N., Le Coeur S., Traisathit P., et al. Growth of human immunodeficiency virus-uninfected children exposed to perinatal zidovudine for

- the prevention of mother-to-child human immunodeficiency virus transmission // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2006. – Vol. 25, № 4. P. 325–332.
90. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements // *AIDS*. – 2001. – № 15. – P. 795–797.
91. Brinkman K., Ter Hofstede H.J., Burger D.M., et al. Adverse effects on reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as a common path way // *AIDS*. – 1998. – № 12. – P. 1735–1744.
92. Brocklehurst P. Interventions for reducing mother-to-child transmission of HIV infection (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software. – Режим доступа: <http://www.healtoronto.com/annex/aztbrockfl.html>. - Заголовок з екрану.
93. Brocklehurst P., Volmink J. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2002. – № 2. – CD003510.
94. Brou H., Desgrees-du-Lou A., Souville M., et al. Prophylactic use of cotrimoxazole against opportunistic infections in HIV-positive patients: knowledge and practices of health care providers in Côte d'Ivoire // *AIDS Care*. – 2003. – № 15. – P. 629–637.
95. Bryson Y.J., Luzuriaga K., Sullivan J.L., Wara D.W. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1 // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – Vol. 327, № 17. – P. 1246–1247.
96. Bulterys M., Nesheim S., Abrams E.J., et al. Lack of evidence of mitochondrial dysfunction in the offspring of HIV-infected women. Retrospective review of perinatal exposure to antiretroviral drugs in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2000. – № 918. – P. 212–221.
97. Bunders M., Cortina-Borja M., Newell M.L. Age-related standards for total lymphocyte, CD4+ and CD8+ T cell counts in children born in Europe. European Collaborative Study. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005. – Vol. 24, № 7. – P. 595–600.

98. Bunders M., Lugada E., Mermin J., et al. European Collaborative Study. Within and between race differences in lymphocyte, CD4+, CD8+ and neutrophil levels in HIV-uninfected children with or without HIV exposure in Europe and Uganda // *Ann. Trop. Paediatr.* – 2006. – Vol. 26, № 3. – P. 169–179.
99. Bunders M., Thorne C., Newell M.L. Maternal and infant factors and lymphocyte, CD4 and CD8 cell counts in uninfected children of HIV-1-infected mothers // *AIDS.* – 2005. – Vol. 19, № 10. – P. 1071–1079.
100. Bunders M.J., Bekker V., Scherpbier H.J., et al. Haematological parameters of HIV-1-uninfected infants born to HIV-1-infected mothers // *Acta Paediatr.* – 2005. – Vol. 94, № 11. – P. 1571–1577.
101. Burns D.N. The influence of pregnancy on human immunodeficiency virus type 1 infection: antepartum and postpartum changes in human immunodeficiency virus type 1 viral load // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – №178 (2). – P. 355–359.
102. Bush C.E., Donovan R.M., Markowitz N.P., et al. A study of HIV RNA viral load in AIDS patients with bacterial pneumonia // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* – 1996. – № 13. – P. 23–26.
103. Caselli D., Klersy C., de Martino M., et al. Human immunodeficiency virus-related cancer in children: incidence and treatment outcome: report of the Italian Register // *J. Clin. Oncol.* – 2000. – № 18. – P. 3854–3861.
104. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the US Public Health Service Task Force on the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus // *MMWR* – 1998. – № 43. – P. RR-11.
105. Centers for Disease Control and Prevention. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral and revised recommendations for HIV-screening of pregnant women // *MMWR.* – 2001. № 50 (RR-19). – P. 1 – 110.
106. Chaisilwattana P. et al. Short-course therapy with zidovudine plus lamivudine for prevention of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand // *Clinical and Infectious Diseases.* – 2002. – Vol. 35, № 11. – P. 1405–1413.

107. Chakraborti C. Ethics of care and HIV: a case for rural women in India// *Developing World Bioeth.* – 2006. – Vol. 6, № 2. – P. 89–94.
108. Chase C., Ware J., Hittelman J. Early Cognitive and Motor Development Among Infants Born to Women Infected With Human Immunodeficiency Virus // *Pediatrics.* – 2000. – N 106. – P. e25.
109. Chintu C. et al. Cotrimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections as HIV-infected Zambian children (CHAP): a double-blind randomised placebo-controlled trial // *The Lancet.* – 2004. – № 364. – P. 1865–1867.
110. Chotpitayasunondh T., Vanprapar N., Simonds R.J., et al. Safety of Late In Utero Exposure to Zidovudine in Infants Born to Human Immunodeficiency Virus-Infected Mothers // *Pediatrics.* – 2001. –Vol. 107, № 1. – P. e5.
111. Clemetson D.B.A. Detection of HIV DNA in cervical and vaginal secretion// *JAMA.* – 1993. – №269. – P. 2860–2864.
112. Clerici M., Saresella M., Colombo F., et al. T-lymphocyte maturation abnormalities in uninfected newborns and children with vertical exposure to HIV // *Blood.* – 2000. – Vol. 96, №12. – P. 3866–3871.
113. Cocroft J.R., Hauck W.W., Cosler L., Turner B.J. The effect of ethnicity and maternal birthplace on small-for-gestational-age deliveries to HIV-infected women // *J. Urban. Health.* – 2002. – Vol. 79, № 1. – P. 147–160.
114. Cole T.J., Freeman J.V., Preece M.A. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood // *Stat. Med.* – 1998. – № 17. – P. 407–429.
115. Connor E.M., Sperling R.S., Gelber R., et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type-1 with zidovudine treatment. // *N. Eng. J. Med.* – 1994. – № 331. – P. 1173–1180.
116. Cooper E.R. et al. After AIDS Clinical Trial 076: the changing pattern of zidovudine use during pregnancy, and subsequent reduction in the vertical transmission of human immunodeficiency virus in a cohort of infected women and their infants // *Journal of Infectious Diseases.* – 1996. – № 174. – P. 1207–1211.

117. Cooper E.R. et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. – 2002. – № 29. – P. 484–494.
118. Coovadia H.M., Rollins N.C., Bland R.M. et al. Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study // *The Lancet*. – 2007. – № 369. – P. 1107–1116.
119. Coutsooudis A. et al. Influence of infant-feeding patterns on early mother-to-child transmission of HIV-1 in Durban, South Africa: a prospective cohort study // *The Lancet*. – 1999. – Vol. 354, №9177. – P. 471–476.
120. Coutsooudis A. Infant Feeding Dilemmas Created by HIV: South African Experiences // *Journal of Nutrition*. – 2005. – № 135. – P. 956–959.
121. Coutsooudis A., Pillay K., Spooner E., et al. Morbidity in children born to women infected with human immunodeficiency virus in South Africa: does mode of feeding matter? // *Acta Paediatr*. – 2003. – Vol. 92, № 8. – P. 890–895.
122. Covington C.Y., Nordstrom-Klee B., Ager J., et al. Birth to age 7 growth of children prenatally exposed to drugs: a prospective cohort study // *Neurotoxicol. Teratol*. – 2002. – Vol. 24, № 4. – P. 489–496.
123. Crissman H.A., Steinkamp J.A. In *Flow cytometry and sorting (3th edn.)* / Wiley-Liss, New York, 1998. – 98 p.
124. Culnane M., Fowler M., Lee S.S., et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams // *JAMA*. – 1999. – Vol. 281, № 2. – P. 151–157.
125. Cunningham C.K., Charbonneau T.T., Song K., et al. Comparison of human immunodeficiency virus 1 DNA polymerase chain reaction and qualitative and quantitative RNA polymerase chain reaction in human immunodeficiency virus 1-exposed infants // *Ped. Infect. Dis. J*. – 1999. – Vol. 18, № 1. – P. 30–35.

126. Dabis F., Elenga N., Meda N. 18-Month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa // AIDS. – 2001. – Vol. 15, № 6. – P. 771–779.
127. Dabis F. et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Côte d'Ivoire and Burkina Faso: a doubleblind placebo controlled multicentre trial // The Lancet. – 1999. – Vol. 353, № 9155. – P. 786–792.
128. Dabis F. et al. A short course of zidovudine + peripartum nevirapine is highly efficacious in preventing mother-to-child transmission of HIV-1: the ARNS 1201DITRAME Plus study // 10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 10–14 February, 2003 (Abstract 854).
129. Dabis F. et al. Effectiveness of a short course of zidovudine + lamivudine and peripartum nevirapine to prevent HIV-1 mother-to-child transmission: the ANRS DITRAME Plus trial, Abidjan, Côte d'Ivoire // Antiviral Therapy. – 2003. – № 8 (Suppl. 1). – P. S236–S237.
130. De Cock K.M. et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice // JAMA – 2000. – Vol. 283, № 9. – P. 1175–1182.
131. De Santis M., Cavaliere A.F., Caruso A., et al. Hemangiomas and other congenital malformations in infants exposed to antiretroviral therapy in utero // JAMA. – 2004. – Vol. 291, № 3. – P. 305.
132. Declaration of Commitment on HIV/AIDS. New York, United Nations General Assembly Special Session (UNGASS) on HIV/AIDS, 25–27 June, 2001. – Режим доступу: [http://data.unaids.org/publications/irc-pub03/aidsdeclaration\\_n.pdf](http://data.unaids.org/publications/irc-pub03/aidsdeclaration_n.pdf) – Заголовок з екрану.
133. Delamare C., Burgard M., Mayaux M.J., et al. HIV-1 RNA detection in plasma for the diagnosis of infection in neonates. The French Pediatric HIV Infection Study Group // J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol. – 1997. – Vol. 15, № 2. – P. 121–125.
134. Dhai A., Noble R. Ethical issues in HIV // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2005. – Vol. 19, № 2. – P. 255–267.



135. Dickover R.E, Garratty E.M., Herman S.A. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission: Effect of maternal zidovudine treatment of viral load // *JAMA*. – 1996. – № 275. – P. 599–605.
136. DiMauro S., Schon E.A. Mitochondrial respiratory-chain diseases // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – № 348. – P. 2656–2668.
137. Divi R.L., Walker V.E., Wade N.A., et al. Mitochondrial damage and DNA depletion in cord blood and umbilical cord from infants exposed in utero to Combivir // *AIDS*. – 2004. – Vol. 18 №7. – P. 1013–1021.
138. Diwan A., Riggs C.W., Logsdon D. Multiorgan transplacental and neonatal carcinogenicity of 3' azido-2'3' dideoxythymidine in mice. // *Expert Opinion on Drug Safety*. – 2006. – Vol. 5, № 3. – P. 373–381.
139. Dominguez K., Bertolli J., Fowler M., et al. Lack of definitive severe mitochondrial signs and symptoms among deceased HIV-uninfected and HIV-indeterminate children  $\leq 5$  years of age. Paediatrics Spectrum of HIV disease project (PSD), USA // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2000. – № 918. – P. 236–246.
140. Donovan R.M., Bush C.E., Markowitz N.P., et al. Changes in virus load markers during AIDS-associated opportunistic diseases in human immunodeficiency virus-infected persons // *J. Infect. Dis.* – 1996. – № 174. – P. 401–403.
141. Dorenbaum A. et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial // *JAMA*. – 2002. – № 288. – P. 189–198.
142. Douglas G.C., King B.F. Maternal-fetal transmission of human immunodeficiency virus: a review of possible routes and cellular mechanisms of infection // *Clin. Infect. Dis.* – 1992. – №15. – P. 678–691.
143. Drake A.L., John-Stewart G.C., Wald A., et al. Herpes simplex virus type 2 and risk of intrapartum human immunodeficiency virus transmission // *Obstet. Gynecol.* – 2007. – № 109 (2 Pt 1). – P. 403–409.

144. Dunsch D. Koenigs C. Linde R. Higher incidence of premature craniosynostosis in HIV-1 exposed children / 15th International Conference on AIDS. – Bangkok, Jul 11–16, 2004. – Bangkok, 2004. – Abstract №. B12399
145. Dunn D.T. et al. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding // *The Lancet*. – 1992. – № 340. – P. 585–588.
146. Dunn D.T., Brandt C.D., Krivine A. The sensitivity of HIV-1 DNS polimerase chain reaction in the vertically transmitted human immunodeficiency virus infection// *J. Infect. Dis.* 1995. – Vol. 9, № 9. – P. 7–11.
147. Ekouevi D.K., Toure R., Becquet R., et al. Serum lactate levels in infants exposed peripartum to antiretroviral agents to prevent mother-to-child transmission of HIV: Agence Nationale de Recherches Sur le SIDA et les Hepatitis Virales 1209 study, Abidjan, Ivory Coast // *Pediatrics*. – 2006. –Vol. 118, №4. – P. e1071–1077.
148. El Beitune P., Duarte G. Antiretroviral agents during pregnancy: consequences on haematological parameters in HIV-exposed, uninfected newborn infant // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 2006. – Vol. 128, № 1-2. – P. 59–63.
149. El Beitune P., Duarte G., Quintana S.M., et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and early neonatal life: consequences for HIV-exposed, uninfected children // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 8, № 2. – P.140–150.
150. El Sadr W.M., Luskin-Hawk R., Yurik T.M., et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons // *Clin. Infect. Dis.* – 1999. – № 29. – P. 775–783.
151. Ellaurie M., Burns E.R., Rubinstein A. Hematologic manifestations in pediatric HIV infection: severe anemia as a prognostic factor // *Am. J. Pediatr. Hemato. Oncol.* – 1998. – Vol. 12, № 4. – P. 449–453.
152. Embree J., Bwayo J., Nagelkerke N., et al. Lymphocyte subsets in human immunodeficiency virus type 1-infected and uninfected children in Nairobi // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2001. – Vol. 20, № 4. – P. 397–403.
153. Eshleman A. et al. Characterization of nevirapine resistance mutations in women with subtype A vs. D HIV-1 6–8 weeks after single-dose nevirapine

(HIVNET 012) // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*. – 2004. – Vol. 35, № 2. – P. 126–130.

154. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS (EuroHIV). HIV/AIDS surveillance in Europe: end-year report 2004. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 2005. – Режим доступа: [http://www.invs.sante.fr/publications/2005/eurohiv\\_report\\_71/andrea\\_eurohiv\\_71.pdf](http://www.invs.sante.fr/publications/2005/eurohiv_report_71/andrea_eurohiv_71.pdf). – Заголовок з екрану.

155. European Collaborative Study. Are there gender and race differences in cellular immunity patterns over age in infected and uninfected children born to HIV-infected women? // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2003. – Vol. 33, № 5. – P. 635–641.

156. European Collaborative Study. Exposure to antiretroviral therapy in utero or early life: the health of uninfected children born to HIV-infected women // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2003. – Vol. 32, № 4. – P. 380–387.

157. European Collaborative Study. Fluctuations in symptoms in HIV-infected children: the first 10 years of life // *Pediatrics*. – 2001. – № 108. – P. 116–122.

158. European Collaborative Study. Levels and patterns of neutrophil cell counts over the first 8 years of life in children of HIV-1-infected mothers // *AIDS*. – 2004. – Vol. 18, № 15 – P. 2009–2017.

159. European Collaborative Study. The mother-to-child HIV transmission epidemic in Europe: evolving in the East and established in the West // *AIDS*. – 2006. – Vol.20, № 10. – P. 1419–1427.

160. European Collaborative Study. Weight, height and human immunodeficiency virus infection in young children of infected mothers // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1995. – № 14. – P. 685–690.

161. European Collaborative Study: Ceaserean section and the risk of vertical transmission of HIV-1 infection // *Lancet*. – 1994. – №343. – P. 1464–1467.

162. European Collaborative Study: Risk factors for mother-to-child-transmission of HIV-1//*Lancet*. – 1992. – №339. – P. 1007–1012.

163. European Collaborative Study: Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors // *AIDS*. – 1996. – №10. – P. 1675–1681.

164. European Mode of Delivery Collaboration: Elective Cesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: A randomised clinical trial // *Lancet*. – 1999. – №353 (9158). – P. 1035–1039.
165. Fang G., Burger H., Grimson R. Maternal plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level: a determinant and projected threshold for mother-to-child transmission // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. – 1995. – №92. – P. 12100–12104.
166. Fares I., McCulloch K.M., Raju T.N. Intrauterine cocaine exposure and the risk for sudden infant death syndrome: a meta-analysis // *J. Perinatol.* – 1997. – Vol. 17, № 3. – P. 179–182.
167. Feiterna-Sperling C., Weizsaecker K., Bühner C., et al. Hematologic effects of maternal antiretroviral therapy and transmission prophylaxis in HIV-1-exposed uninfected newborn infants // *J. Acquir Immune Defic Syndr.* – 2007. – Vol. 45, №1. – P. 43–51.
168. Fielden S.J., Sheckter L., Chapman G.E., et al. Growing up: Perspectives of children, families and service providers regarding the needs of older children with perinatally-acquired HIV // *AIDS Care*. – 2006. – № 18. – P. 1050–1053.
169. Fischer A., Lejczak C., Lambert C., Simple DNA extraction method for dried blood spots and comparison of two PCR assays for diagnosis of vertical human immunodeficiency virus type 1 transmission in Rwanda // *J. Clin. Microbiol.* – 2004. – Vol. 42, № 1. P. 16–20.
170. Freedman D., Koenig L.J., Wiener J., et al. Challenges to re-enrolling perinatally HIV-infected and HIV-exposed but uninfected children into a prospective cohort study: strategies for locating and recruiting hard-to-reach families // *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. – 2006. – № 20. – P. 338.
171. Frenkel L.M. et al. Analysis of the maternal components of the AIDS Clinical Trial Group 076 zidovudine regimen in the prevention of mother-to infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 // *J. Infect. Dis.* – 1997. – №175. – P. 971 – 974.

172. Gallagher M., Malhotra I., Mungai P.L., et al. The effects of maternal helminth and malaria infections on mother-to-child HIV transmission // *AIDS*. – 2005. – Vol.19, №16. – 1849–1855.
173. Garcia P.M., Kalish L.A., Pitt J., et al. Maternal plasma HIV-1 RNA levels and risk of perinatal transmission. // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – № 341. – P. 394–402.
174. Gay C.L., Armstrong F.D., Cohen D., et al. The effects of HIV on cognitive and motor development in children born to HIV-seropositive women with no reported drug use: birth to 24 months // *Pediatrics*. – 1995. – Vol. 96, № 6. – P. 1078–1082.
175. Geelen S., Lange J., Borleffs J., et al. Failure to detect a non-B HIV-1 subtype by the HIV-1 Amplicor Monitor test, version 1.5: a case of unexpected vertical transmission // *AIDS*. – 2003. – Vol. 17, № 5. – P. 781–782.
176. Gérard Y., Maulin L., Yazdanpanah Y., et al. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of antiretroviral therapy // *AIDS*. – 2000. – № 14. – P. 2723–2730.
177. Gerschenson M., Erhart S.W., Paik C.Y., et al. Fetal mitochondrial heart and skeletal muscle damage in erythrocebus patas monkeys exposed in utero to 3'-azido-3'-deoxythymidine // *AIDS Res. Human. Retroviruses*. – 2000. – № 16. – P. 635–644.
178. Gerschenson M., Nguyen V., Ewings E.L., et al. Mitochondrial toxicity in fetal erythrocebus patas monkeys exposed transplacentally to zidovudine + lamivudine // *AIDS Res. Human. Retroviruses*. – 2004. – № 20. – P. 91–100.
179. Giaquinto C., Romeo A.D., Giacomet V., et al. Lactic acid levels in children perinatally treated with antiretroviral agents to prevent HIV transmission // *AIDS*. – 2001. – № 15. – P. 1074–1075.
180. Gichuhi C., Obimbo E., Mbori-Ngacha D., et al. Predictors of mortality in HIV-1 exposed uninfected post-neonatal infants at the Kenyatta National Hospital, Nairobi // *East. Afr. Med. J.* – 2005. – Vol. 82, № 9. – P. 447–451.

181. Giuliano M. et al. Selection of resistance mutations in pregnant women receiving zidovudine and lamivudine to prevent HIV perinatal transmission // AIDS. – 2003. – Vol. 17, № 10. – P. 1570–1572.
182. Godding V., Bonnier C., Fiasse L., et al. Does In Utero Exposure to Heavy Maternal Smoking Induce Nicotine Withdrawal Symptoms in Neonates? // Pediatric Research. – 2004. – № 55. – P. 645–651.
183. Graham S.M. et al. Clinical presentation and outcome of Pneumocystis carinii pneumonia in Malawian children // The Lancet – 2000. – № 355. – P. 369–373.
184. Gray L., Newell M.L., Thorne C., et al. Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: the first 10 years of life // Pediatrics. – 2001. – Vol. 108, № 1. – P. 116–122.
185. Grund J.-P, et al. QUO VADIS? Role of injecting drug users in the development of the epidemic of HIV infection in Ukraine. – Kyiv, Ukrainian AIDS Centre. – 2005. – 12 p.
186. Guay L., Musoke P., Fleming T., et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomized trial. // Lancet. – 1999. – № 354. – P. 795–802.
187. Gürtler L. Difficulties and strategies of HIV diagnosis // Lancet. – 1996. – № 348. – P. 176–179.
188. Guidelines for Use Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. November, 2005. – Режим доступа: [www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines11032005052.pdf](http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines11032005052.pdf). – Заголовок з екрану.
189. Haas J., Geiss M., Bohler T. False-negative polymerase chain reaction-based diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 in children infected with HIV strains of African origin // J. Infect. Dis. – 1996. – Vol.174, №1. – P. 244–245.
190. Hankin C., Thorne C., Newell M.L. European Collaborative Study. Does exposure to antiretroviral therapy affect growth in the first 18 months of life in

- uninfected children born to HIV-infected women? // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2005. – Vol. 40, № 3. – P. 364–370.
191. Hankin E.C., Thorne C., Peckham C., Newell M.L. The health and social environment of uninfected infants born to HIV-infected women // *AIDS Care.* – 2004. – Vol. 16, № 3. – P. 293–303.
192. Hanson I.C., Antonelli T.A., Sperling R.S., et al. Lack of tumors in infants with perinatal HIV-1 exposure and fetal/neonatal exposure to zidovudine // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* – 1999. – № 20 – P. 463–467.
193. Henderson R.A., Miotti P.G., Saavedra J.M., et al. Longitudinal growth during the first 2 years of life in children born to HIV-infected mothers in Malawi, Africa // *Pediatr. AIDS HIV Infect.* – 1996. – Vol. 7, № 2. – P. 91–97.
194. Henin Y. Mandelbrot L., Henrion R. Virus excretion in the cervicovaginal secretions of pregnant and nonpregnant HIV-infected women // *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* – 1993. – №6. – P. 72–75.
195. Heresi G.P. et al. Pneumocystis carinii pneumonia in infants who were exposed to human immunodeficiency virus but were not infected: an exception to the AIDS surveillance case definition // *Clin. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 25, № 3. – P. 739–740.
196. Hildesheimer G.M. AIDS, partner notification and gender issues // *Med. Law.* – 2002. – Vol. 21, № 1. – P. 165–177.
197. HIV and infant feeding: a guide for health-care managers and supervisors. Geneva, WHO, 2003. – Режим доступа: [http://www.who.int/nutrition/publications/HIV\\_IFTransmission.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/HIV_IFTransmission.pdf). – Заголовок з екрану.
198. HIV/AIDS surveillance in Europe: end-year report 2005, № 73. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire. – Режим доступа: [www.eurohiv.org/reports/report\\_73/pdf/report\\_eurohiv\\_73.pdf](http://www.eurohiv.org/reports/report_73/pdf/report_eurohiv_73.pdf). – Заголовок з екрану.
199. HIV/AIDS surveillance in Europe: mid-year report 2005, № 72. Institut de Veille Sanitaire. Saint-Maurice. – Режим доступа:

- [http://data.unaids.org/pub/Report/2008/jc1529\\_epibriefs\\_europe\\_casia\\_en.pdf](http://data.unaids.org/pub/Report/2008/jc1529_epibriefs_europe_casia_en.pdf). – Заголовок з екрану.
200. Hoffman I.F., Jere C.S., Taylor T., et al. The effect of *Plasmodium falciparum* malaria on HIV-1 RNA blood plasma concentration // *AIDS*. – 1999. – № 13. – P. 487–493.
201. Honkoop P., Scholte H.R., de Man R.A., et al. Mitochondrial injury. Lessons from the fialuridine trial // *Drug Safety*. – 1997. – № 17. – P. 1–7.
202. Humphrey J.H., Iliff P.J., Marinda E.T., Mutasa K., et al. Effects of a single large dose of vitamin A, given during the postpartum period to HIV-positive women and their infants, on child HIV infection, HIV-free survival, and mortality // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 193, № 6. – P. 860–871.
203. Iliff P.J. et al. Early exclusive breastfeeding reduces the risk of postnatal HIV-1 transmission and increases HIV-free survival // *AIDS*. – 2005. – Vol. 19, №7. – P. 699–708.
204. *Infant and Young Child Feeding Counselling: An Integrated Course. Trainer's Guide*. – Geneva, WHO. – 2006. – 513 p.
205. Interventions for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection // *The Cochrane Database of Systematic Review*. – 2005. – Issue 3. – DOI: 10.1002/14651858.CD000102.
206. Ioannidis J.P., Abrams E.J., Ammann A., et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/mL // *J. Infect. Dis.* – 2001. – № 183. – P. 539–545.
207. Jackson J.B. 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 randomized trial // *Lancet*. – 2003. – Vol. 362, № 9387. – P. 859–868.
208. Jaspan H.B., Garry R.F. Preventing neonatal HIV: a review // *Current HIV Research*. – 2003. – Vol. 1, № 3. – P. 321–327.



209. Jeena P.M., McNally L.M., Stobie M., et al. Challenges in the provision of ICU services to HIV infected children in resource poor settings: a South African case study // *J. Med. Ethics.* – 2005. – Vol. 31, № 4. – P. 226–230.
210. Jimenez M.S., Martin L., Ross J. Infant feeding options in the context of HIV. Washington, DC, LINKAGES, 2004. – Режим доступа: [www.infoforhealth.org/pr/114/published/114.pdf](http://www.infoforhealth.org/pr/114/published/114.pdf). – Заголовок з екрану.
211. 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. – № 14. – P. 683–690.
212. John G.C., Kreiss J. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 // *Epidemiol Rev.* – 1996. – Vol. 18, № 2. – P. 149–157.
213. Kandall S.R., Gaines J., Habel L., et al. Relationship of maternal substance abuse to subsequent sudden infant death syndrome in offspring // *J. Pediatr.* – 1993. – Vol. 123, № 1. – P. 120–126.
214. Kaplan J.E., Masur H., Holmes K.K. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons–2002. Recommendations of the US Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 2002 // *MMWR Recomm Rep.* – 2002. – Vol.14, № 51(RR-8). – P. 1–52.
215. Kapoor A. et al. Prevention of mother to child transmission of HIV // *Indian Journal of Pediatrics.* – 2004. – Vol. 71, № 3. – P. 247–251.
216. Kattan M., Platzker A., Mellins R.B., et al. Respiratory diseases in the first year of life in children born to HIV-1-infected women // *Pediatr. Pulmonol.* – 2001. – Vol. 31, № 4. – P. 267–276.
217. Kawasaki E.S. In PCR protocols: A guide to methods and applications. – Academic Press. San Diego. – 1980. – P. 146–152.

218. Kline N.E., Schwarzwald H., Kline M.W. False Negative DNA Polymerase Chain Reaction In An Infant With Subtype C HIV-1 Infection // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2002. – Vol. 21, № 9. – P. 885–886.
219. Knight W.G., Mellins C.A., Levenson R.L., et al. Effects of Pediatric HIV Infection on Mental and Psychomotor Development // *Journal of Pediatric Psychology.* – 2000. – Vol. 25, № 8. – P. 583–587.
220. Knudtson E., Para M., Boswell H., Fan-Havard P. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome and renal toxicity with a nevirapine-containing regimen in a pregnant patient with human immunodeficiency virus // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – № 101 (5 Pt 2). – P. 1094–1097.
221. Kovacs A., Xu J., Rasheed S., et al. Comparison of a rapid nonisotopic polymerase chain reaction assay with four commonly used methods for the early diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection in neonates and children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1995. – Vol. 14, № 11. – P. 948–954.
222. Krasinski K, Matheson P, Pollack H. Immunoglobulin (IG) concentration in children at risk for HIV1 // *Int. Conf. AIDS.* – 1999. – № 7. – P. 193. (abstract no. W.B.2047).
223. Kuhn L., Abrams E.J. Matheson P.B. Timing of maternal-infant HIV transmission: association between intrapartum factors and early PCR results. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group // *AIDS.* – 1997. – № 11. – P. 429–435.
224. Kuhn L., Kasonde P., Sinkala M., et al. Does severity of HIV disease in HIV-infected mothers affect mortality and morbidity among their uninfected infants? // *Clin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 41, № 11. – P. 1654–1661.
225. Lallemand M. et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators // *The New England Journal of Medicine.* – 2000. – Vol. 343, № 14. – P. 982–991.

226. Lallemand M., Jourdain G., Le Coeur 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. – Vol. 351, № 3. – P. 217–228.
227. Lambert J.S., Harris D.R., Stiehm E.R., et al. Performance characteristics of HIV-1 culture and HIV-1 DNA and RNA amplification assays for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2003. – Vol. 34, № 5. – P. 512–519.
228. Lambert J.S., Nogueira S.A., Abreu T., et al. A pilot study to evaluate the safety and feasibility of the administration of AZT/3TC fixed dose combination to HIV infected pregnant women and their infants in Rio de Janeiro, Brazil // *Sex. Transm. Infect.* – 2003. – Vol. 79, № 6. – P. 448–452.
229. Lambert J.S., Watts D.H., Mofenson L., et al. Risk factors for preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth retardation in infants born to HIV-infected pregnant women receiving zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group 185 Team // *AIDS.* – 2000. – Vol. 14, № 10. – P. 1389–1399.
230. Landers D.V. Nutrition and immune function II: maternal factors influencing transmission // *J. Nutr.* – 1996. – № 126. – P. 2637–2640.
231. Landreau-Mascaro A., Barret B., Mayaux M.J., et al. Risk of early febrile seizure with perinatal exposure to nucleoside analogues // *Lancet.* – 2002. – № 359. – P. 583–584.
232. Lavigne J.E., Shearer W.T., Thompson B., et al. Cardiovascular outcomes of pediatric seroreverters perinatally exposed to HAART: design of a longitudinal clinical study // *Cardiovasc. Toxicol.* – 2004. – Vol. 4, № 2. – P. 187–197.
233. Le Chenadec J., Mayaux M.J., Guihenneuc-Jouyau C. et al. Perinatal antiretroviral treatment and hematopoiesis in HIV-uninfected infants // *AIDS.* – 2003. – Vol. 17, № 14. – P. 2053–2061.
234. Legrand F.A., Nixon D.F., Loo C.P., et al. Strong HIV-1-Specific T Cell Responses in HIV-1-Exposed Uninfected Infants and Neonates Revealed after Regulatory T Cell Removal // *PLoS ONE.* – 2006. – № 1. – P. e102.

235. Leroy V. et al. International multicentre pooled analysis of late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 infection // *The Lancet*. – 1998. – № 352. – P. 597–600.
236. Leroy V. 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. – Vol.16, № 4. – P. 631–641.
237. Likanonsakul S., Wasi C., Thepthai C., et al. The reference range of CD4+ and CD8+ T-lymphocytes in healthy non-infected infants born to HIV-1 seropositive mothers; a preliminary study at Siriraj Hospital // *Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health*. – 1998. – Vol. 29, № 3. – P. 453–463.
238. Likitnukul S., Bhattarakosol P., Poovorawan Y. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in children born to HIV-1 infected women // *Asian Pac. J. Allergy Immunol*. – 2003. – Vol. 21, № 2. – P. 127–130.
239. Lindegren M.L., Byers R.H., Thomas P., et al. Trends in perinatal transmission of HIV/AIDS in the United States // *JAMA*. – 1999. – № 282. – P. 531–538.
240. Lindegren M.L., Rhodes P., Gordon L. et al. Drug safety during pregnancy and in infants. Lack of mortality related to mitochondrial dysfunction among perinatally HIV-exposed children in pediatric HIV surveillance // *Ann. NY Acad. Sci*. – 2000. – № 918. – P. 222–235.
241. 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. – № 182. – P. 1385–1393.
242. Lipshultz S.E., Easley K.A., Orav E.J., et al. Absence of cardiac toxicity of zidovudine in infants: Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study Group // *N. Engl. J. Med*. – 2000. – №343. – P. 759–766.

243. Llorente A., Brouwers P., Charurat M. et al. Early neurodevelopmental markers predictive of mortality in infants infected with HIV-1 // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2003. – Vol. 45, № 2. – P. 76–84.
244. Lobato, M.N., Caldwell, M.B., Ng, P., Oxtoby, M.J.. Encephalopathy in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection// *J. of Pediatrics.* – 1995. – № 126 – P. 710–715.
245. Lonergan J.T., Behling C., Pfander H., et al. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens // *Clin. Infect. Dis.* – 2000. – № 31. – P. 162–166.
246. Macmillan C., Magder L.S., Brouwers P., et al. Head growth and neurodevelopment of infants born to HIV-1-infected drug-using women // *Neurology.* – 2001. – Vol. 57, № 8. – P. 1402–1411.
247. Magder L.S., Mofenson L., Paul M.E., et al. Risk factors for in utero and intrapartum transmission of HIV // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2005. – Vol. 38, № 1. – P. 87–89.
248. Magoni M. et al. Mode of infant feeding and HIV infection in children in a programme for prevention of mother-to-child transmission in Uganda // *AIDS.* – 2005. – Vol. 19, № 4. – P. 433–437.
249. Malyuta R., Newell M.L., Ostergren M., et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV infection: Ukraine experience to date // *Eur. J. Public Health.* – 2006. – Vol.16, № 2. – P. 123–127.
250. Mancini G., Carbonara A.D., Heremans I.F. Immunochemical Quantitation of Antigen by Single Radial Immunodiffusion // *Immunochemistry.* – 1965. – № 3. – P 235–254.
251. Mandelbrot L. et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1 // *JAMA.* – 2001. – Vol. 285, № 16. – P. 2083–2093.

252. Mandelbrot L. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type-1: the French perinatal cohorts// *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1996. – №175. – P. 661–667.
253. Mandelbrot L., Kermarrec N., Marcollet A., et al. Case report: nucleoside analogue-induced lactic acidosis in the third trimester of pregnancy // *AIDS.* – 2003. – № 17. – P. 272–273.
254. Marinda E., Humphrey J.H., Iliff P.J., et al. Child mortality according to maternal and infant HIV status in Zimbabwe // *Pediatr Infect Dis J.* – 2007. – № 26 (6). – P. 519–526.
255. Martinson N.A. et al. Transmission rates in consecutive pregnancies exposed to single-dose nevirapine in Soweto, South Africa // *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* – 2007. – Vol. 45, № 2. – P. 206–209.
256. Matheson P.B. Association of maternal drug use during pregnancy with mother-to-child transmission // *AIDS.* – 1997. – Vol.11, № 7. – P. 941–942.
257. Matheson P.B. Heterosexual behavior during pregnancy and perinatal transmission of HIV-1 // *AIDS.* – 1996. – №10. – P. 1249–1256.
258. Mayaux M.J. et al. Acceptability and impact of zidovudine for prevention of mother-to-child human immunodeficiency virus type -1 transmission in France // *The Journal of Pediatrics.* – 1997. – № 131. – P. 857–862.
259. Mayaux M.J. Maternal viral load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French Perinatal Cohort Studies// *J. Infect. Dis.* – 1997. – № 175. – P. 172–175.
260. Mayaux M.J., Burgard M., Teglas J.P., et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. The French Pediatric HIV Infection Study Group // *JAMA* – 1996. – Vol. 275, № 8. – P. 606–610.
261. Maynard M., Lievre L., Sow P.S., et al. Primary prevention with cotrimoxazole for HIV-1-infected adults: results of the pilot study in Dakar, Senegal // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2001. – № 26. – P. 130–136.

262. Mazhude C., Jones S., Murad S., et al. Female sex but not ethnicity is a strong predictor of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced rash // *AIDS* – 2002. – Vol. 16, № 11. – P. 1566–1568.
263. McGlashan N.D. Sudden infant deaths in Tasmania, 1980-1986: a seven year prospective study // *Soc. Sci. Med.* – 1989. – № 29. – P. 1015–1026.
264. McIntosh K. Short (and shorter) courses of zidovudine // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – № 339. – P. 1487–1468.
265. McIntosh K., Pitt J., Brambilla D., et al. Blood culture in the first 6 months of life for the diagnosis of vertically transmitted human immunodeficiency virus infection. The Women and Infants Transmission Study Group // *J. Infect. Dis.* – 1994. – Vol. 170, № 4. – P. 996–1000.
266. McIntyre J. for SAINT Study Team: Evaluation of safety of two simple regimens for prevention of mother to child transmission of HIV infections: Nevirapine versus lamivudine + zidovudine used in a randomized clinical trial (The SAINT Study). // Program and abstracts of the XIII International AIDS Conference; July 9–14, 2000; Durban, South Africa. Abstract TuOr B356.
267. 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. – № 133. – P. 500–508.
268. Melamed M.R., Lindmo T., Mendelsohn M.L. *Flow Cytometry and Sorting.* – Wiley-Liss, New York, 1994. – 820 p.
269. 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, № 2. – P. 384–393.
270. Mermin J., Lule J., Ekwaru J.P. et al. Cotrimoxazole prophylaxis by HIV-infected persons in Uganda reduces morbidity and mortality among HIV-uninfected family members // *AIDS.* – 2005. – Vol. 19, № 10. – P. 1035–1042.

271. Miller T.L., Mawn B.E., Orav E.J., et al. The effect of protease inhibitor therapy on growth and body composition in human immunodeficiency virus type 1-infected children // *Pediatrics*. – 2001. – Vol. 107, № 5. – P. e77.
272. Ministry of Health Ukraine (2006a). Ukraine: National report on the follow-up to the UNGASS Declaration of Commitment on HIV/AIDS – Reporting period January 2003–December 2005. – Kyiv, 2006. – Режим доступу: [http://www.soros.org/initiatives/health/focus/phw/articles\\_publications/publications/ukraine\\_20071015/ukraine\\_20071015.pdf](http://www.soros.org/initiatives/health/focus/phw/articles_publications/publications/ukraine_20071015/ukraine_20071015.pdf). – Заголовок з екрану.
273. Ministry of Health Ukraine et al. (2006a). HIV-infection in Ukraine: information Bulletin No. 26. August. Kyiv, Ministry of Health of Ukraine, Ukrainian AIDS Centre, L.V. Gromashevskogo Institute of Epidemiology, Central Sanitary Epidemiological Station of the Ministry of Health of Ukraine. – Kyiv, 2006. – Режим доступу: [http://www.data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/13-Bibliography\\_2006\\_EpiUpdate\\_eng.pdf](http://www.data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/13-Bibliography_2006_EpiUpdate_eng.pdf). – Заголовок з екрану.
274. Ministry of Health Ukraine et al. (2006b). Report on the National Consensus Estimates on HIV and AIDS in Ukraine as of end of 2005. June. Kyiv, Ministry of Health of Ukraine, Ukrainian AIDS Centre, WHO, International HIV/AIDS Alliance in Ukraine, UNAIDS. – Kyiv, 2006. – Режим доступу: [http://www.data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/13-Bibliography\\_2006\\_EpiUpdate\\_eng.pdf](http://www.data.unaids.org/pub/EpiReport/2006/13-Bibliography_2006_EpiUpdate_eng.pdf). – Заголовок з екрану.
275. Miotti P.G. et al. HIV transmission through breastfeeding: a study in Malawi // *JAMA*. – 1999. – Vol. 282, № 8. – P. 744–749.
276. Mirochnick M., Siminski S., Fenton T., et al. Nevirapine pharmacokinetics in pregnant women and in their infants after in utero exposure // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2001. – Vol. 20, № 8. – P. 803–805.
277. Mitchell E.A., Ford R.P.K., Stewart A.W., et al. Smoking and the sudden infant death syndrome // *Pediatrics*. – 1993. – № 91. – P. 893–896.
278. Mofensen L., Lambert J.S., Stiehm E.R. Risk factors for adverse pregnancy outcomes in HIV-infected pregnant women in PACTG 185 [Abstract 685] 6<sup>th</sup> Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – Chicago, 1999.



279. Mofenson L. Perinatal exposure to zidovudine: benefits and risks // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – № 343. – P. 803–805.
280. Mofenson L., Korelitz J., Meyer W.A. 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 // *J. Infect. Dis.* – 1997. – № 175. – P. 1029–1038.
281. Mofenson L.M. Advances in the prevention of vertical transmission of human immunodeficiency virus // *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* – 2003. – № 14. – P. 295–308.
282. Mofenson L.M. Interaction between timing of perinatal human immunodeficiency virus infection and the design of preventive and therapeutic interventions // *AIDS.* – 2003. – Vol. 17, № 12. – P. 1769–1785.
283. Mofenson L.M. Technical report: perinatal human immunodeficiency virus testing and prevention of transmission. Committee on Pediatric Aids // *Pediatrics.* – 2000. – Vol. 106, № 6. – P. E88.
284. Mofenson L.M., Lambert J.S., Stiehm E.R. Risk factors for perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in women treated with zidovudine. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Study 185 Team // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 341, № 6. – P. 385–393.
285. Mole L., Ripich S., Margolis D., Holodniy M. The impact of active herpes simplex virus infection on human immunodeficiency virus load // *J. Infect. Dis.* – 1997. – № 176. – P. 766–770.
286. Molina R.M., Toro A.D., Silva M.T., et al. Early diagnosis of HIV-1: infected infants in Brazil using nested-PCR // *J. Trop. Pediatr.* – 2004. – Vol. 50, N 2. – P. 107–113.
287. Molyneux E. Bacterial infections in children with HIV/AIDS // *Trop. Doct.* – 2004. – Vol. 34, № 4. – P. 195–198.
288. Moodley D. et al. A multicentre 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 // *Journal of Infectious Diseases*. – 2003. – Vol. 187, № 5. – P. 725–735.
289. Moodley D. The SAINT Trial. Nevirapine versus zidovudine + lamivudine in prevention of peripartum HIV transmission // Program and abstracts of the XIII International AIDS Conference; July 9–14, 2000; Durban, South Africa. Abstract LbOr2.
290. Moodley D., Bobat R.A., Coovadia H.M., et al. Lymphocyte subset changes between 3 and 15 months of age in infants born to HIV-seropositive women in South Africa // *Trop. Med. Int. Health*. – 1997. – Vol. 2, № 5. – P. 415–421.
291. Moodley D., Bobat R.A., Coutsooudis A., et al. Predicting perinatal human immunodeficiency virus infection by antibody patterns // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1995. – Vol. 14, № 10. – P. 850–852.
292. Moye J., Rich K.C., Kalish L.A. Natural history of somatic growth in infants born to women infected by human immunodeficiency virus // *J. Pediatr.* – 2003. – № 128. – P. 58–69.
293. Mrus J.M., Tsevat J. Cost-effectiveness of interventions to reduce vertical HIV transmission from pregnant women who have not received prenatal care // *Med. Decis. Making*. – 2004. – Vol. 24, № 1. – P. 30–39.
294. Munnich A., Rotig A., Chretien, D., et al. Clinical presentation of mitochondrial disorders in childhood // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 1996. – № 19. – P. 521–527.
295. Mussi-Pinhata M.M., Ferez M.C., Covas D.T. Use of polimerase chain reaction for neonatal diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) perinatal infection // *Clin. Immunol.* – 2003. – Vol.109, № 3. – P. 338–446.
296. Mwanyumba F., Gaillard P., Inion I. Placental inflammation and perinatal transmission of HIV-1 // Program and abstracts of The 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 8–11, 2001; Buenos Aires, Argentina. Abstract 753.

297. Mwapasa V., Rogerson S.J., Kwiek J.J., et al. Maternal syphilis infection is associated with increased risk of mother-to-child transmission of HIV in Malawi // AIDS. – 2006. – Vol. 20, № 14. – 1869–1877.
298. Nahlen B. Association between placental malarial infection and increased risk of mother to infant transmission of HIV-1 in west Kenya// 12<sup>th</sup> World AIDS Conference. – Geneva [Abstract 23268], 1998.
299. Naver L. et al. Children Born to HIV-1-Infected Women in Sweden in 1982–2003. Trends in Epidemiology and Vertical Transmission // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2006. – № 42. – P. 484–489.
300. Ndhlovu Z., Ryon J.J., Griffin D.E., et al. CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> T-lymphocyte subsets in Zambian children // J. Trop. Pediatr. – 2004. – Vol.50, № 2. – P. 94–97.
301. Nesheim S., Lee F., Kalish M.L., et al. Diagnosis of perinatal human immunodeficiency virus infection by polymerase chain reaction and p24 antigen detection after immune complex dissociation in an urban community hospital // J. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 175, № 6. – P. 1333–1336.
302. Nesheim S., Palumbo P., Sullivan K., et al. Quantitative RNA testing for diagnosis of HIVinfected infants // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. – 2003. – Vol. 32, № 2. – P. 192–195.
303. Neu N., Leighty R., Adeniyi-Jones R. Immune Parameters and Morbidity in Hard Drug and Human Immunodeficiency Virus-exposed but Uninfected Infants // Pediatrics. – 2004. – № 113. – P. 1260–1266.
304. Newell M.L. Current issues in the prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 infection // Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. – 2006. – Vol. 100, №1. – P. 1–5.
305. Newell M.L., Borja M.C., Peckham C. Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. European Collaborative Study // Pediatrics. – 2003. – Vol. 111, № 1. – P. e52–60.
306. Newell M.L., Coovadia H., Cortina-Borja M. et al. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis // Lancet. – 2004. – Vol. 364, № 9441. – P. 1236–1243.

307. Newell M.L., Dunn D., De Maria A. et al. Detection of virus in vertically exposed HIV-antibody-negative children // *Lancet*. – 1996. – Vol. 347, № 8996. – P. 213–215.
308. Newell M.L., Gray L., et al. Prevention mother-to-child transmission of HIV-1 // *AIDS*. – 1997. – № 11. – P. 165–172.
309. Newell M-L., Thorne C., Bunders M., et al. Predicting Disease Progression in Vertically HIV-1-infected Children Using both First-year Slope and Age 1 Year Absolute Value of 3 Immunologic Markers // 12-th Conference on retroviruses and Opportunistic Infection, Boston, USA, February, 2005.
310. Nielsen K., Boyer P., Dillon M. Presence of human immunodeficiency virus type one and human immunodeficiency virus – specific antibodies in cervicovaginal secretions of infected mothers and in the gastric aspirates of their infants // *J. Infect. Dis.* – 1996. – №22. – P. 287–294.
311. Nielsen K., Bryson Y.J. Diagnosis of HIV infection in children // *Pediatr. Clin. North. Am.* – 2000. – Vol. 47, № 1. – P. 39–63.
312. Nizova N., Posokhova S., Boichenko I. The risk factors for postpartum septic complications for HIV positive pregnant women (Odessa, Ukraine) // XIV International AIDS conference. – Barcelona, 2002. – №1. – P. 444.
313. Noguera A., Fortuny C., Munoz-Almagro C., et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants who are exposed to antiretrovirals // *Pediatrics*. – 2004. – Vol.114, № 5. – P. 598–603.
314. Noguera A., Fortuny C., Sanchez E., et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-infected children receiving antiretroviral therapy // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2003. – № 22. – P. 778–782.
315. Nozyce M., Hittelman J., Muenz L., et al. Effect of perinatally acquired human immunodeficiency virus infection on neurodevelopment in children during the first two years of life // *Pediatrics*. – 1994. – № 94 (6 Pt 1). – P. 883–891.
316. Ogedegbe A.O., Thomas D.L., Diehl A.M. Hyperlactataemia syndromes associated with HIV therapy // *Lancet Infect. Dis.* – 2003. – № 3. – P. 329–327.

317. Ogier H., Aicardi J. Metabolic diseases. In: Aicardi J., ed. *Diseases of the Nervous System in Childhood*. London, United Kingdom: Mac Keith Press, 1998. – P. 254–322.
318. Olivero O.A., Anderson L.M., Diwan B.A. Transplacental effects of 3'-Azido-2'3'-dideoxythymidine (AZT): tumorigenicity in mice and genotoxicity in mice and monkeys // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1997. – № 89. – P. 1602–1608.
319. Olivero O.A., Pirila R., Vahakangas K. Placental transfer and incorporation of AZT into placental DNA in a human placental perfusion model // *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* – 1998. – №39. – P. 631.
320. Olivero O.A., Shearer G.M., Chougnet C.A., et al. Incorporation of zidovudine into leukocyte DNA from HIV-1-positive adults and pregnant women, and cord blood from infants exposed in utero // *AIDS*. – 1999. – Vol. 13, № 8. – P. 919–925.
321. Orbinski J., Beyrer C., Singh S. Violations of human rights: health practitioners as witnesses // *The Lancet*. – 2007. – № 370. – P. 698–704.
322. Ostergren M., Malyuta R. Elimination of HIV infection in infants in Europe-challenges and demand for response // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2006. – Vol. 11, № 1 – P 54–57.
323. Owar M., Deseyne M., Duefield C. The one year safety and efficacy data of the HIVNET 012 trial // *Program and abstracts of the XIII International AIDS Conference; July 9–14, 2000; Durban, South Africa. Abstract LbOr1.*
324. Pacheco S.E., McIntosh K., Lu M. Women and Infants Transmission Study. Effect of perinatal antiretroviral drug exposure on hematologic values in HIV-uninfected children: An analysis of the women and infants transmission study // *J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 194, № 8. – P. 1089–1097.
325. Pansatiankul B., Bunnag T., Leowsrisook P. Medical and non-medical expenses for treating babies born to HIV-infected and non-HIV-infected mothers // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2003. – N 6 (Suppl). – P. S719–726.
326. Papatkakis P.C., Rollins N.C. Are WHO/UNAIDS/UNICEF-recommended replacement milks for infants of HIV-infected mothers appropriate in the South

African context? // *Bulletin of World Health Organization*. – 2004. – Vol. 82, № 3. – P. 164–171.

327. Patchen L., Khoshnood K. Risk of Perinatal Transmission with Treatment Combinations of Intrapartum and Newborn Zidovudine Monotherapy // *AIDS*. – 2001. – Vol. 11, № 5. – P. 269–277.

328. Patel S.M., Johnson S., Belknap S.M., et al. Serious adverse cutaneous and hepatic toxicities associated with nevirapine use by non-HIV-infected individuals // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2004. – Vol. 35, № 2. – P. 120–125.

329. Patient Evaluation and Antiretroviral Treatment for Adults and Adolescents. Clinical Protocol for the WHO European Region, 2007. – Режим доступа:

[http://www.euro.who.int/document/SHA/Chap\\_1\\_web.pdf](http://www.euro.who.int/document/SHA/Chap_1_web.pdf). – Заголовок з екрану.

330. Paul M.E., Chantry C.J., Read J.S., et al. Morbidity and mortality during the first two years of life among uninfected children born to human immunodeficiency virus type 1-infected women: the women and infants transmission study // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005. – Vol. 24, № 1. – P. 46–56.

331. Perinatal Safety Review Working Group. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiretroviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five United States cohorts // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2000. – № 25. – P. 261–268.

332. Pesaresi M., Hermosid S., Leguizamon M. Hemostatic cesarean section – a new strategy for prevention vertical HIV transmission // XIII International AIDS Conference. Durban, South Africa, 2000. – Abstract MoPeB2216.

333. Peters V., Liu K.L., Dominguez K., et al. Missed opportunities for perinatal HIV prevention among HIV-exposed infants born 1996–2000, pediatric spectrum of HIV disease cohort // *Pediatrics*. – 2003. – № 111 (5 Part 2). – P. 1186–1191.

334. 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. – № 359. – P. 1178–1186.

335. Phanuphak P. Ethical issues in studies in Thailand of the vertical transmission of HIV // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – Vol. 338, № 12. – P. 834–835.
336. Piwoz E. Nutrition counseling, care and support for HIV-infected women: guidelines on HIV-related care, treatment and support for HIV-infected women and their children in resource-constrained settings. Geneva, World Health Organization, 2004. – Режим доступу: [www.who.int/hiv/pub/prev\\_care/en/nutri\\_eng.pdf](http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/nutri_eng.pdf). – Заголовок з екрану.
337. Piwoz E.G., Bentley M.E. Women's voices, women's choices: the challenge of nutrition and HIV/AIDS // *The Journal of Nutrition.* – 2005. – № 135. – P. 933–937.
338. Pliapat T., Naiwatanakul T., Rattanasuporn N., et al. Reduction in mother-to-child transmission of HIV in Thailand, 2001-2003: results from population-based surveillance in six provinces // *AIDS.* – 2007. – Vol.21, № 2. – P. 145–151.
339. Poirier M.C., Dive R.L., Al-Harti L., et al. Long-term mitochondrial toxicity in HIV-uninfected infants born to HIV-infected mothers // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2003. – № 33. – P. 175–183.
340. Poirier M.C., Walker V.E. Special issue on health risks of perinatal exposure to nucleoside reverse transcriptase inhibitors // *Environ. Mol. Mutagen.* – 2007. – № 48. – P. 159–165.
341. Poirier M.C., Olivero O.A., Walker D.M., et al. Perinatal genotoxicity and carcinogenicity of anti-retroviral nucleoside analog drugs // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2004. – Vol. 199, № 2. – P. 151–161.
342. Posokhova S., Penin O., Nizova N., Sidyachenko A. Antiretroviral Therapy in Prevention of Mother-to-child Transmission of HIV in Odessa Region, Ukraine // XIV International AIDS Conference, Barcelona, 7–12 July 2002. Abstract C708S9431
343. Posokhova S., Zaporozhan V., Boychenko I. Sexual transmitted infections as an important factor for perinatal HIV transmission in resource-limited settings (Odessa, Ukraine) // XIV International AIDS Conference, Barcelona, 7–12 July 2002. Abstract C708S9436.

344. Prevention of HIV Transmission from Mother to their Infants. Clinical Protocol for the WHO European Region. World Health Organization 2007. – Режим доступа: [www.euro.who.int/document/SHA/Chap\\_10\\_MCT\\_for\\_web.pdf](http://www.euro.who.int/document/SHA/Chap_10_MCT_for_web.pdf). – Заголовок з екрану.
345. Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States, June 23, 2004. – Режим доступа: <http://AIDSinfo.nih.gov>. – Заголовок з екрану.
346. Puthanakit T., Apichartpiyakul C., Sirisanthana V. An in-house HIV DNA PCR assay for early diagnosis of HIV infection in children in Thailand // J. Med. Assoc. Thai. – 2003. – Vol. 86, № 8. – P. 758–765.
347. Rabaud C., Charreau I., Izard S., et al. Adverse reactions to cotrimoxazole in HIV-infected patients: predictive factors and subsequent HIV disease progression // Scand. J. Infect. Dis. – 2001. – № 33. – P. 759–764.
348. Ramharter M. et al. Shared breastfeeding in central Africa // AIDS. – 2004. – Vol. 18, № 13. – P. 1847–1849.
349. Rasheed S., Li Z., Xu D. Presence of cell-free HIV in cervicovaginal secretions is independent of viral load in the blood of HIV-1-infected women// Am. J. Obstet. Gynecol. – 1996. – №175. – P. 122–129.
350. Read J.S. et al. Late Postnatal Transmission of HIV-1 in Breast-Feed Children: An Individual Patient Data Meta-Analysis // The Journal of Infectious Diseases. – 2004. – № 189. – P. 2154–2166.
351. Read J.S. Human milk, breastfeeding, and transmission of human immunodeficiency virus type 1 in the United States. American Academy of Pediatrics Committee on Pediatric AIDS // Pediatrics. – 2003. – Vol.112, № 5. – P. 1196–1205.
352. Read J.S., Newell M.K. Efficacy and safety of cesarean delivery for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 // Cochrane Database Syst Rev. – 2005. – № 4. – CD005479.



353. Read P. et al. Does zidovudine monotherapy in pregnancy predispose to the emergence of resistance? // *HIV Medicine*. – 2006. – N 7(Suppl. 1). – P. 23–27.
354. Rennert W.P. Infectious cutaneous manifestations of HIV infection in children // *AIDS Read*. – 2005. – Vol. 15, № 11. – P. 619–622.
355. Resino S., Gurbindo D., Belln Cano J.M. Predictive Markers of Clinical Outcome in Vertically HIV-1–Infected Infants. A Prospective Longitudinal Study // *Pediatric Research* – 2000. – № 47. – P. 509–515.
356. Revised guidelines for HIV counseling, testing, and referral and revised recommendations for HIV screening of pregnant women // *MMWR*. – 2001. – № 50 (RR-19). – P. 1–110.
357. Rodriguez E.M., Mofenson L.M., Chang B.H., et al. Association of maternal drug use during pregnancy with maternal HIV culture positivity and perinatal HIV transmission // *AIDS*. – 1997. – Vol. 11, № 7. – P. 941–942.
358. Rollins N. et al. Preventing postnatal transmission of HIV-1 through breastfeeding: modifying infant feeding practices // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. – 2004. – Vol. 35, № 2. – P. 188–195.
359. Rollins N.C., Coovadia H.M., Bland R.M., et al. Pregnancy Outcomes in HIV-Infected and Uninfected Women in Rural and Urban South Africa // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr*. – 2006. – №12. – P. 21.
360. Romano M.F., Buffolano W., Bisogni R., et al. Increased CD154 expression in uninfected infants born to HIV-positive mothers exposed to antiretroviral prophylaxis // *Viral. Immunol*. – 2006. – Vol. 19, № 3. – P. 363–372.
361. Ross J.S., Labbok M.H. Modeling the effects of different infant feeding strategies on infant survival and mother-to child transmission of HIV // *American Journal of Public Health*. – 2004. – Vol. 94, № 7. – P. 1174–1180.
362. Roux W., Pieper C., Cotton M. Thrombocytopenia as marker for HIV exposure in the neonate // *J. Trop. Pediatr*. – 2001. – Vol. 47, N 4. – P. 208–210.
363. Saadeh R.J. et al. Infant feeding and HIV transmission. Consultation on Nutrition and HIV/AIDS in Africa: Evidence, lessons and recommendations for action. Durban, South Africa, 10-13 April, 2005. Geneva, World Health

Organization, 2005. – Режим доступу:

[http://www.unsystem.org/SCN/Publications/AnnualMeeting/hiv\\_reference/SCN\\_HIV\\_articles/Child\\_Feeding\\_Infant%20Feeding%20and%20HIV%20WHO%20Durban%202005.pdf](http://www.unsystem.org/SCN/Publications/AnnualMeeting/hiv_reference/SCN_HIV_articles/Child_Feeding_Infant%20Feeding%20and%20HIV%20WHO%20Durban%202005.pdf). – Заголовок з екрану.

364. 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. – Vol. 149, № 5. – P. 497 – 502.

365. Sanchez-Ramon S., Bellon J.M., Resino S., et al. Low blood CD8+ T-lymphocytes and high circulating monocytes are predictors of HIV-1-associated progressive encephalopathy in children // *Pediatrics.* – 2003. – Vol. 111, № 2. – P. 168–175.

366. Santos Cruz M.L., et al. Premature in cohort of infants born to HIV+women in Brazil // XIV International AIDS Conference, Barcelona, 2002. Abstract WePeB5930.

367. Sarner L., Fakoya A.. Acute onset lactic acidosis and pancreatitis in the third trimester of pregnancy in HIV-1 positive women taking antiretroviral medication // *Sex Transm. Inf.* – 2002. – № 78. – P. 58–59.

368. Scheduled Caesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection // *International Journal of Gynaecology and Obstetrics.* – 2001. – Vol. 73, № 3. – P. 279–281.

369. Scherbinska A. et al. HIV infection in Ukraine: a review of epidemiological data. Abstract CDC0398 // XVI International AIDS Conference. 13–18 August. Toronto, 2006.

370. Schramm D.B., Kuhn L., Gray G.E., et al. In vivo effects of HIV-1 exposure in the presence and absence of single-dose nevirapine on cellular plasma activation markers of infants born to HIV-1-seropositive mothers // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2006. – Vol. 42, № 5. – P. 545–553.

371. Semba R.D. Maternal vitamin A deficiency and mother-to-child transmission of HIV-1 // *Lancet.* – 1994. – № 343. – P. 1593–1597.

372. Senise J.F., Palacios R., Tanno Z.N., et al. HIV-1 viremia during the first 28 weeks of pregnancy is not associated with mother-to-child transmission // *Braz. J. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 10, № 4. – P. 259–263.
373. Sever J.L., Rakusan T.A., Campos J.M., et al. HIV antibody responses in children of HIV-infected mothers // *Pediatr. AIDS HIV Infect.* – 1996. – Vol. 7, №4. – P. 246–253.
374. Shaffer N., Chuachoowong R., Mock P.A., et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized controlled trial. // *Lancet.* – 1999. – № 353 – P. 773–780.
375. Shankar A.V. et al. Making the choice: the translation of global HIV and infant feeding policy to local practice among mothers in Pune, India // *Journal of Nutrition.* – 2005. – Vol. 135, № 4. – P. 960–965.
376. Shearer W.T., Easley K.A., Goldfarb J., et al. Evaluation of immune survival factors in pediatric HIV-1 infection // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2000. – № 918. – P. 298–312.
377. Shearer W.T., Easley K.A., Goldfarb J., et al. Prospective 5-year study of peripheral blood CD4, CD8, and CD19/CD20 lymphocytes and serum Igs in children born to HIV-1 women. The P(2)C(2) HIV Study Group // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2000. – Vol. 106, № 3. – P. 559–566.
378. Shearer W.T., Quinn T.C., LaRussa P., et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. Women and Infants Transmission Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – Vol. 336, № 19. – P. 1337–1342.
379. Shearer W.T., Rosenblatt H.M., Gelman R.S., et al. Lymphocyte subsets in healthy children from birth through 18 years of age: The pediatric AIDS clinical trials group P1009 study // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2003. – Vol. 112, № 3. – P. 973–980.
380. Shey W.I., Brocklehurst P., Sterne J.A. Vaginal disinfection during labour for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2002. – № 3. – CD003651.

381. Shiramizu B., Shikuma K.M., Kamemoto L., et al. Placenta and cord blood mitochondrial DNA toxicity in HIV-infected women receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors during pregnancy // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2003. – Vol. 32, № 4. – P. 370–374.
382. Silva E.B., Grotto H.Z., Vilela M.M. Clinical aspects and complete blood counts in children exposed to HIV-1: comparison between infected patients and seroreverters // *J. Pediatr. (Rio J)*. – 2001. – Vol. 77, № 6. – P. 503–511.
383. Silva E.B., Silva M.T., Vilela M.M. Evolution of hematological parameters in a group of children with human immunodeficiency virus infection – HIV-1 // *J. Pediatr. (Rio J)*. – 1999. – Vol. 75, № 6. – P. 442–448.
384. Simonds R.J., Brown T.M., Thea D.M., et al. Sensitivity and specificity of a qualitative RNA detection assay to diagnose HIV infection in young infants. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study // *AIDS*. – 1998. – Vol. 12, №12. – P. 1545–1549.
385. Simonds RJ, Rogers M. Preventing perinatal HIV infection: how far have we come? // *JAMA*. – 1996. – № 275. – P. 1514–1515.
386. 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, № 7. – P. 618–624.
387. Simpson D.M., Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 1995. – № 9. – P. 153–161.
388. Smith R., Malee K., Leighty R., et al. Effects of perinatal HIV infection and associated risk factors on cognitive development among young children // *Pediatrics*. – 2006. – Vol. 117, № 3. – P. 851–862.
389. Socioeconomic Impact of HIV/AIDS in Ukraine. – International HIV/AIDS Alliance in Ukraine, 2006. – 113 p.

390. Sparrow S.S., Cicchetti D.V., Balla D.A. Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition (Vineland-II). – Режим доступа: <http://ags.pearsonassessments.com/group.asp?nGroupInfoID=avineland>. – Заголовок з екрану.
391. Spencer J.D., Latt N., Beeby P.J., et al. Transmission of hepatitis C to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission // *J. Viral Hep.* – 1997. – № 4. – P. 395–409.
392. Sperling R.S., Shapiro D.E., Coombs R.W. Maternal viral load, zidovudine treatment and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant// *N. Engl. J. Med.* – 1996. – № 335. – P. 1621–1629.
393. Spohr H.L., Willms J., Steinhausen H.C. Prenatal alcohol exposure and long-term developmental consequences // *Lancet.* – 1993. – Vol. 341, № 8850. – P. 907–910.
394. St Lawrence J.S., Klaskala W., Kankasa C., et al. Factors associated with HIV prevalence in a pre-partum cohort of Zambian women // *Int. J. STD AIDS.* – 2006. – Vol. 17, № 9. – P. 607–613.
395. St Louis M.E. Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic and placental factors // *JAMA.* 1993. – № 169. – P. 2853–2859.
396. Steihm E.R. Newborn factors in maternal-infant transmission of pediatric HIV infection // *J. Nutr.* – 1996. – №126. – P. 2632–2636.
397. Steihm E.R., Lambert J., Mofenson L., et al. Efficacy of zidovudine and HIV hyperimmune immunoglobulin for reducing perinatal HIV transmission from HIV-infected women with advanced disease: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 185. // *J. Infect. Dis.* – 1999. – № 179. – P. 567–575.
398. Steketee R.W., Abrams E.J., Thea D.M., et al. Early detection of perinatal human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection using HIV RNA amplification and detection. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study // *J. Infect. Dis.* – 1997. – Vol. 175, № 3. – P. 707–711.

399. Stern J.O. et al. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*. – 2003. – № 34. – P. S21–S33.
400. Strategic approaches to the prevention of HIV infection in infants: report of a WHO meeting, Morges, Switzerland, 20–22 March, 2002. Geneva, WHO. – 2003. – Режим доступа: <http://www.emro.who.int/aiecf/web52.pdf>. – Заголовок з екрану.
401. Strategic framework for the prevention of HIV infection in infants in Europe. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2004. – Режим доступа: <http://www.euro.who.int/childhealthdev/manuals/manualstop>. – Заголовок з екрану.
402. Stratton P., et al. Obstetric and newborn outcomes in cohort of HIV-infected pregnant women: A report of the women and infants transmission study // *AIDS*. – 1999. – № 20. – P. 179–186.
403. Stringer J.S., Sinkala M., Rouse D.J., et al. Effect of nevirapine toxicity on choice of perinatal HIV prevention strategies // *Am. J. Public Health*. – 2002. – Vol. 92, № 3. – P 365–366.
404. Sullivan J. Mother-to-child transmission: What have we learned? // 1th IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, 2001. Buenos Aires, Argentina. Abstract IL5.
405. Sutthent R., Gaudart N., Chokpaibulkit K., et al. p24 Antigen detection assay modified with a booster step for diagnosis and monitoring of human immunodeficiency virus type 1 infection // *J. Clin. Microbiol.* – 2003. – Vol. 41, №3. – P. 1016–1022.
406. 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, № 5. – P. 1022–1029.
407. Taha T.E., et al. Short post-exposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomized clinical trial // *The Lancet*. – 2003. – Vol. 362, № 9391. – P. 1171–1177.

408. Taha T.E., Kumwenda N., Gibbons A., et al. Effect of HIV-1 antiretroviral prophylaxis on hepatic and hematological parameters of African infants // *AIDS*. – 2002. – Vol. 16, № 6. – P. 851–858.
409. Taha T.E., Kumwenda N., Kafulafula G., et al. Haematological changes in African children who received short-term prophylaxis with nevirapine and zidovudine at birth // *Ann. Trop. Paediatr.* – 2004. – Vol. 24, № 4. – P. 301–309.
410. Taha T.E., Kumwenda N.I., Broadhead R.L. et al. Mortality after the first year of life among human immunodeficiency virus type 1-infected and uninfected children // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1999. – Vol. 18, № 8. – P. 689–694.
411. Taha T.E., Kumwenda N.I., Hoover D.R. et al. The impact of breastfeeding on the health of HIV-positive mothers and their children in sub-Saharan Africa // *Bulletin of the World Health Organization*. – 2006. – Vol. 84, № 7. – P. 546–554.
412. Taha T.E., Kumwenda N.I., Hoover D.R., et al. Association of HIV-1 load and CD4 lymphocyte count with mortality among untreated African children over one year of age // *AIDS*. – 2000. – Vol. 14, № 4. – P. 453–459.
413. Taha T.E., Kumwenda N.I., Hoover D.R., et al. Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting: a randomized controlled trial // *JAMA*. – 2004. – Vol. 292, № 2. P. 202–209.
414. Taha T.E., Graham S.M., Kumwenda N.I., et al. Morbidity among human immunodeficiency virus infected and uninfected African children // *Pediatrics*. – 2000. – № 106. – P. E77.
415. Tardieu M., Brunelle F., Raybaud C., et al. Cerebral MR imaging in uninfected children born to HIV-seropositive mothers and perinatally exposed to zidovudine // *Am. J. Neuroradiol.* – 2005. – Vol. 26, № 4. –P. 695–701.
416. *Textbook of AIDS Medicine*./Ed by T.G Merigan, J.G. Bartlett, D. – Bolognesi: Williams&Wilknis, 1999. – 1063 p.
417. The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarian section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial // *Lancet*. – 1999. – № 353. – P. 1035–1039.

418. 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 // *The New England Journal of Medicine*. – 1999. – № 340. P. 977–987.
419. 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 // *The Lancet*. – 2002. – Vol. 359, № 9313. – P. 1178–1186.
420. Thea D., et al and the New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Group. The effect of maternal viral load on the risk of perinatal transmission of HIV-1 // *AIDS*. – 1997. – № 11. – P. 437–444.
421. Therapeutic and other interventions to reduce the risk of mother-to-child transmission of HIV-1 in Europe: the European Collaborative Study // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 2000. – № 105. – P. 704–709.
422. Thior I., Lockman S., Smeaton L.M., et al. Breastfeeding plus infant zidovudine prophylaxis for 6 months vs formula feeding plus infant zidovudine for 1 month to reduce mother-to-child HIV transmission in Botswana: a randomized trial: the Mashi Study // *JAMA*. – 2006. – Vol. 296, № 7. – P. 794–805.
423. Thorne C., Newell M.L. Antenatal and neonatal antiretroviral therapy in HIV-infected women and their infants: a review of safety issues // *Med. Wieku Rozwoj.* – 2003. – № 7 (4 Pt 1). – P. 425–436.
424. Thorne C., Newell M.L. Are girls more at risk of intrauterine-acquired HIV infection than boys? // *AIDS*. – 2004. – Vol. 18, № 2. – P. 344–347.
425. Thorne C., Newell M.L. HIV // *Semin. Fetal Neonatal Med.* – 2007. Vol. 12, №3. – P. 174–181.
426. Thorne C., Newell M.L. Injecting drug use in pregnant HIV-infected women in Europe // *Med/ Wieku Rozwoj.* – 2006. – Vol. 10, № 4. – P. 1005–1016.
427. Thorne C., Newell M.L. The safety of antiretroviral drugs in pregnancy // *Expert. Opin. Drug. Saf.* – 2005. – Vol. 4, № 2. – P. 323–335.



428. Tovo P.A., Chiapello N., Gabiano C., et al. Zidovudine administration during pregnancy and mitochondrial disease in the offspring // *Antivir. Ther.* – 2005. – Vol. 10, № 6. – P. 697–699.
429. Townsend C.L., Tookey P.A., Cortina-Borja M., Peckham C.S. Antiretroviral therapy and congenital abnormalities in infants born to HIV-1-infected women in the United Kingdom and Ireland, 1990 to 2003 // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2006. – Vol. 42, № 1. – P. 91–94.
430. Tuomala R.E., Shapiro D.E., Sorenson L.M., et al. Antiretroviral therapy during pregnancy and the risk of an adverse outcome // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – № 346. P. 1863–1870.
431. Turner B.J. et al. Cigarette smoking and maternal-child HIV transmission // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* – 1997. – № 14. – P. 327–337.
432. Ukrainian AIDS Centre (2006). Unpublished data. October. Kyiv, 2006.
433. UNAIDS/WHO. 2007 AIDS epidemic update. – Режим доступу: <http://www.unaids.org/en/KnowledgeCentre/HIVData/EpiUpdate/EpiUpdArchive/2007/default.asp>. – Заголовок з екрану.
434. UNAIDS/WHO. Provisional WHO/UNAIDS Secretariat recommendations on the use of cotrimoxazole prophylaxis in adults and children living with HIV/AIDS in Africa. – 2000. . – Режим доступу: [http://www.aegis.org/files/unaids/WADJune2000\\_epidemic\\_report.pdf](http://www.aegis.org/files/unaids/WADJune2000_epidemic_report.pdf) – Заголовок з екрану.
435. Uraivan K., Chantapong W., Ruengpung S., et al. T-lymphocyte subsets as markers for discrimination between HIV-infected and uninfected children // XIII International AIDS Conference, July 9-14, 2000, Durban, South Africa.
436. US Centers for Disease Control. Public Health Service recommendations on use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. // *MMWR.* – 1994. – № 43. – P.1–20.
437. Van de Perre P. et al. Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child: a prospective study in Kigali, Rwanda // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – № 325. – P. 585–588.

438. Villamor E. et al. Wasting during pregnancy increases the risk of mother-to-child HIV-1 transmission // *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*. – 2005. – Vol. 38, № 5. – P. 622–626.
439. Villamor E., Fataki M.R., Bosch R.J., et al. Human immunodeficiency virus infection, diarrheal disease and sociodemographic predictors of child growth // *Acta Paediatr.* – 2004. – Vol. 93, № 3. – P. 372–379.
440. Villamor E., Misegades L., Fataki M.R., et al. Child mortality in relation to HIV infection, nutritional status, and socio-economic background // *Int. J. Epidemiol.* – 2005. – Vol. 34, № 1. – P. 61–68.
441. Visco-Comandini U. et al. Possible Child-to-Mother Transmission of HIV by Breastfeeding // *Journal of the American Medical Association*. – 2005. – Vol. 294, № 18. – P. 2301–2302.
442. Volmink J., Siegfried N., van der Merwe L., Brocklehurst P. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2007. – Vol. 24, № 1. – CD003510.
443. Vyankandondera J. et al. Reducing risk of HIV-1 transmission from mother to infant through breastfeeding using antiretroviral prophylaxis in infants (SIMBA) // 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 13–16 July, 2003 (Abstract LB7).
444. Wade N.A. et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus // *N. Engl. J. Med.* – 1998. – № 339. – P. 1409–1414.
445. Walke S.P., Wachs T.D., Gardner J.M. et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries // *The Lancet* – 2007. – № 369. – P. 145–157.
446. Walpole I. Zubrick S. Pontre J. Lawrence C. Low to moderate maternal alcohol use before and during pregnancy, and neurobehavioural outcome in the newborn infant // *Developmental Medicine & Child Neurology*. – 1991. – Vol. 33, № 10. – P. 875–883.

447. Watson W.J., Stevens T.P., Weinberg G.A. Profound anemia in a newborn infant of a mother receiving antiretroviral therapy // *Ped. Infec. Dis. J.* – 1998. – №17. – P. 435–436.
448. Watts H.D., Lambert J.S., Stiehm E.R., et al, for the PACTG 185 Study Team: Complications according to mode of delivery among HIV infected women with CD4 lymphocyte counts of  $\leq 500/uL$  // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2000. – №183. – P. 100–107.
449. White A.J. Mitochondrial toxicity and HIV therapy // *Sex Transm. Inf.* – 2001. – № 77. – P. 158–173.
450. WHO Clinical Protocol on Paediatric HIV/AIDS. Treatment and Care. World Health Organization, 2006. – Режим доступу: [www.euro.who.int/document/SHA/chap\\_11\\_paediatric.pdf](http://www.euro.who.int/document/SHA/chap_11_paediatric.pdf). – Заголовок з екрану.
451. WHO. Guiding principles for feeding non-breastfeed children 6–24 months of age. Geneva, World Health Organization, 2005. – Режим доступу: [http://www.unsystem.org/SCN/Publications/AnnualMeeting/hiv\\_reference/SCN\\_HIV\\_articles/mtct.htm](http://www.unsystem.org/SCN/Publications/AnnualMeeting/hiv_reference/SCN_HIV_articles/mtct.htm). – Заголовок з екрану.
452. WHO. HIV and infant feeding counselling. From Research to Practice. WHO, Geneva, 15–16 November 2004. – Режим доступу: [http://libdoc.who.int/hq/2005/WHO\\_FCH\\_SAH\\_05.10.pdf](http://libdoc.who.int/hq/2005/WHO_FCH_SAH_05.10.pdf). – Заголовок з екрану.
453. WHO. Nutrition and HIV/AIDS. Geneva, World Health Organization, 2005. – Режим доступу: [www.who.int/nutrition/publications/hivaids/en/index.html](http://www.who.int/nutrition/publications/hivaids/en/index.html). – Заголовок з екрану.
454. WHO. Progress on Global access to HIV Antiretroviral Therapy: a report on "3 by 5" and beyond. – 2006. – Режим доступу: [www.who.int/hiv/fullreport\\_en\\_highres.pdf](http://www.who.int/hiv/fullreport_en_highres.pdf). – Заголовок з екрану.
455. WHO/ UNICEF. Global strategy on infant and young child feeding. Geneva, World Health Organization, 2003. – Режим доступу: [www.who.int/nutrition/topics/global\\_strategy/en/index.html](http://www.who.int/nutrition/topics/global_strategy/en/index.html). – Заголовок з екрану.

456. WHO/ UNICEF/ UNAIDS/ UNFPA. HIV transmission through breastfeeding: A review of available evidence. Geneva, World Health Organization, 2004. – Режим доступа: [www.unfpa.org/upload/lib\\_pub\\_file/276\\_filename\\_HIV\\_PREV\\_BF\\_GUIDE\\_ENG.pdf](http://www.unfpa.org/upload/lib_pub_file/276_filename_HIV_PREV_BF_GUIDE_ENG.pdf). – Заголовок з екрану.
457. WHO/ UNICEF/ UNFPA/ UNAIDS. HIV and infant feeding: guidelines for decision-makers. Geneva, World Health Organization, 2003. – Режим доступа: [www.euro.who.int/document/9241593482r.pdf](http://www.euro.who.int/document/9241593482r.pdf). – Заголовок з екрану.
458. WHO/ UNICEF/ UNFPA/ UNAIDS/ World Bank/ UNHCR/ WFP/ FAO/ IAEA. HIV and infant feeding: framework for priority action. Geneva, World Health Organization, 2003. – Режим доступа: [www.libdoc.who.int/hq/2006/a91064.pdf](http://www.libdoc.who.int/hq/2006/a91064.pdf). – Заголовок з екрану.
459. WHO: Early detection of HIV infection in infants and children. Guidance note for development of round 6 GFTAM proposals and the Technical Review Panel to direct gap analysis and consideration of options for selection of technology for early diagnosis of HIV in infants in resource-limited settings, 2005. – Режим доступа: [http://www.globalaidsalliance.org/docs/WHO\\_Guidance\\_Early\\_Detection\\_Pediatric\\_HIV\\_Infection.doc](http://www.globalaidsalliance.org/docs/WHO_Guidance_Early_Detection_Pediatric_HIV_Infection.doc). – Заголовок з екрану.
460. Wiktor S.Z. et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomized trial // *The Lancet*. – 1999. – Vol. 353, № 9155. – P. 781–785.
461. Wiktor S.Z., Sassin M.M., Grant A.D., et al. Efficacy of trimethoprim-sulphamethoxazole prophylaxis to decrease morbidity and mortality in HIV-1-infected patients with tuberculosis in Abidjan, Côte d'Ivoire: a randomised controlled trial // *Lancet*. – 1999. – № 353. – P. 1469–1475.
462. Wiznia A. Zidovudine use to reduce perinatal HIV type 1 transmission in an urban medical center // *JAMA*. – 1996. – N 275. – P. 1504–1506.
463. Wolday D., Mayaan S., Mariam Z.G., et al. Treatment of intestinal worms is associated with decreased HIV plasma viral load // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2002. – № 31. – P. 56–62.

464. Young N.L., Shaffer N., Chaowanachan T., et al. Early diagnosis of HIV-1-infected infants in Thailand using RNA and DNA PCR assays sensitive to non-B subtypes // *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.* – 2000. – Vol. 24, №5. – P. 401–407.
465. Zaba B., Whitworth J., Marston M., et al. HIV and mortality of mothers and children: evidence from cohort studies in Uganda, Tanzania, and Malawi // *Epidemiology.* – 2005. – Vol. 16, № 3. – P. 275–280.
466. Zachariah R., Spielmann M.P., Chinji C., et al. Voluntary counselling, HIV testing and adjunctive cotrimoxazole reduces mortality in tuberculosis patients in Thyolo, Malawi // *AIDS.* – 2003. – № 17. – P. 1053–1061.
467. Zaman M.M., Recco R.A., Haag R. Infection with non-B subtype HIV type 1 complicates management of established infection in adult patients and diagnosis of infection in newborn infants // *Clin. Infect. Dis.* – 2002. – Vol. 34, № 3. – P. 417–418.
468. Zar H.J. Pneumonia in HIV-infected and HIV-uninfected children in developing countries: epidemiology, clinical features, and management // *Curr. Opin. Pulm. Med.* – 2004. – Vol. 10, № 3. – P. 176–182.
469. Zareba K.M., Lavigne J.E., Lipshultz S.E. Cardiovascular effects of HAART in infants and children of HIV-infected mothers // *Cardiovasc. Toxicol.* – 2004. – Vol. 4, № 3. – P. 271–279.
470. Zeicher S., Read J. *Textbook of Pediatric HIV Care.* – Cambridge University Press, 2005. – 713 p.
471. Zijenah L.S., Katzenstein D.A., Nathoo K.J. et al. T lymphocytes among HIV-infected and -uninfected infants: CD4/CD8 ratio as a potential tool in diagnosis of infection in infants under the age of 2 years // *J. Transl. Med.* – 2005. – Vol. 3, № 1. – P. 6.
472. Zion D. Ethical considerations of clinical trials to prevent vertical transmission of HIV in developing countries // *Nat. Med.* – 1998. – Vol. 4, № 1. – P. 11–12.

## ДОДАТОК А

## Карта учета и ведения ребенка, рожденного ВИЧ-инфицированной женщиной (Z20.6, R75) № \_\_\_\_\_

Наименование учреждения \_\_\_\_\_

Дата взятия на учет \_\_\_\_д. \_\_\_\_м. \_\_\_\_г. Дата снятия с учета \_\_\_\_д. \_\_\_\_м. \_\_\_\_г.

**I. Карта учета****1. Сведения о ребенке** (при положительном ответе зачеркните , или внесите в \_\_\_\_ цифры )

- 1.1. Регистрационный номер ребенка (шифр) \_\_\_\_\_ 1.2. Пол:  м  ж  
 1.3. Дата рождения \_\_\_\_д. \_\_\_\_м. \_\_\_\_г. 1.4. Дата смерти \_\_\_\_д. \_\_\_\_м. \_\_\_\_г.,  
 1.5. На чьем попечении: 1.  родители, 2.  государство, 3.  опекун с \_\_\_\_д. \_\_\_\_м. \_\_\_\_г.  
 1.6. Где находится: 1. стационар \_\_\_\_\_ с \_\_\_\_д. \_\_\_\_м. \_\_\_\_г., 2. дом ребенка \_\_\_\_\_ с \_\_\_\_д. \_\_\_\_м. \_\_\_\_г.

**2. Диагноз ребенка клинический по классификациям CDC или ВОЗ**

№	CDC/ВОЗ	Дата	CDC/ВОЗ	Дата

**3. Диагноз патолого-анатомический**

1. Основной \_\_\_\_\_  
 2. Сопутствующий \_\_\_\_\_  
 3. Осложнения \_\_\_\_\_

**4. Течение периода новорожденности**

- 4.1. Место рождения: \_\_\_\_\_ обл. \_\_\_\_\_ город \_\_\_\_\_ район \_\_\_\_\_ р/д  
 4.2. Антропометрические данные: масса тела \_\_\_\_\_г, длина тела \_\_\_\_\_см, окр. гол \_\_\_\_\_см, окр. груди \_\_\_\_\_см  
 4.3. Срок гестации \_\_\_\_ - \_\_\_\_ нед. 1.  недоношенный, 2.  переношенный, 3.  ЗВУР  
 4.4. Оценка по шк. Апгар \_\_\_\_-\_\_\_\_ баллов  
 4.5. БЦЖ: , серия, № \_\_\_\_\_, дата \_\_\_\_д. \_\_\_\_м. \_\_\_\_г.  
 4.6. Заболевания: 1.  РДС 2.  поражение ЦНС 3.  желтуха 4.  пороки развития/стигмы дизэмбриогенеза  
 \_\_\_\_\_ 7.  врожденные инфекции: 1.  сифилис, 2.  CMV, 3.  герпес, 4.  гепатит 5.  другие инфекции \_\_\_\_\_ 8.  другие заболевания \_\_\_\_\_

**5. Вскармливание** 1.  грудное до \_\_\_\_ мес, 2.  смешанное до \_\_\_\_ мес, 3.  искусственное**6. Сведения о матери**

- 6.1. Возраст \_\_\_\_\_  
 6.2. Выявления антител к ВИЧ: 1.  ИФА, дата тестирования \_\_\_\_д. \_\_\_\_м. \_\_\_\_г.,  
 2.  иммуноблот, дата тестирования \_\_\_\_д. \_\_\_\_м. \_\_\_\_г., 3.  экспрестест в родах  
 6.3. Диагноз по класс. CDC/ВОЗ (на момент родов) \_\_\_\_\_  
 6.4. Семейное положение:  
 1.  одинокая, 2.  замужем, 3.  разведена, не живет с мужем, вдова, 4.  сожительство  
 6.5. Образование:  
 1.  нач., 2.  н/среднее, 3.  среднее, 4.  спец.среднее, 5.  н/ высшее, 6.  высшее  
 6.6. Употребление наркотиков:  
 1.  инъекционные., 2.  неинъекционные., 3.  до бер. 4.  во время бер.  
 6.7. Курение: 1.  до беременности, 2.  во время беременности  
 6.8. Употребление алкоголя: 1.  до беременности, 2.  во время беременности  
 6.9. Оппортунистические инфекции (диагноз/дата):  \_\_\_\_\_  
 6.10. Иммунный статус матери

№	CD4	CD8	CD4/ CD8	Дата	№	CD4	CD8	CD4/ CD8	Дата

**6.11. Вирусная нагрузка**

№	Кол-во копий в 1 мкл	Дата	№	Кол-во копий в 1 мкл	Дата	№	Кол-во копий в 1 мкл	Дата

**6.12. Антиретровирусная терапия:** 1.  до беременности, 2.  во время беременности (препараты/даты) \_\_\_\_\_



	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------

**11. Перенесенные заболевания** (инфекции: бактериальные, вирусные, грибковые, др., и неинфекционные заболевания)

№	Диагноз	Госпитализация	Даты
1.			
2.			
3.			
4.			
5.			
6.			
7.			
8.			
9.			
10.			

**12. Вакцинация** (внесите серию, % вакцину и дату вакцинации)

Возраст	0, 48 ч	3 мес	4 мес	5 мес	9 мес	12 мес	15 мес	18 мес
Гепатит В	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>				
АКДС (АДС)		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
Полиомиелит (ИПВ)		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>				<input checked="" type="checkbox"/>
Корь, паротит, краснуха						<input checked="" type="checkbox"/>		

**13. Реакция Манту** (внесите серию, № вакцины и дату) \_\_\_\_\_

**14. Уточнение инфекционного статуса** (внесите дату исследования, при положительном результате зачеркните )

Возраст	0, 48 час	3-4 мес	6 мес	9 мес	12 мес	15 мес	18 мес	24 мес
ИФА	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Иммуноблот	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
p24		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
ПЦР ДНК		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					
ПЦР РНК		<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>					

**15. Лабораторные исследования** (внесите дату и результат исследования)

Возраст	1 мес	3 мес	6 мес	9 мес	12 мес	15 мес	18 мес	24 мес
1. Общий анализ крови (дата)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Эритроциты								
Гемоглобин								
Лейкоциты								
юные								
палочкоядерн.								
сегментоядерн.								
лимфоциты								
моноциты								
Тромбоциты								
СОЭ								
2. АЛТ/АСТ, тимоловая проба(дата)			<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
Иммуноглоб. (дата)			<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
4. Иммунонный статус* (дата)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	
CD4 (абс. кол./ %)								
CD8 (абс. кол./ %)								
CD4/CD8								
5. Вирусная нагрузка* (дата)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>	

\* Примечание: необходимость исследования и кратность определяются по клиническим показаниям и ВИЧ-статусом.

**16. Профилактика пневмоцистной пневмонии:** препарат \_\_\_\_\_, доза  мг/кг, режим -  дня в нед., начало д. м. г., конец д. м. г., побочное действие \_\_\_\_\_



**17. Антиретровирусная терапия**

Препарат	Доза	Дата начала	Дата завершения	Побочное действие

**18. Препараты этиотропной терапии оппортунистических инфекций**

Препарат	Доза	Дата начала	Дата завершения	Побочное действие

**19. Динамика массы тела (кг)**

Масса тела кг	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
15																						
14																						
13																						
12																						
11																						
10																						
9																						
8																						
7																						
6																						
5																						
4																						
3																						
2																						
1																						
Месяцы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22

**20. Динамика роста (см)**

Рост, см	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
92																						
88																						
84																						
80																						
76																						
72																						
68																						
64																						
60																						
56																						
52																						
48																						
44																						
40																						
36																						
32																						
28																						
Месяцы	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22

## ДОДАТОК Б

### **Алгоритм та зміст консультування ВІЛ-інфікованих матерів щодо ведення дитини**

1. Більшість дітей ВІЛ-позитивних жінок народжуються неінфікованими ВІЛ. Якщо Ви пройшли профілактичне лікування під час вагітності та пологів, ризик інфікування дитини значно поменшився. Але важливо, щоб й дитина отримала профілактичне лікування антиретровірусним препаратом за призначенням лікаря. Перед виписуванням з пологового будинку обговорить з лікарем умови зберігання антиретровірусного препарату, режим та тривалість його прийому дитиною. Отримайте ліки на весь термін профілактичного лікування дитини. Суворо виконуйте призначення лікаря.

2. Дитина може інфікуватися ВІЛ при природному вигодовуванні. Тому Вам рекомендують вигодовувати дитину штучними замінниками материнського молока (адаптованими молочними сумішами). Перед виписуванням з пологового будинку обговорить з лікарем раціональне вигодовування Вашої дитини. Для здоров'я дитини важливо виконання рекомендацій з приготування суміші, термінів та умов її зберігання, дотримання гігієнічних правил, чистота посуду. Для приготування суміші використовуйте воду, перевірену на відповідність гігієнічним стандартам. Не використовуйте воду з неперевірених криниць! Обговорить з лікарем та соціальним працівником можливість отримання суміші безкоштовно.

3. В перші місяці життя дитини в її крові завжди є материнські антитіла до ВІЛ. У неінфікованих дітей ці антитіла зникнуть після 18 місяців. У разі інфікування дитини ВІЛ антитіла будуть виявлятися в її крові у віці як до 18 місяців, так і після 18 місяців протягом всього життя. Тому для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції у дітей використовують дослідження крові дитини на наявність генетичного матеріалу ВІЛ методом полімеразної ланцюгової реакції

(ПЛР). Це дослідження проводять двічі – перше у віці 1–2 місяців, друге через 1–2 тижні або у віці 3–4 місяці за призначенням лікаря.

4. Для збереження здоров'я дитини дуже важливе ретельне медичне спостереження. Загальні запитання ведення та порядок щеплення Вашої дитини вирішує дільничний лікар-педіатр чи сімейний лікар. Питання, пов'язані з ВІЛ-інфекцією, вирішує лікар центру з профілактики і боротьби зі СНІДом.

5. Враховуючи особливості медичного ведення, порядку щеплення, проведення досліджень, в інтересах здоров'я дитини неможна приховувати від медичних працівників інформацію про то, що дитина народжена ВІЛ-позитивною жінкою.

6. За призначенням лікаря у віці 1–1,5 місяців дитині починають профілактику пневмоцистної пневмонії. Обговорить з лікарем умови зберігання препарату для профілактики, режим та тривалість його прийому дитиною. Ускладнення від профілактичного прийому препарату виникають дуже рідко, але при їх появі звертайтеся до лікаря.

## ДОДАТОК В

### **Алгоритм консультування при уточненні ВІЛ-статусу дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою**

#### *Дотестове консультування*

Обстеження дитини на ВІЛ проводиться з дотриманням біотичних норм на підставі поінформованої згоди матері (батьків).

Консультант повинен надати особам, які отримують консультування, таку інформацію:

- шляхи передачі ВІЛ дітям та ризик перинатального інфікування ВІЛ;
- профілактика зараження ВІЛ;
- тривалість циркуляції материнських антитіл в організмі дитини та труднощі діагностики ВІЛ-інфекції у дітей раннього віку;
- методи діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, їхні переваги й недоліки, діагностична вірогідність;
- порядок проходження тесту й одержання його результату;
- необхідність систематичного клінічного та лабораторного обстеження дитини.

Необхідно звернути увагу осіб, які отримують консультування, на особливості медичного ведення дитини до уточнення його ВІЛ-статусу, обговорити питання вигодовування, догляду та профілактики опортуністичних інфекцій, календар щеплень.

Необхідно гарантувати особам, які отримують консультування, конфіденційність й обговорити з ними коло осіб, яких варто інформувати про ВІЛ-статус дитини. Консультант повинен вказати, що, згідно з діючим законодавством, ВІЛ-позитивні діти мають право на матеріальну допомогу і соціальний захист.

Слід отримати письмову згоду батьків (опікунів) на обстеження дитини.

### *Післятестове консультування*

Одержання кожного результату обстеження дитини на ВІЛ повинно супроводжуватися післятестовим консультуванням батьків або інших осіб, що доглядають за дитиною. Не можна повідомляти результати досліджень за телефоном.

#### *Отримано негативний результат тестів*

Перший негативний результат дослідження крові на антитіла до ВІЛ, отриманий у віці до 18 міс, не дозволяє виключити ВІЛ-інфекцію у дитини. Другий негативний результат визначення антитіл до ВІЛ у віці до 18 міс або перший негативний результат у віці після 18 міс дозволяє виключити діагноз ВІЛ-інфекції. Особам, які отримують консультування, потрібно пояснити, що для зняття дитини з диспансерного обліку необхідно оцінити її клінічний стан, переконатися у відсутності клінічних ознак ВІЛ-інфекції. Якщо лабораторно й клінічно доведено, що дитина не інфікована ВІЛ, подальше її спостереження у віці після 18 міс у загальноприйнятому порядку.

Одержання двох негативних результатів дослідження провірусної ДНК чи РНК ВІЛ за методом ПЛР у дитини у віці 3–4 міс і старше з високим ступенем вірогідності виключає інфікування ВІЛ. Однак до зникнення материнських антитіл у крові дитини продовжується диспансерне спостереження за ним подальше медичне спостереження за дитиною результатів ІФА (до отримання одного негативного результату ІФА у віці після 18 міс).

#### *Отриманий результат не дозволив уточнити ВІЛ-статус дитини*

Особам, які отримують консультування, слід пояснити, що їхня дитина може бути як не інфікованою, так і інфікованою ВІЛ. Консультант повторно інформує батьків про особливості діагностики ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, обговорює план подальшого обстеження дитини, визначає час і метод наступного дослідження. Слід надати детальну інформацію про клінічні ознаки розвитку ВІЛ-інфекції, диспансерний нагляд, запропонувати батькам при будь-яких порушеннях

стану здоров'я дитини звертатись до лікаря, продовжувати профілактику опортуністичних інфекцій та вакцинопрофілактику за схемами, як для ВІЛ-інфікованих дітей.

*Позитивний результат тестів довів, що дитина ВІЛ-інфікована*

Повідомляти позитивний результат належить простою зрозумілою мовою. Після інформування про результат дослідження потрібно почекати, поки батьки (опікуни) усвідомлять результат тестування. З огляду на те, що ця інформація може викликати психологічну кризу у батьків (опікунів), насамперед необхідно надати їм психологічну підтримку, допомогти адаптуватися до цієї ситуації.

Слід обговорити особливості перебігу ВІЛ-інфекції у дітей, акцентувати увагу на тому, що у 80 % дітей перебіг захворювання повільний. Консультант повинен намітити план подальшого медичного спостереження за дитиною, розповісти про специфічну й неспецифічну профілактику опортуністичних інфекцій, про можливості АРВ-терапії, порядок надання соціальної допомоги.

Необхідно наголосити про небезпечність контактів з кров'ю дитини та пояснити, що батьки (опікуни) несуть відповідальність за розповсюдження ВІЛ через кров дитини, а також що побутові контакти не призводять до зараження ВІЛ. Слід попередити батьків (опікунів) про необхідність інформування осіб, які доглядають дитину та лікарів (інших медичних працівників), які надаватимуть дитині медичну допомогу про її ВІЛ-статус. Дитина може відвідувати дитячий колектив, проте перебування дитини в дитячому колективі підвищує ризик захворювання різними інфекціями.

Консультант пояснює, що дитина повинна перебувати під наглядом дільничного лікаря-педіатра (лікаря загальної практики – сімейного лікаря) за місцем проживання та у регіональному центрі з профілактики та боротьби зі СНІДом.