

Міністерство охорони здоров'я України
Львівський Національний Медичний Університет
ім. Данила Галицького

кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЛІСНИЙ АНДРІЙ ЄВСТАХОВИЧ

УДК 616-092.19-008.64-022.6-056.716-092:[612.015.7:546.47]-053.2.-084

**ВПЛИВ ЗАБЕЗПЕЧЕНОСТІ ОРГАНІЗМУ ДИТИНИ ЦИНКОМ
ТА ПОВНОТИ ПРОВЕДЕННЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ
АНТИРЕТРОВІРУСНОЇ ПРОФІЛАКТИКИ НА ЧАСТОТУ
ВЕРТИКАЛЬНОЇ ТРАНСМІСІЇ ВІЛ У ЛЬВІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ**

14.01.10-педіатрія

Дисертація
на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник
Коржинський Юрій Степанович
доктор медичних наук, професор

Львів – 2017

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	4
ВСТУП	6
РОЗДІЛ 1. ПРОБЛЕМА ВЕРТИКАЛЬНОЇ ТРАНСМІСІЇ ВІЛ, СТАНУ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІД ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ЖІНОК ТА ШЛЯХИ ДО ЇХ ВИРІШЕННЯ	
1.1. Вертикальна трансмісія ВІЛ та фактори, що на неї впливають	12
1.2. Загальні принципи антиретровірусної терапії та профілактики на сучасному етапі	19
1.3. Роль цинку в нормі та при патології	28
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	
2.1. Загальна методологія для перевірки наукової гіпотези	36
2.2. Розподіл досліджуваних жінок та їх дітей на групи. Етапи збору даних	37
2.3. Використані матеріали, загальноклінічні та спеціальні методи досліджень та лікування	41
РОЗДІЛ 3. ДОСЛІДЖЕННЯ ЧАСТОТИ ВЕРТИКАЛЬНОЇ ПЕРЕДАЧІ ВІЛ У ЛЬВІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ	
3.1. Клінічна характеристика обстежених груп	51
3.2. Аналіз ефективності впливу антиретровірусної профілактики на розвиток ВІЛ-статусу в дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками	56
3.3 Аналіз впливу факторів, що знижують ефективність профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ та антиретровірусної терапії.	76
РОЗДІЛ 4. ВИВЧЕННЯ ВМІСТУ ЦИНКУ В ПЛАЗМІ КРОВІ ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ МАТЕРЯМИ	87

РОЗДІЛ 5

СТАН ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ МАТЕРЯМИ У ЛЬВІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ ТА ЙОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ КОНЦЕНТРАЦІЄЮ ЦИНКУ В КРОВІ

5.1 Гестаційна зрілість та фізичний розвиток новонароджених	97
5.2 Показники імунітету на першому році життя у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками	106
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	113
ВИСНОВКИ	125
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	127
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	128
ДОДАТКИ	150

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ ТЕРМІНІВ

АРВ – антиретровірусний (а)

ВААРТ – високоактивна АРВ-терапія

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

ВООЗ – Всесвітня організація охорони здоров'я

ВУ – внутріутробний

ВШ – відношення шансів

ДІ – довірчий інтервал

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ІБ – імунний блот

ІФА – імуноферментний аналіз

ЗАК – загальний аналіз крові

ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку

КГ – контрольна група

ЛОЦ ПБС – Львівський обласний центр профілактики та боротьби зі СНІДом

МОЗ – Міністерство охорони здоров'я

НІЗТ – нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази

ННІЗТ – ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПМД – передача від матері до дитини

ППМД – профілактика передачі від матері до дитини

СНІД – синдром набутого імунодефіциту

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

АСЕТ (англ. AIDS Care Education and Training Ltd.) – міжнародна організація,
що займається профілактикою ВІЛ-інфекції в світі.

AZT – азидотимідин

CD – cluster of differentiation (кластер диференціації) – молекула, що знаходиться на поверхні клітини, і може бути ідентифікована з допомогою моноклонального антитіла

IL – інтерлейкін

F-критерій – статистичний критерій Фішера

LVP/г – лопінавір

NVP – невірапін

NFV – нелфінавір

г – взаємозв'язок двох ознак за методом Спірмена

RR (англ. Relative Risk) – оцінка ризику в аналітичних дослідженнях

τ – асоціація двох якісних ознак за методом Кендала

TNF – tumor necrosis factor (фактор некрозу пухлини) – позаклітинний білок, поліфункціональний цитокін, утворюваний загалом моноцитами і макрофагами.

ZDV – зидовудин

Zn – цинк

ЗТС – ламівудин

ВСТУП

Актуальність теми.

ВІЛ у новонароджених, а особливо його вертикальна передача – одна з актуальних проблем в перинатології в усіх країнах світу, що набуває все більшого значення в останні роки та впливає на ефективність медичної допомоги, результати лікування і виходжування новонароджених [1]. Проблема має вірусологічні, клінічні, епідеміологічні та соціально-економічні аспекти. Незважаючи на новітні досягнення фармакології, імунології та епідеміології, кількість дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів, зростає в геометричній прогресії і на 2014 р. по Україні сягає понад 35000 осіб [2].

Перинатальний аспект проблеми народження дітей від ВІЛ-інфікованих жінок є визначальним у соціальному відношенні через негативний вплив, який чинить вірус, що веде в подальшому до захворюваності та наступного дисгармонійного розвитку дитини. Лікувально-профілактичні заходи щодо перинатального інфікування ВІЛ є однією з головних умов зниження народжуваності ВІЛ-інфікованих дітей та покращення якості життя народжених від ВІЛ-інфікованих матерів.

Незважаючи на здобутки у профілактиці вертикальної передачі вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) та достатньої кількості наукових досліджень по вивченню стану здоров'я ВІЛ-інфікованих дітей, багато питань, що торкаються проблеми перинатальної трансмісії ВІЛ та стану імунітету й захворюваності неінфікованих та інфікованих дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, залишається до цього часу не вивченими [3].

Як показав аналіз літератури, важливого значення набула розробка концепції прогностичного підходу до оцінки перинатальних факторів, які можуть вплинути на частоту перинатальної трансмісії ВІЛ, та комплексна оцінка ефективності різних схем АРВ-профілактики перинатальної передачі ВІЛ [4]. Чималу увагу приділяють також вивченню впливу ряду

мікроелементів на перебіг ВІЛ-інфекції та опортуністичних захворювань у дітей.

Впровадження раннього моніторингу стану здоров'я ВІЛ-інфікованих дітей на підставі клінічних та лабораторних показників дозволяє вивчити на ранніх термінах життя дитини негативні наслідки внутрішньоутробного інфікування ВІЛ.

Зростання в популяції кількості ВІЛ-інфікованих жінок дітородного віку, а, отже, і ймовірності народження ними ВІЛ-інфікованих дітей, відсутність достатньо ефективних схем профілактики опортуністичних захворювань у них визначають актуальність дослідження вдосконалення антиретровірусної (АРВ)-профілактики перинатальної передачі ВІЛ та взаємозв'язку рівня мікроелементів у крові ВІЛ-інфікованих дітей і швидкістю розвитку у них опортуністичних інфекцій. Дослідження дозволить вивчити роль забезпеченості цинком в передачі вірусу від ВІЛ-інфікованої матері – дитині, знизити захворюваність у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, та може дати поштовх до розробки нових діагностичних підходів щодо визначення перебігу та прогнозу захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дана робота відповідає основним напрямкам загальнодержавної програми «Забезпечення профілактики ВІЛ-інфекції, лікування, догляду та підтримки ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД на 2009-2013 роки» (Постанова Верховної Ради України від 19 лютого 2009 року № 1026-VI); міжгалузевої програми «Профілактика передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини та забезпечення медико – соціальною допомогою ВІЛ-інфікованих та хворих на СНІД дітей» на 2006-2008 роки. Наказ від 30.11.2006р. № 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 комітет з питань виконання покарань). Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та неонатології ФПДО ЛНМУ «Вплив характеру вигодовування,

мікробіоценозу травного тракту і дихальних шляхів та імунного статусу на стан здоров'я доношених та недоношених немовлят », номер державної реєстрації 0105U003571, яку виконували з 2008 по 2012 р, (автор дисертації був виконавцем фрагменту роботи).

Мета дослідження.

Виявлення шляхів підвищення ефективності запобігання вертикальної передачі ВІЛ через оптимізацію профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини та удосконалення прогнозування розвитку ряду захворювань у ВІЛ-інфікованих дітей на основі вивчення особливостей їх клінічного перебігу та розширення комплексу діагностичних заходів.

Завдання дослідження

1. Вивчити ефективність застосування різних протоколів профілактики вертикальної передачі ВІЛ у Львівській області та виявити фактори, що впливають на зниження прихильності ВІЛ-інфікованих матерів до антиретровірусної терапії.
2. Обґрунтувати алгоритм дій та доцільність вибору альтернативної схеми протоколу в окремих випадках неприйняття АРВ-терапії.
3. Визначити рівень забезпеченості цинком дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями.
4. Вивчити взаємозв'язок між рівнем Zn у крові ВІЛ-інфікованих матерів, ВІЛ-інфікованих дітей, народжених ними, зв'язок з вертикальною трансмісією ВІЛ і розвитком у ВІЛ-інфікованих дітей інфекцій.
5. Розробити заходи щодо підвищення ефективності профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ та розвитку СНІДу в дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями.

Об'єкт дослідження. Стан здоров'я дітей першого року життя, народжених в ВІЛ-інфікованими матерями.

Предмет дослідження. Ефективність застосування протоколів з профілактики вертикальної передачі ВІЛ, клінічний перебіг ВІЛ-інфекції у немовлят, рівень Zn у крові ВІЛ-інфікованих та його взаємозв'язок із вертикальною передачею ВІЛ і розвитком СНІДу.

Методи дослідження. Ретроспективний аналіз форм звітності та прицільне анкетне опитування частини ВІЛ-інфікованих матерів у Львівській області; клінічні методи обстеження (вивчення анамнезу, даних об'єктивного обстеження і динамічного спостереження); біохімічний метод (визначення вмісту цинку в плазмі крові), імунологічний (дослідження рівня CD4⁺T-лімфоцитів, CD3⁺T-лімфоцитів і вірусного навантаження методом ампліфікації), математично-статистичні методи (обробка отриманих результатів за методиками параметричної та непараметричної статистики).

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше вивчено ефективність протоколів профілактики вертикальної передачі ВІЛ у Львівській області у 2001-2009 р.

Оцінено вплив порушення кожного з протоколів ППМД (із визначенням відносного ризику) на зниження його ефективності.

Визначено психо-соціальні фактори, що впливали на дотримання ВІЛ-інфікованими матерями коректності АРВ-терапії.

Вперше визначено рівень цинку в плазмі крові ВІЛ-інфікованих вагітних, пуповинній крові та в крові дітей з перинатальною експозицією ВІЛ.

Встановлено, що рівень цинку в плазмі крові ВІЛ-інфікованих дітей нижчий, ніж у плазмі ВІЛ-неінфікованих.

Доведено, що концентрація цинку в плазмі крові корелює з абсолютним рівнем CD4⁺ та CD3⁺T-лімфоцитами, а саме: при зростанні рівня цинку збільшується й кількість цих субпопуляцій лімфоцитів.

Показано, що на фоні вигодовування сумішами з високим вмістом цинку, вміст цього мінералу в плазмі крові ВІЛ-інфікованих дітей зростає протягом півроку.

Практичне значення одержаних результатів.

Вперше на теренах області проведено аналіз ефективності застосування ППМД і рівня вертикальної трансмісії.

Встановлено, що мотивацію пацієнтів до лікування можна вважати керованим фактором ризику, котрий знижує вертикальну трансмісію ВІЛ.

На підставі проведених досліджень обґрунтовано доцільність застосування у комплексному лікуванні ВІЛ-інфікованих дітей сумішей, з вищим, ніж у інших сумішах, вмістом цинку, з метою покращення якості життя дітей з ВІЛ та попередження випадків цинк-дефіциту в них.

Розроблено рекомендації щодо доцільності вигодовування ВІЛ-інфікованих новонароджених сумішами з високим вмістом цинку.

Автором підготовано пропозиції щодо вдосконалення комплексу профілактичних заходів для підвищення ефективності профілактики вертикальної передачі ВІЛ та організації їх впровадження в практику.

Впровадження результатів досліджень в практику.

Результати дисертаційної роботи впроваджені в практику Львівського обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом, КЗ ЛОР «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Вінницькій міській лікарні «Центр матері та дитини», Львівській міській дитячій клінічній лікарні, Київській міській дитячій клінічній лікарні №2, Київській міській дитячій клінічній лікарні №3, Київській міській дитячій клінічній лікарні №6. Наукові розробки за результатами дисертації включено в навчальний процес кафедри пропедевтики дитячих захворювань Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Особистий внесок здобувача.

Автором особисто при плануванні роботи проведено інформаційно-патентний пошук та аналіз літератури за темою дисертації. Здійснено відбір тематичних хворих, проведено клінічну оцінку стану здоров'я дітей, що народилися від ВІЛ-інфікованих жінок. Розроблений та впроваджений алгоритм досліджень. Автор особисто здійснював спостереження за дітьми

під час проведення лікування, приймав участь у визначенні концентрації цинку в крові ВІЛ-інфікованих матерів та дітей, створив базу даних. Проведено співставлення клінічних та лабораторних даних та статистичний аналіз отриманих результатів, сформульовані основні положення роботи та висновки. Обґрунтовано практичні рекомендації. Написані усі розділи дисертації. Підготовано наукові доповіді та праці до друку. У публікаціях, виданих у співавторстві, основні ідеї, матеріали та результати досліджень належать дисертанту.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення та результати дисертаційної роботи викладено та обговорено на IX всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання педіатрії» (Київ, 2007р.); XXI Європейському конгресі перинатологів (Стамбул, 2008р.); першому саміті країн східної та центральної Європи по дитячому здоров'ю та профілактиці вроджених вад розвитку (Будапешт, 2008р.); першому міжнародному конгресі Union of European Neonatal and Perinatal Societies (UENPS) (Рим, 2008р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми перинатальних інфекцій у вагітних та новонароджених» (Київ, 2008р.); сателітному форумі «Новини неонатології та педіатрії» всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2009р.).

Публікації.

Результати дисертаційного дослідження висвітлені у 12 друкованих працях: 5 статей (з них 1 статтю опубліковано в міжнародному медичному журналі, який включено до міжнародних каталогів наукових видань і наукометричних баз, 4 статті опубліковано у наукових фахових виданнях, рекомендованих ДАК України), 7 – тези конгресів, науково-практичних конференцій (у тому числі 3 – закордонні).

Дослідження проведено з врахуванням основних принципів Гельсінської декларації з біомедичних досліджень, згідно біоетичних норм. Комісія з

питань біоетики Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького схвалила проведення даних досліджень (витяг з протоколу №3 засідання від 27 березня 2007 року).

РОЗДІЛ 1

ПРОБЛЕМА ВЕРТИКАЛЬНОЇ ТРАНСМІСІЇ ВІЛ, СТАНУ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІД ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ЖІНОК ТА ШЛЯХИ ДО ЇХ ВИРІШЕННЯ

(Огляд літератури за темою і вибір напрямів дослідження)

Вивчення проблеми вертикальної трансмісії ВІЛ та стану здоров'я дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих жінок набуло певної визначеності в середині 80-х минулого століття, коли в літературі вперше був описаний симптомокомплекс, названий «ВІЛ-ембріофетопатією» [5, 6, 7]. І хоча потім було доведено, що зміни, що зустрічались при «ВІЛ-ембріофетопатії» не завжди типові для ВІЛ-інфекції [8, 9], тим самим було закладено фундамент для подальших наукових досліджень, квінтесенцією яких стало вивчення перинатальних факторів ризику, що впливають на передачу ВІЛ від матері до дитини, визначення ефективності методів профілактики пренатальної передачі ВІЛ [10] та розроблено протокол комплексного медичного ведення дітей раннього віку, народжених ВІЛ-інфікованими жінками [3, 11, 12, 13, 14, 15]. Це можна вважати логічним завершенням багаторічного вивчення стану здоров'я дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями [16, 17]. Було з'ясовано, що триетапна схема АРВ-профілактики найбільш ефективно знижує перинатальну передачу ВІЛ новонародженому, але захворюваність та смертність на першому році життя у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, у понад 4 рази вища, ніж у популяції [18, 19, 20]. У зв'язку з цим, вирішено, що подальші дослідження стану здоров'я ВІЛ-інфікованих дітей та його корекцію, слід проводити з урахуванням імунологічних змін, що притаманні ВІЛ-інфекції, як стану, що розвивається в результаті хронічної супресії Т-клітинної ланки імунітету [21].

1.1. Вертикальна трансмісія ВІЛ та фактори, що на неї впливають

Остатнім часом на теренах нашої держави зросла питома вага ВІЛ-інфікованих жінок. За даними Глобального фонду для боротьби зі СНІДом, туберкульозом і малярією (ГФСТМ) серед усіх ВІЛ-інфікованих жителів України близько 40% – жінки [15, 22, 23].

Молодий вік більшості ВІЛ-інфікованих жінок визначає той факт, що росте кількість дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями. І хоча до цього часу в медичних колах дискутується питання прогресування ВІЛ-захворювання при вагітності, несприятливий вплив ВІЛ-інфекції на перебіг вагітності не підлягає сумніву [24, 25, 26, 27].

Рівень перинатальної трансмісії ВІЛ (якщо не проводити профілактичних заходів) складає 35-45% при грудному вигодовуванні, та 15-30%, якщо відмовитися від грудного вигодовування. ВІЛ передається під час вагітності – 5-10%, при пологах – 10-20 %, при вигодовуванні грудним молоком – 5-20%. Використання удосконалених ППМД дозволили знизити частоту передачі ВІЛ від матері до дитини з 40% у 1999 році до 6,2% у 2008 році [28, 29].

Частота передачі вірусу від ВІЛ-інфікованої матері до плоду на даний час складає, за даними літератури у різних країнах, від 3 до 40 % [10]. Цей рівень залежить від багатьох чинників (економічних, соціальних тощо), які притаманні для кожної країни і які детально вивчені, в тому числі й вітчизняними науковцями [3, 11, 30, 31, 32, 33]. Відомо, що в будь-який термін вагітності може відбутися внутрішньоутробне інфікування. Вірус імунodefіциту людини був виділений з тканин 8-тижневих абортovаних плодів, амніотичної рідини в другому триместрі вагітності, а також після термінових пологів із тканини плаценти [20].

За даними деяких авторів, до підвищеного ризику передачі ВІЛ під час внутрішньоутробного періоду веде хоріонамніоніт та інші запальні зміни у плаценті [34].

Cox F., Brocklehurst P. та співавтори, В.Н.Запорожан та співавтори повідомляють, що більше число випадків внутрішньоутробного інфікування відбувається в остатній триместр вагітності або безпосередньо при пологах [35, 36, 37].

Встановлено, що існує декілька шляхів передачі вірусу від ВІЛ-інфікованої матері до дитини: гематогенний, трансплацентарний, ятрогенний під час діагностичних маніпуляцій у піхві та порожнині матки та висхідний – через амніотичні оболонки та навколоплідні води [20, 32, 38, 39, 40, 41].

Згідно із спостереженнями багатьох вчених, на можливість інфікування дитини ВІЛ під час вагітності матері впливають безліч чинників [15, 42, 43, 44,], найголовніші з яких – вірусне навантаження, якість медичного ведення ВІЛ-інфікованої вагітної [33] та її імунний статус [45]. Дещо меншу роль відіграють стан здоров'я матері, наявність супутніх захворювань, що передаються статевим шляхом, вживання матір'ю під час вагітності ін'єкційних наркотиків та інші шкідливі звички, гестоз вагітності тощо [20, 27, 32, 40].

Було висловлено думку, що найвищий ризик для плоду заразитися ВІЛ існує при синдромі гострої ретровірусної сероконверсії, тобто коли інфікування відбулося безпосередньо під час вагітності, а також, коли у матері стадія СНІДу [46, 47].

Доведено, що ризик зараження ВІЛ зростає при затяжних пологах та тривалому безводному періоді [48].

Інфікування при пологах відбувається при потраплянні секрету пологових шляхів чи крові матері на кон'юнктиву, слизові оболонки чи шкіру плоду. Доведений також такий механізм інфікування при пологах, як заковтування плодом крові матері [49, 50].

В залежності від віку дитини, на основі первинного виявлення вірусу чи його генетичного матеріалу, проводять оцінку часу трансмісії. Таким чином розрізняють раннє та пізнє внутрішньоутробне інфікування [51]. Для раннього інфікування ВІЛ виявлення його структурних антигенів в перші 7

днів життя, для пізнього – виявлення його структурних антигенів, за умови виключення грудного вигодовування, – з другого по тринадцятий тиждень включно [52].

До материнських факторів, що можуть вплинути на передачу вірусу до плоду, відносять рівень імуносупресії у матері [10]. Помічено, що вищі шанси передачі інфекції спостерігаються при рівні $CD4^+$ -Т-лімфоцитів меншому, ніж 600 в 1 мкл крові, та співвідношенні $CD4/CD8^+$ -Т-лімфоцитів менше 1,5 [53]. Було встановлено кореляцію між рівнем ретинолу ацетату в крові ВІЛ-інфікованої матері та ризиком перинатальної передачі ВІЛ. Вважається, що цей вітамін впливає на цілісність слизових оболонок родових шляхів, а, отже, вміст ретинолу ацетату менше критичної межі – 1,4 моль/л, може призвести до підвищеної частоти інфікування плоду [54].

Надзвичайно важливу роль в передачі ВІЛ плоду відіграє вірусне навантаження під час вагітності та пологів [43]. При рівні вірусного навантаження 50 тисяч копій в 1мл плазми крові ризик інфікування зростає на 50% [55]. Суттєву роль також відіграє рівень вірусного навантаження в секреті цервікального каналу [56].

Безпосередній вплив генотипу чи фенотипу вірусу на рівень передачі ВІЛ від матері до дитини був доведений лише в лабораторних умовах. Але серед вчених побутує думка, що наявність у вагітної декількох штамів вірусу може нести більшу загрозу для плоду, ніж коли у крові персистує один штам ВІЛ [57].

Згідно з оригінальною гіпотезою Hill W.C., оскільки на поверхні клітин плаценти є рецептори $CD4^+$, вона може бути інфікована ВІЛ [58]. Ризик трансплацентарного переходу вірусу збільшується при наявності ознак відшарування плаценти, пошкодження її мембран і запальних змін [59, 60, 61]

Фетальні фактори – недоношеність плоду, його недостатня вага при народженні та сумісність за лейкоцитарними антигенами із матір'ю, як свідчать дані закордонних авторів, впливають на рівень вертикальної

передачі [62, 63]. Інфікування тимусу в плода та перша дитина із двійні теж являються суттєвими чинниками, що можуть призвести до збільшення ризику перинатальної трансмісії ВІЛ [20, 62].

Соціальні фактори, на перший погляд, не являються провідними [47]. Проте, як показали численні дослідження, вагітні ВІЛ-інфіковані наркоманки, що продовжували вживати ін'єкційні наркотики, частіше народжували ВІЛ-інфікованих дітей, ніж ті, які під час вагітності покинули цю шкідливу звичку [41]. Тютюнопаління утричі збільшує ризик передачі ВІЛ від матері до дитини [64]. Особливу увагу привернули дослідження причинно-наслідкового зв'язку між невідповідним статевим життям жінок групи ризику та ризиком інфікування дитини ВІЛ. З'ясовано, що часті статеві зносини впливають на рівень передачі ВІЛ шляхом розвитку в вагітних жінок запальних процесів у піхві й високою ймовірністю розвитку в них інфекційних захворювань, що передаються статевим шляхом, чи хоріоамніоніту [47, 48].

Вважається, що ВІЛ-інфікування відбувається у 50-70 % під час пологів, тому особливості протікання та ведення пологів відіграють важливу роль в інтранатальній трансмісії ВІЛ [10]. Помічено, що ускладнення при пологах, використання інвазійного моніторингу, кількість піхвових досліджень, епізіота перинеотомія, а також застосування в пологах вакуум-екстрактора та акушерських щипців збільшує ризик передачі ВІЛ [47]. Часовий фактор теж важливий – передчасні пологи або тривалість безводного періоду понад дві години сприяють інфікуванню плоду [32, 55, 67, 68].

Виділяють також неонатальні фактори – цілість шкіри й слизових оболонок новонародженого, стан травного тракту, зрілість його імунної системи [20].

Важливою віхою у вивченні питання профілактики трансмісії ВІЛ є дослідження різноманітних хімічних середників. Застосування антисептиків на основі 0,25 % розчину хлоргексидину – важливий і недорогий спосіб знизити ризик передачі ВІЛ від матері до дитини. Цей простий та ефективний

метод передбачає протирати піхву що 15 хвилин під час пологів, а після народження дитини – обмити її хлоргексидином при первинному туалеті [69].

Перші дослідження з ефективності застосування кесарського розтину для зменшення інфікування плоду ВІЛ проводилися ще двадцять років тому, але в когортному дослідженні вивчалися випадки, коли кесарів розтин робився не у плановому порядку, а за екстреними показами. Звичайно, що ефективність такого кесарського розтину на профілактику передачі ВІЛ була низька. В подальшому, деякими авторами було запропоновано робити кесарів розтин ВІЛ-інфікованим вагітним планово. В основі цього методу лежала наступна теорія: при кесарському розтині немає контакту плоду із секретом шийково-піхвових залоз, що знаходяться у родових шляхах жінки. Крім того, знижується кількість мікротрансфузій зараженої крові до плоду [70, 71].

Загальноєвропейське колаборативне дослідження, під час якого вивчалася передача ВІЛ від інфікованих матерів їхнім дітям, показало, що плановий кесарський розтин (проведений на 38 тижні вагітності до перфорації плідних оболонок та початку родової діяльності) може вдвічі знижувати ризик перинатальної трансмісії ВІЛ. Правда, у вагітних жінок не враховувалося вірусне навантаження, що не дозволяло зробити ці висновки однозначними [72, 73].

Цікаву методику запобігання передачі ВІЛ від матері до плоду з високим рівнем достовірності запропонувала група вчених, що розробила гемостатичний кесарів розтин (за умови, що мати отримувала повноцінну терапію трьома АРВ-препаратами). Методика являла собою сукупність технічних прийомів, що не дозволяли контакт крові матері та плоду [74].

Проте, за деякий час після загальноєвропейського схвалення та застосування безкровного кесарського розтину по методу Pesaresi, почали з'ясовуватися і його недоліки, а саме: розвиток ендометриту, висока крововтрата та інфікування післяопераційної рани у породіль. Частота

інфекційних ускладнень пояснювалася важким імунodefіцитом у матерів [75, 76].

Поряд із застосуванням у нашій країні техніки безкровного кесарського розтину, існують рекомендації у вигляді клінічного протоколу МОЗ проводити ВІЛ-інфікованим вагітним високоактивну антиретровірусну терапію (ВААРТ), з метою знизити вірусне навантаження до мінімального, при якому ризик передачі ВІЛ суттєво зменшується, незалежно від методу ведення пологів [76, 77, 78].

Протягом останнього двадцятиліття проводиться велика робота по вивченню ефективності різноманітних антиретровірусних препаратів на попередження вертикальної передачі ВІЛ [79, 80, 81, 82, 83, 229]. Синтезовано достатню кількість медичних препаратів, що застосовуються у різних схемах профілактики у численних країнах світу [84, 85]. Однозначно, ефект від застосування ВААРТ значно більший, у порівнянні з ймовірним впливом ліків на плід чи віддаленим впливом на здоров'я дитини. ВААРТ виправдана з медичної точки зору, оскільки, як було зазначено вище, вірусне навантаження в материнській крові відіграє провідну роль серед факторів передачі ВІЛ [86].

В акушерських стаціонарах, з метою зниження перинатальної трансмісії ВІЛ та попередження розповсюдження ВІЛ, затверджено строгий порядок профілактики, що ґрунтується на клінічних протоколах, затверджених МОЗ. [33, 83, 84].

Трансмісія ВІЛ від матері до дитини відбувається внутрішньоматково, під час пологів чи розродження чи при грудному вигодовуванні у постнатальний період. Тому на практиці дуже важливим є допологове тестування на ВІЛ з метою раннього виявлення поширеності ВІЛ-інфекції серед вагітних та подальшим їх лікуванням.

В нашій державі переважна кількість вагітних жінок обстежується на ВІЛ в рамках допологового тестування чи під час пологів з допомогою експрес-тестів. Цей скринінг також можна розглядати, як передумову запобігання

передачі ВІЛ плоду, тим паче, що він є економічно виправданим, навіть в умовах незначного рівня застосування [33, 83]. Поширеність ВІЛ серед вагітних в Україні сягає близько 1%.

За даними European Collaborative Study 2005, більша частина ВІЛ-інфікованих українок не знали про свій статус в момент запліднення, що має важливе значення (особливо в терміні до 28 тижня вагітності) для успішного застосування стратегії профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини (ППМД).

З метою зниження ризику зараження плода вагітним ВІЛ-інфікованим жінкам призначаються антиретровірусні препарати [1, 15, 78, 83, 87].

Планова шпиталізація ВІЛ-інфікованих вагітних, роділь та породіль здійснюється в звичайне пологове відділення, з окремою палатою, де дитина та жінка перебувають до моменту виписки з пологового відділення. Палата, виділена для приймання пологів у ВІЛ-інфікованої роділлі, оснащується одноразовим інструментарієм, предметами індивідуального догляду та іншим необхідним устаткуванням, яке підлягає дезінфекції [12, 20, 42, 83].

ВІЛ-інфікованим роділлям повинна проводитися операцію безкровного кесарського розтину [47].

ВІЛ-інфікована породілля попереджається про небезпеку вигодовування дитини грудним молоком і їй рекомендують штучне вигодовування. Для вигодовування дитини використовують молочні адаптовані суміші [88].

Дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями, з перших годин після народження призначають антиретровірусні препарати, згідно затверджених протоколів АРВ-профілактики [88, 89].

Отже, незважаючи на певний успіх (зменшення частоти вертикальної передачі ВІЛ від матері до дитини в 7 разів) програми профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини (ППМД), проблема ВІЛ-інфекції в перинатології залишається досить актуальною.

1.2. Загальні принципи антиретровірусної терапії та профілактики на сучасному етапі

На думку дослідників у галузі СНІДу, основні принципи лікування ВІЛ-інфекції зводяться до попередження прогресування ВІЛ-інфекції, первинної профілактики опортуністичних інфекцій, попередження їх рецидивів та лікування опортуністичних інфекцій [90, 91, 92].

Антиретровірусна терапія є визначальною у лікуванні ВІЛ-інфекції [78, 93]. Використовуючи антиретровірусні препарати вдається суттєво збільшити тривалість та покращити якість життя пацієнтів [20, 76, 94, 95].

На сучасному етапі в Україні використовуються шість груп антиретровірусних препаратів: нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (НІЗТ), ненуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази (ННІЗТ), інгібітори протеази, інтегрази, рецепторів та зливання (ІП), [96,97]. Застосування цих груп препаратів спрямоване на максимально можливе зниження кількості копій вірусу на якомога довший термін часу [98, 99].

Дослідження доводять, що застосування лише одного антиретровірусного препарату при лікуванні ВІЛ-інфекції призводить до швидкого розвитку резистентності до нього та зниження його ефективності [94,100]. Тому зараз в Україні використовується політерапія, коли призначаються декілька препаратів з різних груп одночасно, що підвищує антивірусний ефект та покращує прогноз ВІЛ-інфекції [101, 102, 103]. Саме такий принцип лікування називається ВААРТ [90,104].

Загалом, антиретровірусна терапія у дітей відрізняється від такої у дорослих [105]. Причина цьому – інша динаміка вірусного навантаження в дітей та деякі особливості фармакокінетики препаратів у періоді новонародженості [106].

Існують строгі покази до початку провення антиретровірусної терапії у дітей з ВІЛ: вік до 12 місяців, незважаючи на клініку; імунний статус; імуносупресія, що доведена кількісно чи відсотком $CD4^+$ Т-лімфоцитів; клінічна симптоматика, обумовлена ВІЛ-інфекцією [20, 76].

Результати досліджень свідчать про те, що такий підхід до лікування веде до довготривалого пригнічення реплікації вірусу та збереження імунної функції в дітей. Єдиний мінус – підвищений ризик побічних дій АРВ-препаратів при застосуванні їх у дітей раннього віку [107].

Для лікування дітей віком від 1 року і без клінічних проявів розроблено два підходи [108].

Перший полягає в обов'язковій АРВ-терапії незалежно від віку й наявних симптомів. Другий – відтермінувати лікування ВІЛ-інфекції в дітей без клінічних проявів й нормальним імунним статусом, постійно контролюючи вірусне навантаження, імунний та клінічний статус дитини [91].

Від часу вперше зафіксованого випадку народження дитини від ВІЛ-інфікованої жінки на території України минуло вже понад двадцять років. Відтоді змінилося чотири протоколи антитретровірусної терапії вагітних та роділь [109].

Загалом, усі протоколи для лікування захворювання у дорослих та дітей поділяються на рекомендовані, альтернативні, особливі та небажані [110].

Малюкам в якості стартової терапії застосовують АРВ-терапію трьома препаратами, що дає можливість зменшити прогресування хвороби та зберегти імунну функцію [95, 111].

Як показали клінічні дослідження, найбільш ефективна терапія – комбінація двох препаратів з групи НІЗТ та одного препарату з групи ІІ [106, 112, 113, 114]. Ця схема суттєво підвищувала відсотковий рівень CD4⁺T- лімфоцитів через 24 тижні лікування [115].

Як варіант – застосовують комбінацію одного препарату з групи ННІЗТ та двох препаратів з групи НІЗТ [116]. (Схема добре переноситься дітьми та суттєво знижує вірусне навантаження.)

Особливі схеми антиретровірусної терапії – комбінація ампренавіру та абакавіру, ампренавіру та двох препаратів з НІЗТ та комбінація двох препаратів з НІЗТ. Ці протоколи застосовують у випадках, коли інші схеми, в силу певних причин, не можуть бути застосовані. Їх недолік – неможливість

знизити вірусне навантаження до величин, що не піддаються визначенню, при загалом позитивній клінічній картині [117, 118].

Небажані схеми являють собою монотерапію або комбінації препаратів з групи НІЗТ. Зазвичай це пов'язано із фармакологічним антагонізмом чи високою токсичністю [88].

Існує ряд факторів, при виявленні яких слід розглядати питання про зміну схеми антиретровірусної терапії у дитини [20, 119, 120, 230].

Насамперед, це вірусологічні фактори: менше, ніж мінімально допустима відповідь, після лікування протягом 8-12 тижнів; немає суттєвої супресії РНК ВІЛ після 4-6 місяців АРВ-терапії; повторне виявлення РНК ВІЛ у дітей, первинна реакція на АРВ-терапію в яких виражалась таким рівнем РНК ВІЛ, який неможливо виявити; повторне підвищення рівня копій РНК ВІЛ у дітей, у яких тривалий час спостерігалася ремісія [1].

Імунологічні фактори – швидке та суттєве зниження кількості $CD4^{+}$ -Т-лімфоцитів; зниження на 5% і більше вмісту $CD4^{+}$ -Т-лімфоцитів у дітей з вмістом $CD4^{+}$ -Т-лімфоцитів 15% і менше, наростаюча імуносупресія [1, 120].

Клінічні фактори – перехід хвороби в наступну клінічну категорію; порушення зросту та зменшення маси тіла; погіршення психоневрологічного статусу [20, 76].

При використанні АРВ-терапії у вагітних та дітей можливі деякі ускладнення [121, 122]. Насамперед, у вагітних та у жінок в післяпологовий період після прийому динанозину та ставудину спостерігали випадки лактат-ацидозу [123, 124]. Вчені вважають, що причина цьому – надмірна маса тіла, жіноча стать та тривалість застосування препарату [125]. Описані випадки розвитку у вагітних панкреатитів, периферійної нейропатії, порушення функції печінки [82, 126, 127, 128, 129]. Також у ВІЛ-інфікованих жінок після вагітності частіше, ніж у загальній популяції, розвиваються гіперглікемія та гіперліпідемія, вони частіше скаржаться на біль голови [130, 131, 132, 133].

У малюків найчастіше виявляють підвищення рівня трансаміназ, креатиніну, фосфокінази. Для них більш типовий розвиток некрозу шийки

стегна (хвороба Пертеса), висипання на шкірі, (включаючи синдром Стівенса-Джонсона), гематологічні зміни [134, 135, 136].

Ще однією проблемою, яка виникає при тривалій АРВ-терапії є медикаментозна резистентність. При її виникненні зростає вірусне навантаження та спостерігається клінічне прогресування ВІЛ-інфекції [137].

Внаслідок генотипічної, фенотипічної чи перехресної резистентності до препаратів, що входять до складу схем АРВ-терапії [138, 139] доводиться змінювати останні, що завжди несприятливо відбивається на ефективності лікування.

Тому, з метою зниження ризику розвитку резистентності до антиретровірусних препаратів не варто застосовували лише один лікарський середник та призначати препарати, що знижують рівні АРВ-ліків у сироватці хворого. Слід уникати припинення прийому АРВ-ліків на короткий проміжок з подальшим поверненням до їх застосування. Необхідно призначати лише оптимальні дози препаратів та не знижувати їх навіть при незначно виражених побічних реакціях. Також варто контролювати виконання вагітною ВІЛ-інфікованою жінкою рекомендацій та призначень лікаря [140].

До моменту появи на теренах нашої держави першого протоколу профілактики ПМД, лікарі при призначенні терапії вагітним ВІЛ-інфікованим жінкам та новонародженим дітям користувалися схемою застосування вірамуноу (невірапіну) та протоколом 076, у якому було рекомендовано застосовувати зидовудин (ретровір) з 14 до 34 тижня вагітності по 500 мг на день, під час пологів – по 2 мг/кг ваги в першу годину, потім по 1 мг/кг/год до розродження. Новонародженим препарат рекомендувався у вигляді сиропу по 2 мг/кг ваги 4 рази на день протягом 6 тижнів [141, 142].

Перший наказ про порядок профілактики перинатальної трансмісії ВІЛ та попередження розповсюдження ВІЛ в акушерських стаціонарах з'явився 25 травня 2000 року (№120). Як показали дослідження (Lallemant et al, 2002), показники передачі ВІЛ від матері до дитини (ПМД) складали 8,6%.

На зміну першому протоколу 12 грудня 2003 року прийшов, згідно наказу № 580, другий протокол. В рамках клінічних випробовувань (Lallemant et al, 2004) цей протокол був визнаний досить ефективним (ПМД= 2,0 %), в порівнянні з протоколом, при якому лише мати отримувала однократну дозу NVP.

Подальші дослідження (Ekrini et al, 2004) дозволили припустити, що довгостроковий вплив на вибір подальших схем лікування жінок, що пройшли короткий курс ZDV, мінімальний, при низькому рівні розвитку резистентності до ZDV. З іншого боку, резистентність до NVP розвивається швидко (Jourdain et al, 2004).

Тож згідно з наказом № 206 від 07.04.06 в силу вступив третій клінічний протокол антиретровірусної терапії вагітних та роділь.

Плановий (елективний) кесарів розтин як метод профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, при цьому протоколі, проводиться за умови вірусного навантаження більше 1000 копій у терміні 38 тижнів вагітності. Операцію виконують до початку пологової діяльності та розриву плодових оболонок. Одночасно жінка приймає антиретровірусні препарати згідно із схемою профілактики.

Вплив резистентності на подальшу реакцію на АРТ серед жінок, які раніше отримували лікування, є дуже важливим питанням. Досліджуються стратегії, спрямовані на зниження формування резистентності до NVP у жінок. До недавня педіатри та акушер-гінекологи працювали за четвертим протоколом профілактики вертикальної передачі ВІЛ №716 від 14.11.2007 року, але 27.07.2010 наказом МОЗ № 551 знову було змінено схеми АРТ для вагітних. Алгоритми дій строго підпорядковані чотирьом клінічним сценаріям, які в свою чергу залежали від показників CD4⁺Т-лімфоцитів і вірусного навантаження, прийому ВААРТ, а також від терміну вагітності при встановленні ВІЛ-статусу чи зверненні за медичною допомогою.

Перший клінічний сценарій «ВІЛ-інфіковані вагітні, які за станом здоров'я не потребують ВААРТ (рівень CD4⁺-лімфоцитів > 350 /мкл)». Тут

можливі два режими: основний, якщо вірусне навантаження (ВН) неможливо визначити або величина ВН сягає більш ніж 10 000 копій/мл, та альтернативний, коли ВН менш ніж 10 000 копій/мл.

Другий клінічний сценарій «ВІЛ-інфіковані вагітні, які потребують лікування ВААРТ (рівень CD4⁺T-лімфоцитів < 200/мкл)».

Третій клінічний сценарій «ВІЛ-інфіковані вагітні, які розпочали ВААРТ перед вагітністю».

Четвертий клінічний сценарій «ВІЛ-інфіковані вагітні, статус яких був встановлений під час пологів».

До моменту встановлення остаточного ВІЛ-статуса дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою, її ведуть, як ВІЛ-інфіковану. Вона відлучається від грудей, їй проводиться профілактика пневмоцистної пневмонії, забороняється прийом пробіотиків [143]. Дослідження антитіл в її крові – основний метод уточнення ВІЛ-статусу дитини [144, 145]. У 98% дітей материнські антитіла зникають до 18 місяців [1].

Перше дослідження крові дитини, народженої ВІЛ-інфікованою жінкою на антитіла до ВІЛ, проводять з крові із пуповинного канатика. здійснюють дослідження зразка сироватки за допомогою трьох альтернативних ІФА тест-систем.

Тестування дитини у віці 18 місяців методом ІФА здійснюють на двох альтернативних тест-системах (перша – для одночасного виявлення антитіл до ВІЛ та антигену p24, друга – з найвищим показником специфічності). При отриманні негативних результатів тестування дитина вважається ВІЛ-неінфікована і подальшого обстеження не потребує. За наявності позитивних результатів у двох або одній тест-системі ІФА здійснюють додаткове дослідження методом імуного блоту.

При отриманні позитивного результату у двох тест-системах для ІФА та негативного при тестуванні в імуному блоті зразок сироватки вважається таким, що не містить антитіла до ВІЛ.

При отриманні позитивного результату у двох тест-системах для ІФА та тест-системі для імуного блоту зразок сироватки вважається таким, що містить антитіла до ВІЛ.

У разі отримання невизначених результатів досліджень дітей у віці 18 місяців методом імуного блоту обстеження дітей продовжують до 20-24 місяців.

У разі якщо дитина, народжена ВІЛ-інфікованою жінкою, має два позитивні результати щодо наявності провірусної ДНК ВІЛ або якщо дитині призначено АРВ-терапію у віці до 18 місяців, така дитина не потребує обстеження методом ІФА та імуного блоту у віці 18 місяців, оскільки вона вже має ВІЛ-статус [1,146,147].

Більш рання діагностика ВІЛ-інфекції у дітей з перинатальним шляхом інфікування базується на виявленні у їх крові антигена р24, як генетичного матеріалу ВІЛ [143]. Але, оскільки у перші місяці життя дитини діагностична достовірність антигену р24 невисока, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), за допомогою якої можна ідентифікувати вкрай малі кількості ДНК вірусу, вважається основним методом ранньої діагностики [145, 229]. На другий тиждень від народження її чутливість – 93%, на четвертий тиждень – 96%, на чотирнадцятий – 100%. Для підтвердження діагнозу ВІЛ-інфекція необхідні два незалежні позитивні результати цього тесту [1].

Згідно Європейського центру епідеміологічного моніторингу СНІДУ існують строгі критерії встановлення діагнозу ВІЛ у дітей [148].

Дитина не вважається ВІЛ-інфікованою, коли народилась від серопозитивної матері, але є задокументовані два чи більше негативних результатів дослідження на виявлення антитіл до ВІЛ у ІФА у віці від 6 до 18 місяців чи один негативний результат після 18 місяців; у неї немає інших лабораторних ознак інфекції; відсутні ознаки захворювання, що свідчать про СНІД [149, 150].

Дитина вважається ВІЛ-інфікованою, коли вона народжена ВІЛ-інфікованою матір'ю і в неї отримані позитивні результати у двох

незалежних дослідженнях по виявленню генетичного матеріалу ВІЛ, (але не з пуповинної крові) [149, 150, 151].

У дитини невизначений ВІЛ-статус, коли був ризик перинатальної передачі, але нема позитивних тестів по виявленню антигена ВІЛ, при цьому дитина серопозитивна у ІФА та їй ще не виповнилося 18 місяців [149, 150].

Численні дослідження довели підвищений ризик вертикальної трансмісії ВІЛ, при грудному вигодовуванні дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями [152]. Вірус імунодефіциту людини був виділений із грудного молока ВІЛ-інфікованих жінок [153, 154, 155, 156]. А головним доказом горизонтального шляху передачі ВІЛ став той факт, що у дітей із від'ємним результатом ПЛР у віці 3-6 місяців, і яких вигодовували грудним молоком, пізніше встановлювали факт інфікування ВІЛ [154].

При огляді численних результатів дослідження відмічено, що тривалість вигодовування корелює із ризиком захворіти на ВІЛ. Так, без проведення АРВ профілактики, при годуванні дитини грудним молоком у першому півріччі життя ризик трансмісії складає 4-12%, при вигодовуванні після півроку близький до 24% [157]. За даними інших вчених при вигодовуванні дитини протягом шести місяців ризик зараження ВІЛ приблизно 11%, а при вигодовуванні протягом року – до 25% [158]. Дослідження Р.С. Miotti з співавторами [159] доводять, що кумулятивний ризик передачі ВІЛ від матері до дитини при годуванні грудьми в п'ять місяців був рівний 3,5 %, в 11 місяців – 7%, у 17 місяців – 9% і в 23 місяці відповідав 10,3% (враховуючи застосування антенатальної АРВ-профілактики).

За даними D.T.Dunn та співавторів [160], ризик інфікування при грудному вигодовуванні зростає на 14%, коли у матері ВІЛ-інфекція прогресує і на 29%, коли у матері під час лактації діагностують гостру стадію інфекції.

Закордонні вчені висловили думку, згідно якої допустиме вигодовування новонародженого зцідженим молоком ВІЛ-інфікованої жінки при його термічній обробці при температурі 62,5 °C протягом 30 хвилин [161]. Подальші дослідження показали, що титр вільних вірусів у молоці

знижувався в 60 разів. Практичного застосування цей метод не отримав через те, що його практично неможливо здійснювати в домашніх умовах.

Вчені-СНІДологи працюють над проблемою зниження ризику трансмісії ВІЛ при грудному вигодовуванні шляхом призначення нових удосконалених схем АРТ в період лактації матері та дитині, однак дані цих досліджень досить суперечливі [99, 156].

Зацікавленість науковцями проблемою грудного вигодовування ВІЛ-інфікованих новонароджених пов'язана з тим, що у цих дітей внаслідок штучного вигодовування існує додатковий ризик інфікування [162]. Він пояснюється відсутністю позитивного впливу грудного молока, як фактору захисту від інфекцій, в тому числі й кишкових. Адже, незважаючи на високий рівень молочних сумішей, що застосовуються для вигодовування ВІЛ-інфікованих дітей, вони у своєму якісному складі все-таки поступаються материнському молоку.

Отже, АРВ-терапія, яку застосовують на сучасному етапі – важлива складова у запобіганні прогресуванню ВІЛ-інфекції та її наслідків.

1.3. Роль цинку в нормі та при патології

Мікроелементи відіграють важливу роль для організму. Наукові дослідження, виконані в останні роки, дозволили встановити життєву необхідність адекватного поступлення мікроелементів з продуктами харчування для механізмів захисту організму від інфекційних агентів [163].

Резистентність дитячого організму до гострих інфекційних хвороб залежить від забезпеченості мікроелементами [164]. Результати нутріціологічних та імунологічних досліджень формують загальні положення про взаємозв'язок між забезпеченням мікроелементами та рівнем протиінфекційного захисту людського організму, а саме:

1. Неадекватне забезпечення мікроелементами обумовлює зниження активності клітин організму, що приймають участь у неспецифічних та специфічних механізмах проти інфекційного захисту.
2. Дефіцит мікроелементів викликає порушення в імунній системі.
3. Корекція дефіциту мікроелементів в організмі людини обумовлює відновлення рівня імунокомпетентності [165, 166, 167].

Цинк належить до найбільш значимих для людини мікроелементів. Запаси цього мікроелементу в організмі невеликі і складають 1,5-2 г [168]. Цинк поступає в організм через шлунково-кишковий тракт з їжею і за рахунок ендогенної секреції підшлункової залози, втрачається внаслідок цинкурії (у здорових дітей 0,35 0,19 мг/доб). У лактуючих жінок цинк втрачається з грудним молоком до 7 мг/л у першу добу, до 3 мг/л до кінця першого місяця[169].

Рівень цинку плазми крові після народження мало змінюється з віком і складає 1,6-8 мкмоль/л (Ф. Хашке, 1999 г.).

Діагноз дефіциту цинку ставиться у випадку, коли вміст металу в плазмі крові менше 1,6 мкмоль/л [170]. Рівень цинку в плазмі, рівний 1 мкмоль/л вважається прогностично несприятливим. Для доказів нестачі цинку приводять його визначення в плазмі крові, еритроцитах, а також у волоссі, сечі. Однак дані цих визначень не завжди корелюють із клінічними проявами, і тільки призначення препаратів цинку, усуваючи клінічні симптоми, доводять, що у дитини мала місце цинкова недостатність [171].

Цинкова недостатність частіше проявляється у дітей, ніж у дорослих [172].

Цинк надзвичайно важливий в перинатальному періоді. Є дані, що у середньому 50–70% жінок мають дефіцит цинку, котрий під час вагітності являється фактором високого ризику порушення її протікання та завершення [173, 174].

Увага перинатологів все частіше спрямовується в бік цинку. В ще нечисленних зарубіжних дослідженнях відмічається, що при дефіциті цинку

підвищується ризик порушень матково-плацентарного кровообігу, плацентарної недостатності та відшарування плаценти, передчасних пологів, слабкості родової діяльності, атонічних кровотеч. Травматизм в пологах (розриви шийки матки та промежини) реєструються частіше у матерів з дефіцитом цинку. При дефіциті цинку у третини вагітних діагностують загрозу переривання, у половини – гестоз, у кожної шостої – викидні, багатовіддя, патологічні зміни плаценти. 36% жінок мають гінекологічну патологію. Встановлено, що ускладнення пологів, несвоєчасність відходження навколоплідних вод, аномалії родової діяльності відмічають тим частіше, чим нижче рівень сироваткового цинку в жінки [173, 174, 175].

За даними Легонькової Т.І., дефіцит цинку у вагітних розвивається вже до 35-го дня вагітності. Основними причинами його розвитку у вагітної жінки є: бідна на білок дієта; вегетаріанство; вживання продуктів, багатих фітатами і фосфатами, харчовими волокнами; рецидивуючі інфекційні хвороби в анамнезі; наявність хронічної патології печінки, кишківника, підшлункової залози; часті стреси в повсякденному житті; прийом великих доз заліза з метою лікування анемії; повторні (більше трьох разів) вагітності та пологи [174].

Сумарна потреба в цинку за період вагітності складає 375 мг, добова потреба для вагітних – 20 мг, в період лактації – біля 25 мг [175].

Таким чином, дефіцит цинку у вагітної призводить до численних несприятливих станів, що знижує адаптаційні можливості дитини, збільшує неонатальну захворюваність та смертність. З іншого боку, дефіцит цинку в матері сприяє розвитку дефіцитного стану в плода із наступними порушеннями формування та функціонування основних фізіологічних систем організму.

Як свідчать аналітичні дослідження, цинк інгібує процеси реплікації вірусів шляхом блокади поліпептидного розщеплення. Застосування цього

мікроелементу в будь-якій фазі вірусної реплікації може запобігти формуванню нового вірусу [176].

Багаторічні дослідження та клінічні спостереження дають можливість стверджувати, що цинк являється інгібітором вірусної продукції і блокатором протейнового розщеплення прекурсорів ряду вірусів. Цей мікроелемент, вивільняючись із дегранульованих мастоцитів, стимулює Т-ефектори, прискорює процес лімфобласної трансформації, стимулює вироблення інтерферону [177]. Останнє започаткувало активне вивчення цинку та його вплив на перебіг ВІЛ-інфекції.

Характерно, що у людей уражених ВІЛ, майже завжди спостерігається дефіцит цинку, що суттєво погіршує стан імунної системи [178].

Від забезпеченості організму цинком залежить становлення імунітету, і при його дефіциті має місце атрофія тиміко-лімфатичної системи. Цинк збільшує рівень секреторних антитіл та напруженість клітинного імунітету [178, 179].

Згідно зі спостереженнями багатьох авторів, цинк необхідний для проліферації та функціонування імуніцитів у зв'язку з його участю в процесах реплікації ДНК, транскрипції РНК, поділу та активації клітини. Дефіцит цинку приводить до порушення функціонування як неспецифічних, так і специфічних механізмів захисту макроорганізму [180]. Зниження вмісту цинку в організмі супроводжується порушенням хемотаксису поліморфноядерних лімфоцитів, натуральних кілерів, зниження процесів фагоцитозу, активності механізмів продукції калпротектину [179]. Цинк відіграє важливу роль в підтримці балансу між клітинним і гуморальним імунітетом [181]. Доведено, що *in vitro* низька концентрація цинку індукує розвиток апоптозу CD4⁺/CD8⁺-тимоцитів, а високі концентрації цинку блокують апоптоз [182], запобігаючи активації ендонуклеази, що приймає участь у фрагментації ДНК [183].

Усвідомлення того, що дефіцит цинку призводить до інгібіції Th1-відповіді імунної системи, сформувалося після численних експериментів, під

час яких було вивлено зниження продукції інтерферону γ , TNF- α , IL-2, при збереженні синтезу IL-4, IL-6, та IL-10 мононуклеальними клітинами [178, 184, 185].

Відповідно до наведених в літературі даних, при дефіциті цинку в антенатальному періоді пригнічується транспорт материнських антитіл через плаценту, відбуваються зміни у клітинному імунітеті, порушуються співвідношення $CD4^+/CD8^+$, порушується структура і метаболізм лімфоцитів, зменшується фагоцитарна активність, відбувається недорозвиток тимусу плоду, ослаблюється бар'єрна функція епітелію його респіраторного тракту [179].

З'ясовано, що в дітей з дефіцитом мікроелемента після народження виявляється гіпогаммаглобулінемія, порушується робота гуморальної ланки імунітету, порушується контроль за вивільненням гістаміну базофілами і мастоцитами. При важкому дефіциті цинку може спостерігатися зменшення лімфоїдної тканини, що проявляється атрофією тимусу, мигдаликів, лімфатичних вузлів, селезінки [178, 186, 187].

У новонароджених із дефіцитом цинку, окрім сказаного вище, спостерігається знижений синтез IL-1, IL-6, експресія головного комплексу гістосумісності на макрофагах, порушується трансформація тимуліну в його активну форму, знижується кількість тимоцитів у виличковій залозі [179, 188]. Відновлення концентрації цинку сприяє відновленню імунітету, зниження частоти респіраторних та кишкових інфекційних захворювань у дітей [189, 190].

Було встановлено кореляцію між концентрацією мікроелементу та деякими показниками імунного захисту організму. Так, у дітей після проведення корекцій дефіциту цинку спостерігається збільшення наявності $CD4^+$, $CD3^+$ клітин у периферійній крові та збільшення їх функціональної активності [172, 181].

Зміни вмісту мікроелементів також впливають на флуктуацію активності продукції гормонів, регулюючих процеси проліферації та диференціювання

імунних клітин. Так, доведено, що дефіцит цинку супроводжується постійною гіперкортикостеронемією, що веде до зниження продукції тимуліну [191], розвитку лімфопенії та поступової атрофії тимусу [186, 192].

Типово, що оскільки цинк входить в склад системи антиоксидантного захисту організму, то його дефіцит несприятливо впливає на морфофункціональний стан усіх органів та систем [164, 172, 193, 194].

Недостатність цинку в дітей може бути пов'язана з гострими респіраторними захворюваннями, проносами [187, 195, 196, 197, 198], однак не вдається з'ясувати про причинно-наслідкові зв'язки між ними. Проте смертність дітей від пневмонії в результаті застосування препаратів цинку достовірно знижується на 75% [199], а середня тривалість гострої діареї у дітей суттєво зменшується [200, 201, 202].

Недостатність цинку може проявлятися анорексією у дітей раннього віку, важким протіканням ентеропатичного акродерматиту [203, 204, 205], може бути додатковою причиною дисфункції кишечника при мальабсорбції [206]. Діти з целіакією та атрофічним гастритом мали знижені рівні цинку в крові [207, 208, 209, 210, 211].

Знижений рівень цинку в крові відмічається і при муковісцидозі, одночасно спостерігається надмірне його виведення з сечею. При туберкульозі також відмічається низький рівень цинку, що може бути пов'язано з порушенням адсорбції цинку із шлунково-кишкового тракту, перерозподілом із крові в тканини під дією різних субстанцій, продуктованих лейкоцитами, утилізацією цинку мікобактеріями, накопиченням цинку в областях казеозного некрозу, екскрецією цинку з легеневою мокротою. Дискутується, що низький рівень цинку в плазмі крові може бути навіть діагностичним критерієм активності туберкульозу [212].

В останні роки приводяться дані про участь цинку в процесі кісткоутворення. Ця участь виявляється тим, що цинк входить в склад кісткової лужної фосфатази, що являється ферментом кісткового моделювання. Крім того, він сприяє процесам синтезу колагену 1 типу,

важливої структурної одиниці органічного матриксу кістки. Показово, що у дітей з більш високим зростом рівень цинку в крові вище, ніж у їх однолітків, що, можливо, пов'язано із збільшенням рівня інсуліноподібного фактора росту-1 [164, 187, 213].

Доведена унікальна роль цинку для розвитку і функціонування центральної нервової системи, формування пам'яті, просторового мислення [214]. Вважається, що в умовах дефіциту цинку змінюється ядерно-цитоплазматичне співвідношення клітин мозку, затримується розвиток мозку, структурне дозрівання мозочку. Дефіцит цинку найбільш небезпечний в критичні періоди розвитку мозку (антенатальний етап, вік від народження до трьох років) [187, 213, 214, 215].

Низький рівень цинку в крові виявлений у дітей з хворобою Дауна [182], дитячим церебральним паралічем, але застосування в лікуванні тільки препаратів цинку не давало позитивного результату. У дітей з ентеробіозом концентрація цинку в сироватці крові достовірно нижчі, ніж у здорових [198]. Ураження печінки у дітей теж супроводжується гіперцинкурією, і дефіцит цинку що формується, у важких випадках проявляється затримкою росту, гіпогонадізмом, порушенням апетиту, смаку, бульозним дерматитом, алопецією, втратою маси тіла. Причому, чим глибший дефіцит цинку в крові, тим більше виражена гіпотрофія [164, 202, 216].

Таким чином, недостатність цинку є доволі поширеним станом, діагностика якого ґрунтується на клінічних даних, які слід підтверджувати лабораторними дослідженнями, і, оскільки нормальний баланс цинку в організмі є досить важливим, то слід попереджувати дефіцит цинку у дорослих і дітей.

Добова потреба в цинку складає для новонароджених – 3-4 мг, 1-6 років – 5-10 мг [172, 198, 217]. При підозрі на дефіцит цинку слід провести корекцію. Вміст цинку на упаковці вітчизняних харчових сумішей вказується і є достатнім для забезпечення добової потреби малюка. Збагачення молочних сумішей цинком не завжди попереджає клініку його недостатності [164].

Рекомендований мінімальний рівень цинку в дитячих харчових сумішах 3,5мг/л[218].

Проведені Давидовою І.В. дослідження показали, що у дітей, які знаходилися на грудному вигодовуванні, вміст цинку в крові був вище, ніж у дітей при штучному вигодовуванні. Біодоступність мікроелементів із коров'ячого молока чи соєвих сумішей (хоча в коров'ячому молоці цинку більше) гірша, ніж із жіночого молока. Казеїнова фракція коров'ячого молока містить 84% цинку, а жіночого – 8% від загального вмісту цинку в молоці, тому засвоюваність цинку із коров'ячого молока менша. В цільному комерційному молоці вміст цинку дорівнював 4,25-5,85 мг/л, а в материнському молоці на 5-й день лактації 8,3-16,3 мг/л [219, 220], за іншими даними, від 3-4 до 15 мг/л, що, звичайно, залежить від дієти матері та стану її здоров'я. У дітей, яких вигодовували жіночим молоком, цільним коров'ячим молоком чи молочними сумішами на основі коров'ячого молока, рівень цинку в плазмі крові збільшувався в більшій степені у тих, хто отримував грудне молоко [221, 222, 217].

Для профілактики розвитку дефіциту цинку вагітним рекомендується включати в раціон продукти, багаті цинком [164]. Сюди відносять м'ясо птиці, свинину, рибу, зернові, моркву, горіхи, горох [177, 198].

Лікування дефіциту цинку – комплексне. Це, насамперед, лікування основного захворювання [164]. Важливо, щоб малюк отримував достатню кількість тваринних білків (якщо немає обмежень по основному захворюванню). Пацієнтам з дефіцитом цинку призначають лікування 1% сульфатом цинку, під контролем сироваткового цинку. Діти добре переносять цей препарат, побічних явищ немає. В останні роки з'являються дані про ефективність пренатальної профілактики дефіциту цинку у малюків, коли монопрепарат приймається курсом підчас вагітності. Всмоктування цинку гальмують молочні продукти, тетрацикліни, рослинні волокна, залізо [223, 224].

Наведені вище дані вказують на те, що подальше вивчення впливу цинку на макроорганізм може відкрити нові можливості збереження здоров'я населення.

Таким чином, вивчення шляхів удосконалення профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ має важливе наукове та практичне значення. Дослідження цієї теми проводилися і в Україні [225], однак чимало аспектів ведення ВІЛ-інфікованих вагітних та дітей вимагають подальших наукових досліджень, особливо щодо визначення їх прихильності до ВААРТ. Аналіз літературних джерел наочно демонструє відмінності у поглядах на «срязкову» антиретровірусну профілактику та можливість застосовування у АРВ-терапії ряду мікроелементів. Зацікавленість у світі проблемами ВІЛ-інфекції, зокрема її вертикальною трансмісією – величезна. Проте, багато рекомендацій ВООЗ непридатні для застосування в Україні, через цілий ряд чинників. Пропозиції і постанови, що розроблені вітчизняними вченими, базуються на даних, отриманих з південних областей України, де, згідно статистики, свої особливості та чинники перебігу захворювання. А це, в свою чергу, суперечить принципам лікування та профілактики ВІЛ в окремій популяції, в тому числі у західному регіоні, що й слугувало підґрунтям виконання даного наукового дослідження.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна методологія для перевірки наукової гіпотези.

Гіпотеза полягала у тому, що ефективність протоколів профілактики вертикальної передачі ВІЛ залежить від того, як їх дотримуються, а концентрація цинку в крові може корелювати з рівнем трансмісії та клініко-лабораторними проявами ВІЛ-інфекції, і це може бути використано для профілактики інфікування. Враховуючи часові параметри, частина наших досліджень за своїм характером була проспективною, а частина – одномоментною, з використанням методу зрізів. За співвідношенням часу збирання інформації та формування вибірок дослідження були:

- ретроспективними когортними у вивченні ефективності першого протоколу попередження передачі ВІЛ від матері до дитини та проспективним когортним у вивченні наступних трьох клінічних протоколів, регламентованими МОЗ України. (Дисертант спостерігав за ними, спільно з працівниками обласного центру профілактики та боротьби зі СНІДом); кількість – 319 дітей.

- проспективним (в режимі real life study) у дослідженні стану захворюваності дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками (когортне, групи порівняння); кількість – 319 дітей.

- проспективним нерандомізованим відкритим у вивченні ефективності суміші, з більш високим вмістом цинку, (порівняно з іншими сумішами), на зниження рівня захворюваності та показники імунітету в дітей; кількість – 319 дітей.

– одномоментне когортне дослідження, для виявлення чинників, що знижують ефективність запобігання передачі ВІЛ, (проведено анкетування 112 матерів).

2.2. Розподіл досліджуваних жінок та їх дітей на групи. Етапи збору даних.

На першому етапі дослідження ,ретроспективно, на основі 319 обмінних карт (ФПОД №113/о), проаналізовано динаміку виявлення нових випадків народження ВІЛ-інфікованими жінками дітей у 2001-2009 роках, вивчено стан здоров'я вагітних, особливості перебігу їх вагітностей та пологів.

Ефективність різних схем профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини вивчали та оцінювали паралельно з двох аспектів. При першому – вивчали ефективність кожного із чотирьох затверджених та послідовно впроваджених МОЗ України протоколів ППМД та збільшення ризику інфікування ВІЛ при його порушенні. При другому підході – вивчали ефективність профілактики у залежності від конкретних препаратів та термінів їх застосування у парах ВІЛ-інфіковані матір-дитина.

Для оцінки і порівнювання даних перинатальної трансмісії ВІЛ у когорті 319 дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками на території Львівської області, вони були поділені на чотири групи. Кожна із груп – це діти, якими були вагітні ВІЛ-інфіковані матері на час дії одного із чотирьох затверджених МОЗ України протоколів профілактики вертикальної передачі ВІЛ (схема 2.1.). Паралельно проводився аналіз коректності та чіткості дотримання діючих протоколів та вивчалися причини їх порушень, яких виявилось 68 випадків. Для виявлення причин та аналізу цих епізодів порушень чіткості ведення ВІЛ-інфікованої вагітної, було використано індивідуальні карти цих ВІЛ-інфікованих вагітних жінок, витяги з історії розвитку дітей, та додатково опитано працівників ЛОЦ СНІДу методом інтерв'ю.

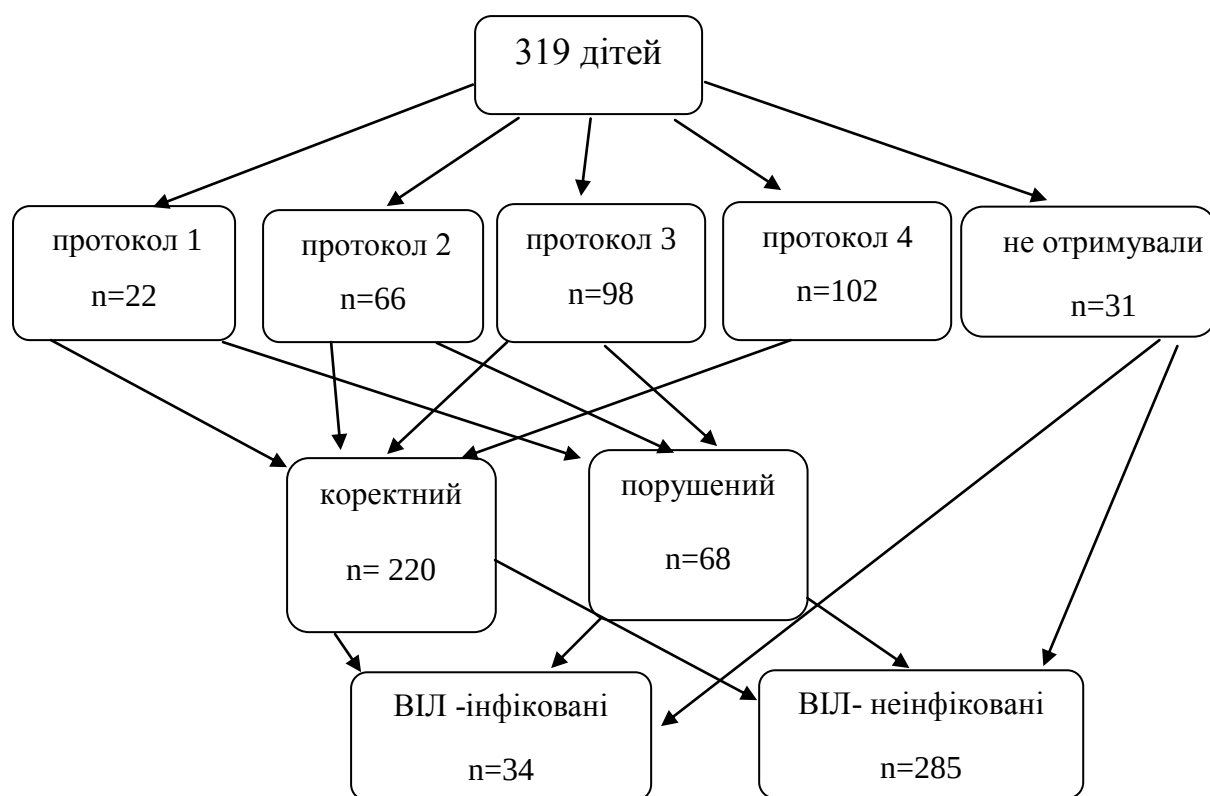


Схема 2.1. Вивчення ефективності протоколів з урахуванням коректності їх застосування

Коректним вважалося таке застосування протоколу ППМД, яке строго відбувалося згідно затвердженого МОЗ України наказу. Порушеним вважався протокол, при застосуванні якого використовувалися не рекомендовані протоколом антиретровірусні препарати, не було дотриманно їх дози, кратності чи тривалості прийому, або мати вигодовувала свою дитину грудним молоком. В подальшому, протягом півтора року, велося спостереження за цими дітьми, вивчався їх розвиток та захворюваність, досліджувався ВІЛ-статус. У даному фрагменті роботи діти були поділені на основну групу (ВІЛ-інфіковані, n=34) та групу порівняння (ВІЛ-неінфіковані діти, народжені ВІЛ-інфікованими матерями, n=285). Дані фізичного розвитку порівнювалися з референс-стандартами фізичного розвитку новонароджених дітей міста Львова та Львівської області.

Наступним етапом роботи було вивчення факторів, що можуть знижувати прихильність до терапії і, тим самим, ефективність ППМД ВІЛ та АРВ-терапії, з метою визначення найважливіших із них, та подальшою їх ліквідацією. Відтак, виходячи з того, що у році, коли проводилося дослідження, ВІЛ-інфікованих матерів було 319, то випадковим чином було відібрано 150 ВІЛ-інфікованих жінок, які отримали анкету з питаннями та варіантами відповідей (див. додаток). Одержані відповіді були оброблені та проаналізовані

Третім етапом було вивчення проблеми дефіциту цинку у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями. Основною групою були 32 дитини віком від 3 до 6 місяців, матері яких коректно отримали ППМД, але діти вживали суміші з невисоким вмістом цинку, порівняно з іншими виробниками. Контрольна група – 30 дітей такого ж віку, яких народили ВІЛ-неінфіковані матері (схема 2.2). Вміст цинку визначили у венозній крові і отримані дані по групах були порівняні.

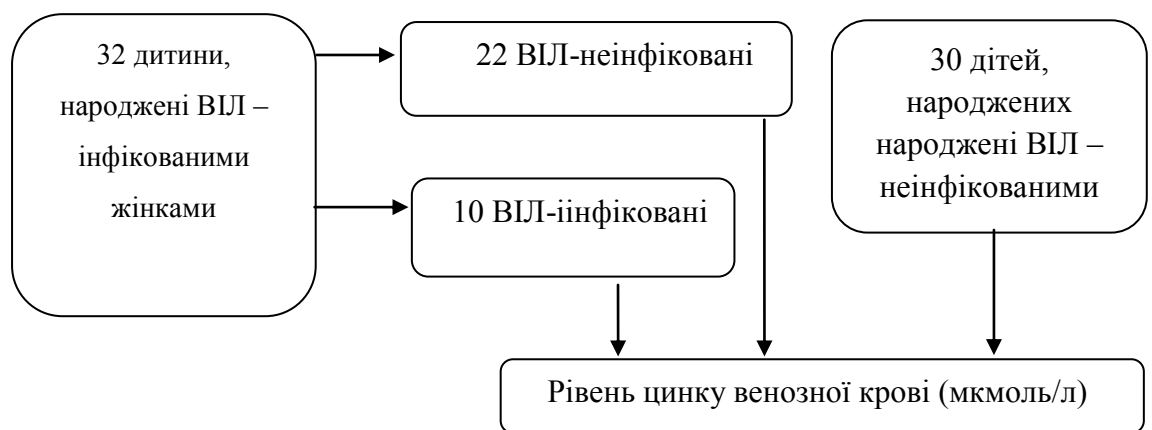


Схема 2.2 Дослідження концентрації цинку в плазмі крові дітей.

Визначали концентрацію цинку в плазмі крові ВІЛ-інфікованих вагітних. Для них контрольною групою були 30 здорових вагітних, а забір венозної крові проводився в останній триместр вагітності. Також вивчався ймовірний вплив концентрації цинку на ряд показників імунного захисту ВІЛ-інфікованих дітей, їх розвиток та захворюваність. Для вирішення цієї задачі обстежено 31 дитину, народжену від ВІЛ-інфікованих матерів у пологових

будинках Львова й області. В подальшому цю групу розділили на дві підгрупи: ВІЛ-інфіковані діти, та ВІЛ-неінфіковані діти, народжені від ВІЛ-інфікованих жінок. Рівень цинку визначали у пуповинній та венозній крові дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, кожні 6 місяців, до досягнення ними віку вісімнадцять місяців. Контрольну групу для цієї когорти склали 30 дітей відповідного віку, що приходили на плановий огляд у міську дитячу лікарню, у яких на час обстеження не було виявлено ніякої соматичної патології, а матері не були ВІЛ-інфікованими.

Також вивчалася ефективність застосування молочних сумішей з вищим, ніж в інших виробників, вмістом цинку, на рівень цього мінералу в периферійній крові дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерям. Для цього 30 дітям, що мали перинатальний контакт із ВІЛ, після попереднього визначення рівня цинку в пуповинній крові, призначали суміш із вищим вмістом цинку, порівняно з іншими молочними сумішами, представленими на ринку України. Контрольну групу для них склали 30 дітей, народжених у Львівському обласному клінічному перинатальному центрі, у яких на час обстеження не було виявлено ніякої соматичної патології, а матері не були ВІЛ-інфікованими і в силу певних причин (гіпогалактія, хвороби матері) ці діти вигодовувалися тотожними молочними сумішами (схема 2.3). Результати методів параклінічного обстеження вивчалися проспективно. Показники рівня цинку вивчалися кожні 4-5 місяців, до досягнення дітьми річного віку.

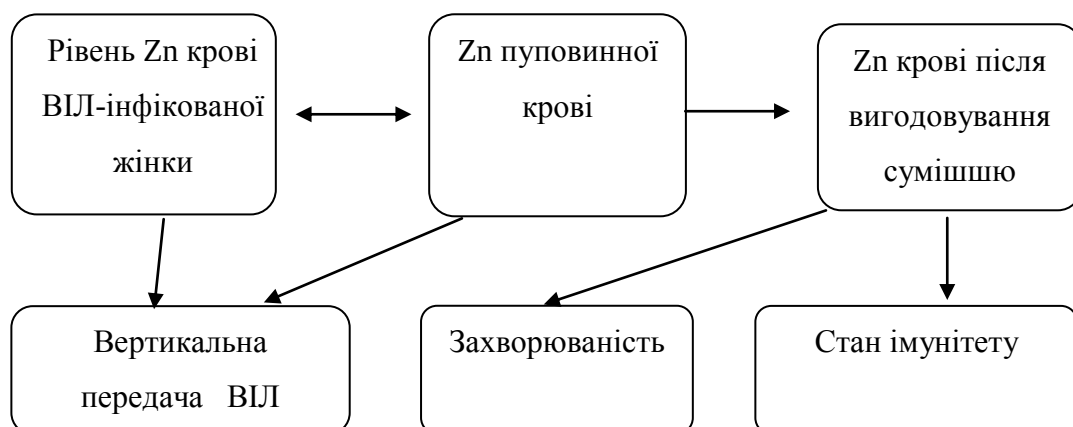


Схема 2.3. Етапність дослідження концентрації цинку та його вплив на стан здоров'я дитини

Усі дослідження проводилися відповідно до інформованих згод. Клінічні та параклінічні обстеження ВІЛ-інфікованих пацієнтів було схвалено комісією з проблем біоетики при ЛНМУ.

2.3. Використані матеріали і методи досліджень та лікування

Критеріями, за якими жінок та дітей відносили до ВІЛ-інфікованих, були виявлення антитіл до ВІЛ імуноферментним аналізом у двох незалежних дослідженнях з подальшим методом молекулярної гібридизації (позитивний результат полімеразної ланцюгової реакції – ПЛР), що виявляє вірусну РНК, чи отримана культура ВІЛ.

Критеріями для встановлення діагнозу СНІД у ВІЛ-інфікованих дітей були: зниження кривої залежності маси тіла від віку з перетинанням двох перцентилей з кроком 25%, хронічна діарея (дворазові та більше розріджені випорожнення) протягом 30 днів і більше, підвищена температура тіла постійно чи інтермітуючого характеру протягом 30 днів і більше, ураження центральної нервової системи, поява опортуністичних інфекцій та рівень CD4⁺-лімфоцитів у периферійній крові – менше 500 клітин/мкл[76].

Опрацьовано 475 документів, що велися у Центрі боротьби та профілактики СНІДу, документація із львівських пологових будинків та стаціонарних дитячих відділень лікарень (облікові статистичні форми № 003/о, № 096/о, №111/о, №112/о). Завдяки їй отримані дані про схеми антиретровірусної профілактики та захворюваність дітей. Дані про фізичний розвиток було отримано шляхом об'єктивних клінічних оглядів дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями.

Вивчався стан здоров'я 315 вагітних: їх вік, наявність шкідливих звичок (алкоголізм, наркоманія, тютюнопаління), а також з'ясовувався метод виявлення у них антитіл до ВІЛ методом ІФА, ПЛР чи експрес-методом у

пологах. Враховувались терміни початку антиретровірусної терапії у матерів та препарати, якими вона проводилась. ВІЛ-інфікована вагітна жінка могла застосовувати один з чотирьох протоколів профілактики вертикальної передачі ВІЛ.

Протокол 1, згідно якого вагітним ВІЛ-інфікованим жінкам з метою зниження ризику інфікування плода призначався один з нуклеозидних інгібіторів зворотної транскриптази з 36 тижня вагітності до пологів, та під час пологів. Дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями, з перших 8-12 годин після народження призначали азидотимідин (AZT) в сиропі, протягом одного тижня життя.

У протоколі 2 було рекомендовано, щоб під час вагітності профілактичної антиретровірусної терапії матері не отримували. Лише з початком пологів їм призначали одноразово 200 мг невірапіну, а новонародженим – на 48-72 годинах життя одноразово сироп невірапіну 2 мг/кг ваги.

Протокол 3 такий, згідно якого для вагітних, що звернулися до 28 тижнів вагітності:

- починаючи з 28 тижнів AZT у дозі 300 мг 2 рази на день перорально до початку пологів;
- у пологах – AZT перорально по 300 мг кожні 3 години до розродження; Матері після пологів препарат відміняють.
- дитині – AZT усередину у вигляді сиропу у дозі 4 мг/кг маси тіла кожні 12 годин протягом 7 днів.

Для вагітних, що звернулися після 28 тижнів вагітності до початку пологової діяльності:

- ZDV у дозі 300 мг 2 рази на день перорально до початку пологів;
- у пологах – ZDV перорально по 300мг двічі на день разом із однією дозою 200 мг NVP на початку пологів. Матері після пологів препарат відміняють;

- дитині – ZDV усередину у вигляді сиропу у дозі 4 мг/кг маси тіла кожні 12 годин протягом 7 днів та одна доза вірамуноу 2мг/кг ваги протягом перших 72 годин життя.

Для роділь, яким не проводилась медикаментозна профілактика:

- NVP у дозі 200 мг одноразово з початком пологової діяльності;
- дитині – NVP перорально у вигляді сиропу в дозі 2мг/кг одноразово у віці 72 години після народження та сироп ретровіру 4мг\кг ваги кожні 12 годин протягом 4 тижнів.

Для породіль, пологи у яких відбулися поза лікарняним закладом:

- матері профілактика не призначається;
- дитині - NVP перорально у вигляді сиропу в дозі 2мг/кг одноразово у віці 72 години після народження та сироп ретровіру 4мг/кг ваги кожні 12 годин протягом 4 тижнів.

Протокол 4, згідно якого ВІЛ-інфіковані вагітні, які не потребують ВААРТ за станом здоров'я ($CD4+ > 350$ клітин/мкл) із невідомим вірусним навантаженням або навантаженням більше 10000 копій/мл повинні були приймати три антиретровірусні препарати: AZT, ЗТС, LVP/г двічі на день (одразу ж після отримання незадовільних результатів аналізів з лабораторії). Під час пологів вказана схема продовжувалася, а після пологів – припинялася. А її новонароджена дитина отримувала сироп AZT протягом перших 7 днів життя. Якщо у матері вірусне навантаження ≤ 10000 копій/мл, то вона отримувала із 24-26 тижня двічі на день зидовудін, під час пологів – зидовудін кожні три години, ЗТС кожні три години та невірапін одноразово. Новонароджений отримував сироп зидовудин протягом 7 днів, ЗТС двічі на день та невірапін у перші 48-72 години. Якщо мати отримувала ВААРТ перед вагітністю – схему продовжували, якщо вона не містила іфавіренець, в іншому випадку його заміняли невірапіном.

Збір інформації про новонародженого включав аналіз даних про його матір (стан її здоров'я), перебіг вагітності та пологів, шляхи запобігання перинатальної передачі ВІЛ. При першому обстеженні новонародженої

дитини одразу ж аналізувався стан її здоров'я на основі результатів огляду по всіх системах та органах, з'ясовувалась наявність ознак ЗВУР, вивчалися дані про її вигодовування. Антропометричні показники (зріст та маса тіла) у дітей вимірювали щоквартально. Ці показники оцінювали за референс-стандартами основних антропометричних показників немовлят Львівщини, а саме центильними таблицями та картами залежності маси тіла від віку [226]. Маса тіла вимірювали за допомогою медичної електронної ваги VAAKA (Фінляндія). Довжину тіла визначали на горизонтальному ростомірі (стадіометрі).

Критеріями ЗВУР новонароджених була морфофункціональна незрілість та **відставання** від гестаційного віку на 2 і більше тижнів, а також параметри зросту та маси нижче 10-ї перцентилі відповідно до визначеного терміну вагітності[227]. Гестаційний вік розраховувався від першого дня останньої менструації та за даними ультразвукової фетометрії[228]. Якщо дані відрізнялися – тоді брали середні величини між віком. Критерії щодо гестаційного віку були наступні: новонароджений, що мав масу тіла вище 90 перцентиля вважався великим для свого гестаційного віку, в межах 50 перцентиля – відповідним і менше 10 перцентиля – малим[227]. В подальшому стан здоров'я дітей з перинатальним контактом ВІЛ досліджувався щоквартально, шляхом огляду та виявлення в них проявів певних захворювань, до півторарічного віку. Клінічне спостереження за дітьми включало оцінку неврологічного і соматичного стану, реєстрацію синдромів дизадаптації, які проводив дисертант. Заключення про наявність у немовлят синдрому дихальних розладів встановлювалися на підставі загальновизнаних рентгенологічних змін (дифузних вогнищ зниження прозорості, дифузної сітчатості легеневого малюнка, феномену «матового скла»), клінічної картини та відсутності сурфактанту в назофарінгеальній рідині, що визначалося методом «пінного тесту» в модифікації Малкової. Заклучення про наявність у немовлят неонатальної жовтяниці – з допомогою модифікованої шкали Крамера, геморагічного синдрому – на підставі

виявлених шкірних геморагій, кефалогематом, змінами кількості тромбоцитів [227].

Визначення концентрації цинку в крові проводилося методом атомно-абсорбційної спектрофотометрії на апараті CF MRF-4 (Словаччина). Для цього кров з вени ліктьового згину в об'ємі 3 мл протягом години була доставлена в лабораторію, згідно правил забору, зберігання та доставки біоматеріалу для лабораторних досліджень [231]. Принцип методу полягає в здатності цинку в ацетиленовому полум'ї високої температури випромінювати світло з певною довжиною хвилі, інтенсивність якого прямо пропорційна концентрації іонів в розчині, що досліджується. Цей розчин (в нашому випадку кров та соляна кислота у співвідношенні 2:1), вводять у полум'я пальника за допомогою спеціального розпилювача. Випромінювання цинку, що виникає в полум'ї, відділяється через світлофільтр від випромінювань інших мікроелементів. Після цього воно потрапляє в монохроматор, а потім у детектор, де відбувається вимірювання енергії світла, що було поглинуто апаратом. Світлопоглинання залежить від кількості наявних в полум'ї вільних атомів цинку. Розрахунок ведеться по калібрувальному графіку, що будується на підставі даних стандартних розчинів [232].

Дітям, що мали перинатальний контакт з ВІЛ, після попереднього визначення рівня цинку в пуповинній крові призначали суміші, що містили цинку більше, у порівнянні з іншими виробниками. При цьому враховували той фактор, що концентрація цинку в суміші повинна була бути в межах допустимих стандартів. Протягом півроку діти у віці до 6 місяців вигодовувалися сумішшю «NAN-1», з вмістом цинку 3,9 мг/100г порошку, діти з віку 6 міс. – сумішшю «Nestogen-2», вміст цинку 8,5мг/100г порошку. Після вказаного терміну проводився повторний забір крові для визначення рівня цинку. Контрольну групу для цих дітей склали 20 дітей, народжених ВІЛ-неінфікованими матерями і які вигодовувалися тотожними сумішами.

Нормальний рівень цинку в плазмі крові дітей вважався в межах 1,6-8 мкмоль/л, дефіцит цинку легкого ступеня тяжкості – 1,59-1,3; середнього ступеня тяжкості – 1,29-1,0; тяжкий дефіцит цинку – менше 1,0 мкмоль/л (Хашке Ф.,1999).

Відсотковий вміст $CD3^+$ -Т-лімфоцитів, $CD4^+$ -Т-лімфоцитів, $CD8^+$ -Т-лімфоцитів та $CD45^+$ -Т-лімфоцитів виявляли методом проточної цитофлюориметрії. Суть метода базується на оцінці рівня світлової дисперсії лазерного променя, що проходить через клітини у струмені зразка крові [233,234]. Цитофлюориметр FC 500 «Фирма Гален»(Росія) підключений до комп'ютера, на якому спеціальна програма ідентифікує популяцію Т-лімфоцитів та рахує їх кількість. Абсолютна кількість $CD4^+$ -Т-лімфоцитів перераховувалася на основі загальної кількості лімфоцитів та лейкоцитарної формули. Індекс цитотоксичності – співвідношення $CD45^+/CD3^+CD8^+$, імунорегуляторний індекс – співвідношення $CD4^+/CD8^+$ [234].

За допомогою стандартної діагностичної системи DIAPROF, методом ІФА, у сироватці крові дитини виявляли присутність антитіл до антигенів ВІЛ. Цей метод базується на створенні імунного комплексу твердофазного ВІЛ-антигену та ВІЛ-антитіл, що можуть міститися у досліджуваній сироватці крові. Імунні комплекси забарвлюють пластину тест-системи у рожеве забарвлення. При отриманні позитивного результату ІФА, цю ж сироватку належить обстежити повторно. При одержанні хоча б одного позитивного результату ту ж сироватку було обстежено методом імунного блоту (ІБ) чи двома додатковими тест-системами ІФА (при відсутності ІБ) [76].

За допомогою ІБ, що був виконаний на системах NEV LAV «Bio-Rad» (Франція), визначали антитіла до певних білків ВІЛ, після ряду специфічних реакцій, шляхом виявлення появи забарвлення на нітроцелюлозній смужці, з нанесеними специфічними антигенами вірусу. Тест вважався позитивний, коли виявляють антитіла хоча б до двох основних антигенів ВІЛ; сумнівний

результат – при виявленні антитіл до одного антигену ВІЛ. В такому разі ІБ повторювали через місяць, при наявності прогресуючої клініки у пацієнта.

За допомогою методики полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) у дитини кількісно визначали вірусну РНК. Для цього у дитини натще з ліктьової вени одноразовою голкою забирали кров у одноразову пластикову пробірку з антикоагулянтном, яку з дотриманням усіх стандартів доставляли в лабораторію промислової токсикології Львівського національного медичного університету, де й проводили ПЛР спеціальними тест-системами «Біофарма-АмпліСенс-ПЛР-ВІЛМонітор» (Україна). Принцип тестування: виділення тотальної РНК з плазми крові спільно з внутрішнім контрольним зразком; проведення реакції ампліфікації зі зворотною транскрипцією з наступною гібридизаційно-ферментною детекцією продуктів ПЛР на планшетах, частина лунок яких специфічно виявляє внутрішній контрольний зразок.

Групування, аналіз та статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили згідно з визначенням середніх значень та стандартного відхилення.

Відповідно до статистичних гіпотез застосовувалися параметричні та непараметричні критерії.

Для визначення ефективності профілактики та її впливу на відсоток передачі ВІЛ від матері до дитини, використовувався коефіцієнт відносного ризику (RR) [235].

Для оцінки відносного ризику використовували визначення відношення шансів (OR), що дозволяло визначити ризик різних чинників на здоров'я досліджуваного контингенту, порівняно з іншими групами [236].

Для оцінки вірогідності різниці між групами параметричних показників (концентрація цинку, рівень $CD4^+$ -Т-лімфоцитів) використовували метод Ст'юдента t_d , непараметричні показники (захворюваність) обчислювалися та порівнювалися за методом Манна-Уїтні, визначення характеру зв'язку між певними параметрами проведено шляхом розрахунку коефіцієнта кореляції згідно методу Кендалла. З метою вивчення комплексного впливу групи

чинників на рівень передачі вірусу використано метод багатофакторіального аналізу, що був реалізований із застосуванням логістичної регресії. Для аналізу швидкості виникнення ознак СНІДу було застосовано вираховування оцінки функції по методу Каплан – Майєр. В усіх випадках різницю між показниками, що порівнювалися, визнавали вірогідною при $p < 0,05$ [235, 236].

Математичну обробку результатів проведено програмою математичної статистики StatPlus 2009 та MedCalc на персональному комп'ютері в операційному середовищі Windows Xp з використанням пакету Microsoft Office 2007 (Excel).

РОЗДІЛ 3

ДОСЛІДЖЕННЯ ЧАСТОТИ ВЕРТИКАЛЬНОЇ ПЕРЕДАЧІ ВІЛ У ЛЬВІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

3.1. Клінічна характеристика обстежених груп

Було проаналізовано дані народжуваності від ВІЛ-інфікованих жінок у Львівській області, в період з 1 січня 2000 року по 31 грудня 2009 року. За цей час на обліку в Львівському обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом перебувало 475 вагітних жінок. Їх вік коливався від 15 до 49 років. Дані про нові випадки ВІЛ-інфікування жінок серед популяції в Львівській області відображено на рисунку 3.1.

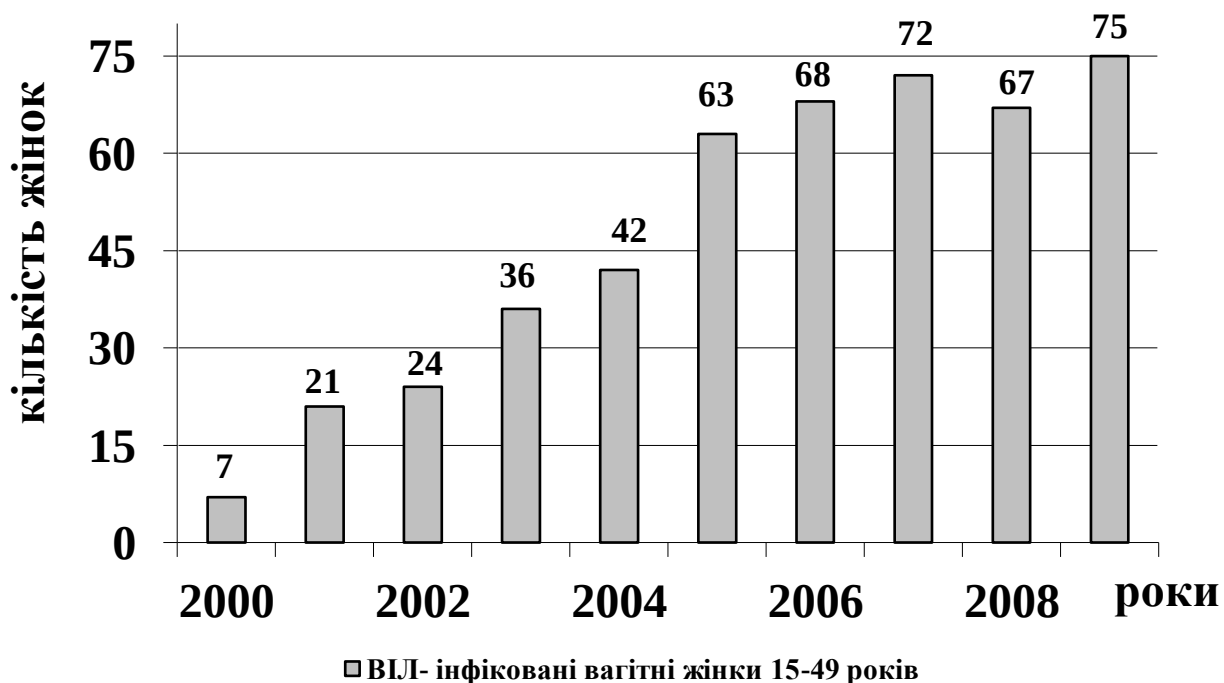


Рис. 3.1. Динаміка кількості нових вагітних ВІЛ-інфікованих жінок у Львівській області за період 2000-2009 р.р.

За отриманими даними, кількість ВІЛ-інфікованих вагітних у Львівській області щороку зростало (з 7 у 2000 році до 75 нових виявлених випадків інфікування у 2009 році).

За цей час від ВІЛ-інфікованих матерів народилося 319 дітей, з них чотири пари близнюків. Решта пологів закінчилися самовільним перериванням вагітності – 87 випадків, (що становило 18,16%) та медичним перериванням вагітності – 69 випадків, (що становило 14,40%). 4 ВІЛ –інфіковані вагітні переїхали в іншу область, (що становило 0,83%) і дані про них відсутні.

Народжуваність ВІЛ-інфікованих дітей у Львівській області за період 2000 - 2009 р.р. подана на рис.3.2.

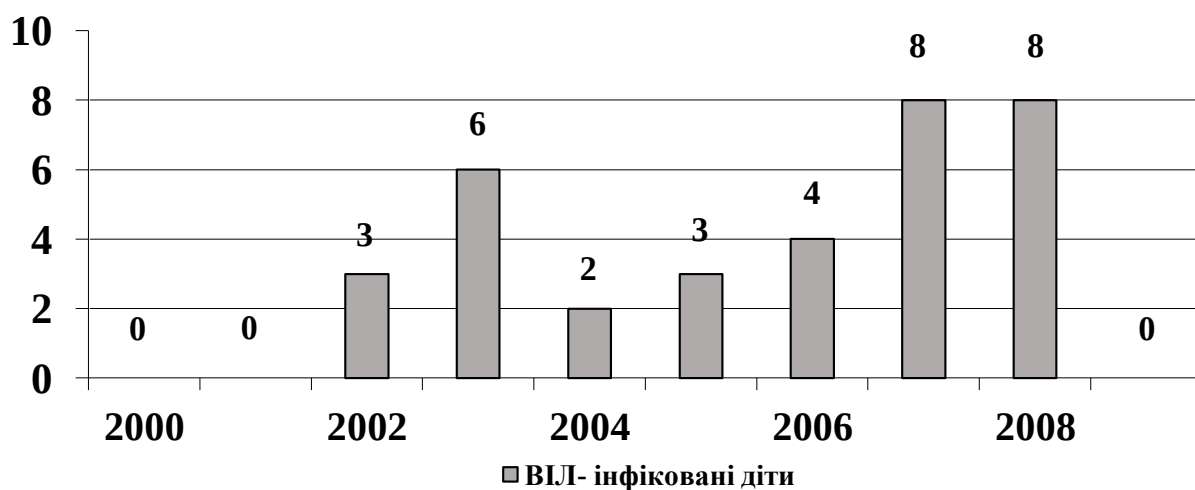


Рис. 3.2. Народжуваність ВІЛ-інфікованих дітей у Львівській області за період 2000 - 2009 р.р.

Розподіл матерів за віком представлений у таблиці 3..1.

Таблиця 3.1

Розподіл ВІЛ-інфікованих матерів, що народжували в пологових будинках Львівської області за віком

Кількість обстежених жінок	Вік, роки			
	до 20	21-25	26-30	понад 30
	67 (21,3%)	150 (47,6%)	69 (21,9%)	29 (9,2%)

Як видно з таблиці, більшість жінок молодого віку. Лише 29 (9,2%) з них мали більше 30 років.

Серед обстежених жінок першовагітних становило 223 (70,8%), повторно вагітних – 92 (29,2%); тих, що народжував вперше – 239 (75,8%), тих, що народжували повторно – 76 (24,2%).

Перебіг вагітності впливає на рівень вертикальної передачі ВІЛ[179]. Деякі ускладнення вагітності представлені в таблиці 3.2

Таблиця 3.2

Ускладнення вагітності у ВІЛ-інфікованих матерів, що народжували в пологових будинках Львівської області

Група обстежених жінок	Ускладнення вагітності				
	Прееклампсія	Загроза переривання вагітності	Фето- плацентарна недостатність	Анемія	Пієло- нефрит
315	95(30,2%)	57 (18%)	131 (41,58%)	148(47%)	35(11,1%)

Було з'ясовано, що вагітність у 92% жінок перебігала з ускладненнями: гестози спостерігалися у 95(30,2%) жінок, частота фетоплацентарної недостатності складала 131 (41,5%). Згідно наших даних, серед ВІЛ-інфікованих жінок до вагітності було поширене тютюнопаління – (n=137; 43,5%), вживання алкоголю – (n=39; 12,4%), наркоманія – (n=29; 9,2%). Варто зазначити, що під час вагітності суттєво знизилась (в порівнянні з тютюнопалінням та алкоголізмом) лише наркоманія, за рахунок відмови від перорального застосування психоактивних речовин вагітними жінками – 11 жінок (3,5%).

Несприятливий перебіг пологів теж може вплинути на частоту передачі ВІЛ [43]. Дані про ускладнення пологів та кратність застосування кесарського розтину подані у таблиці 3.3.

Таблиця 3.3

**Ускладнення пологів у ВІЛ-інфікованих матерів, що народжували в
пологових будинках Львівської області**

Група обстежених жінок	Без ускладнень	Ускладнення пологів				
		Слабкість пологової діяльності	Несвоєчасне відходження навколоплідних вод		Швидкі та стрімкі пологи	Всього
			передчасне	раннє		
315	131(41,6%)	49(15,55%)	23 (7,3%)	67(21,26%)	45 (14,28%)	184 (58,4%)

За отриманими даними, майже у третини жінок з ВІЛ пологи починалися із несвоєчасного відходження навколоплідних вод. При даній патології типовий розвиток висхідної інфекції. А при передчасному відходженні – суттєво вища ймовірність інфікування взагалі, і, очевидно, вищі шанси передачі ВІЛ[43]. Слабкість пологової діяльності спостерігалася у 15,55% (n=49), що призвело до збільшення тривлості пологів, а, отже, й підвищило ризик інфікування ВІЛ. В усіх жінок народились живі діти.

Враховуючи статистичні дані, у Львівській області, загалом, спостерігається позитивна динаміка народжуваності протягом восьми років нового тисячоліття (рис.3.3)

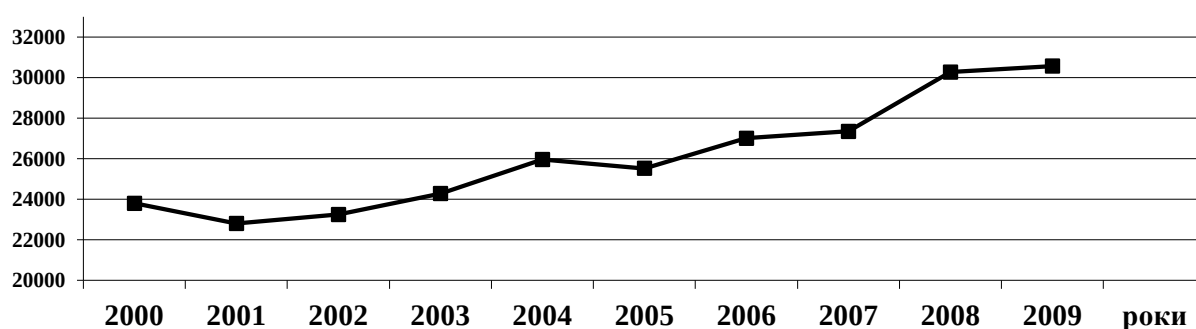


Рис. 3.3. Динаміка кількості народжених живими дітей у Львівській області за 2000-2009 роки.

Серед вагітних, взятих на облік з 2006 по 2009 роки 100% жінок принаймні один раз були обстежені на ВІЛ (табл. 3.4.)

Таблиця 3.4
Вагітні, обстежені на ВІЛ у 2006-2009 роках.

Рік	Загальна кількість вагітних на обліку	Вагітні, обстежені дворазово	Вагітні, обстежені одноразово	Вагітні, обстежені швидкими тестами	Вагітні з відомим ВІЛ-статусом	Не обстежені (%)
2000	23792	9011	13303	49	0	1429 (6)
2001	22801	18349	17720	59	0	570 (2,5)
2002	23241	22442	429	44	1	325 (0,14)
2003	24277	23735	403	30	3	106 (0,4)
2004	25953	25478	368	24	7	76 (0,3)

2005	25522	25159	327	12	9	45 (0,2)
2006	26998	26659	303	26	7	3 (0,011)
2007	27337	27085	213	29	8	2 (0,007)
2008	30260	29897	356	1	6	0
2009	30520	30258	236	12	14	0

Таким чином, ще з 2002 року утримується звична тенденція проводити тестування на ВІЛ понад 99% вагітних жінок у популяції.

Проте, вивчаючи статистичні дані за 2000-2009 роки, можна сказати, що більшість ВІЛ-інфікованих жінок звернулися на облік в терміні з 12 по 26 тиждень та після 26 тижня вагітності (рис. 3.4)

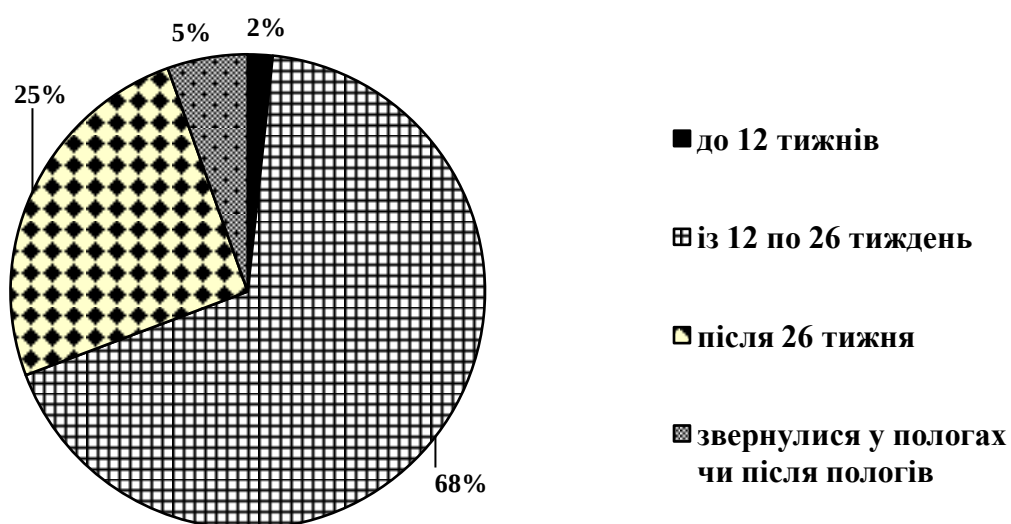


Рис. 3.4. Співвідношення (у %) ВІЛ-інфікованих жінок, по часу взяття на облік в періоді з 2000 по 2009 роки.

3.2 Аналіз ефективності впливу антиретровірусної профілактики на розвиток ВІЛ-статусу в дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками.

Ведення вагітних ВІЛ-інфікованих матерів в Україні змінюється радикальним чином, чому сприяють успіхи перинатальної профілактики передачі ВІЛ в країнах Європи та Північної Америки: переймаються найбільш ефективні протоколи лікування.

Нами проаналізовано коректність застосування та ефективність протоколів профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини (ППМД), застосованих на теренах Львівської області.

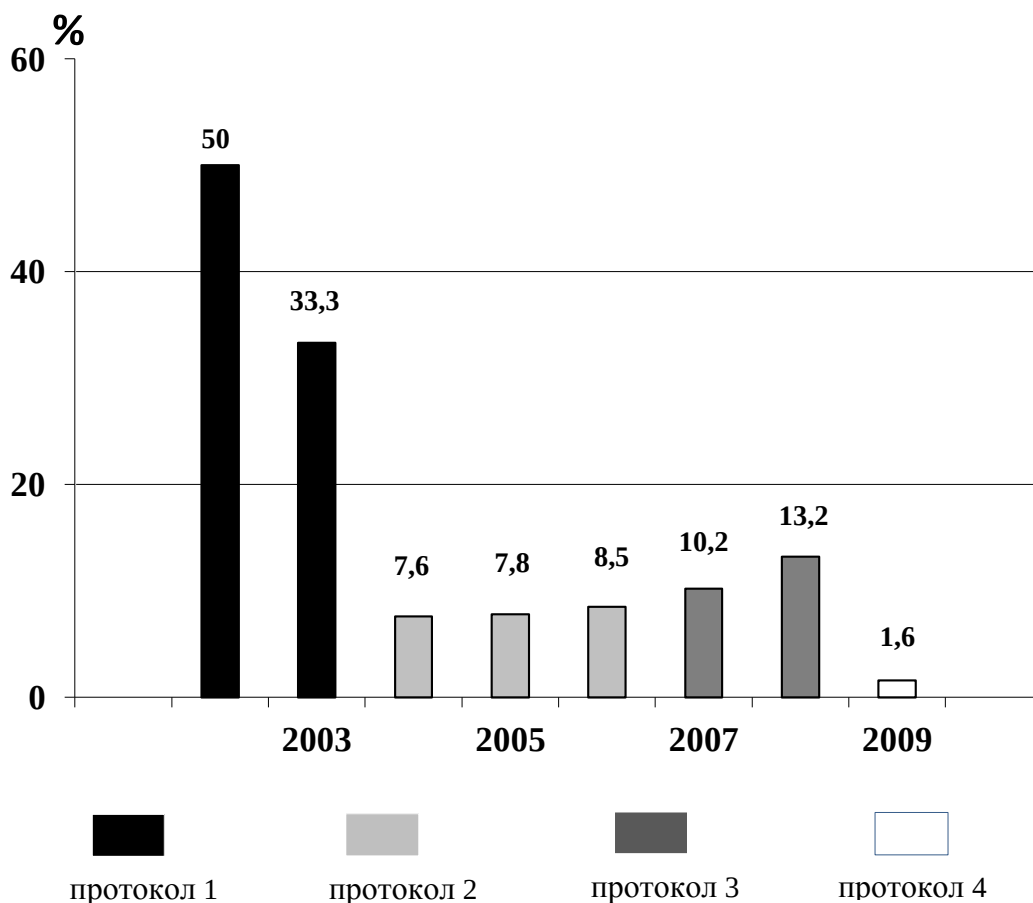


Рис. 3.5. Вертикальна передача ВІЛ від матері до дитини у Львівській області по роках, з урахуванням терміну дії різних протоколів ППМД.

Трансмісія ВІЛ від матері до дитини знизилася з 50% у 2002 році до 1,6% у 2009 році (рис. 3.5.). Високі показники вертикальної трансмісії у 2002-2003 роках можна пояснити малою кількістю ВІЛ-інфікованих вагітних (статистично малі величини) та ще не досконалою системою надання їм кваліфікованої підтримки й допомоги згідно діючих наказів та протоколів ППМД. Незначний підйом відсотку передачі ВІЛ, що спостерігався по області у 2006 – 2008 роках, можна пояснити вступанням у дію третього

протоколу ППМД, що був алгоритмічно дещо складніший за попередній та вимагав додаткових матеріалів та засобів.

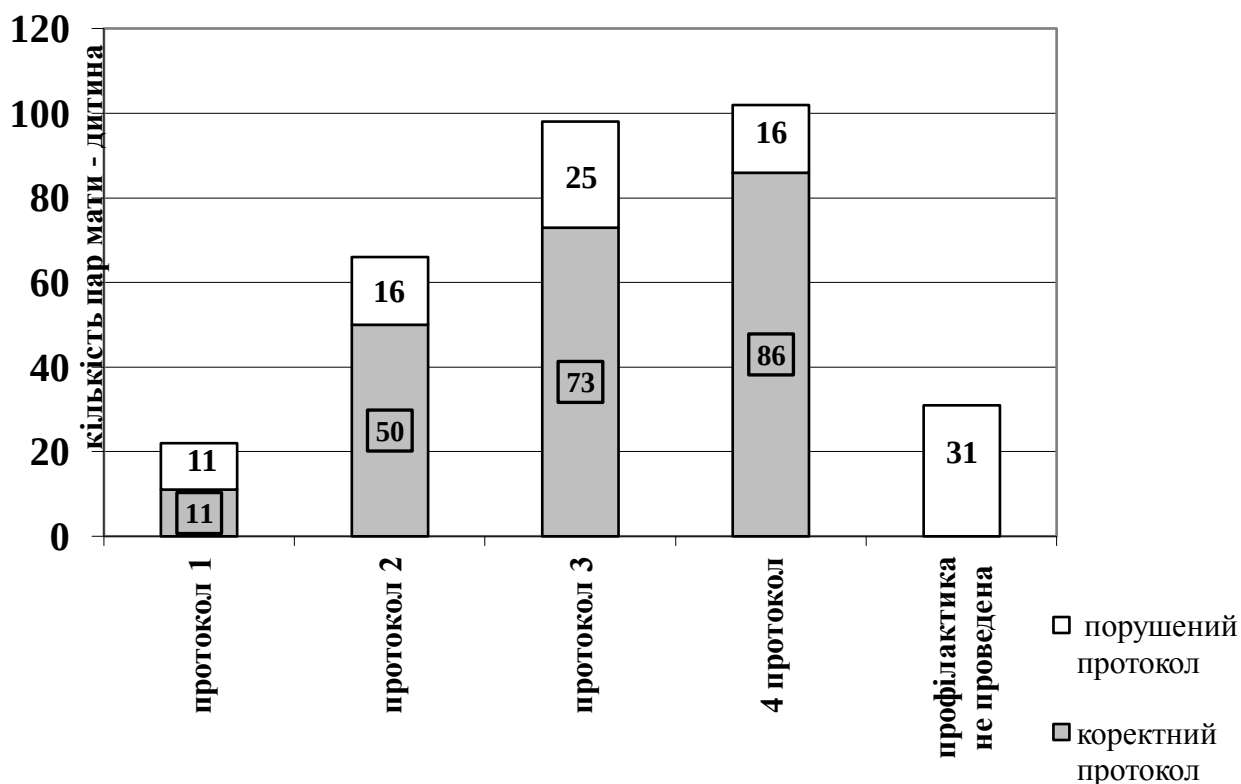


Рис. 3.6 Застосування протоколів ППМД ВІЛ-позитивним матерям та їх дітям.

Кількість пар мати-дитина, що отримували певні ППМД відображено на рисунку 3.6. Як видно з отриманих даних, кількість пологів ВІЛ – позитивних вагітних з кожним наступним роком збільшувалася, як і частка коректно проведених протоколів. Найбільше пар отримувало коректний протокол ППМД у 2009 році (четвертий протокол), найбільше % відхилень спостеріглося у 2002-2003 роках, під час застосування першого протоколу ППМД.

ВІЛ- інфіковані жінки та діти

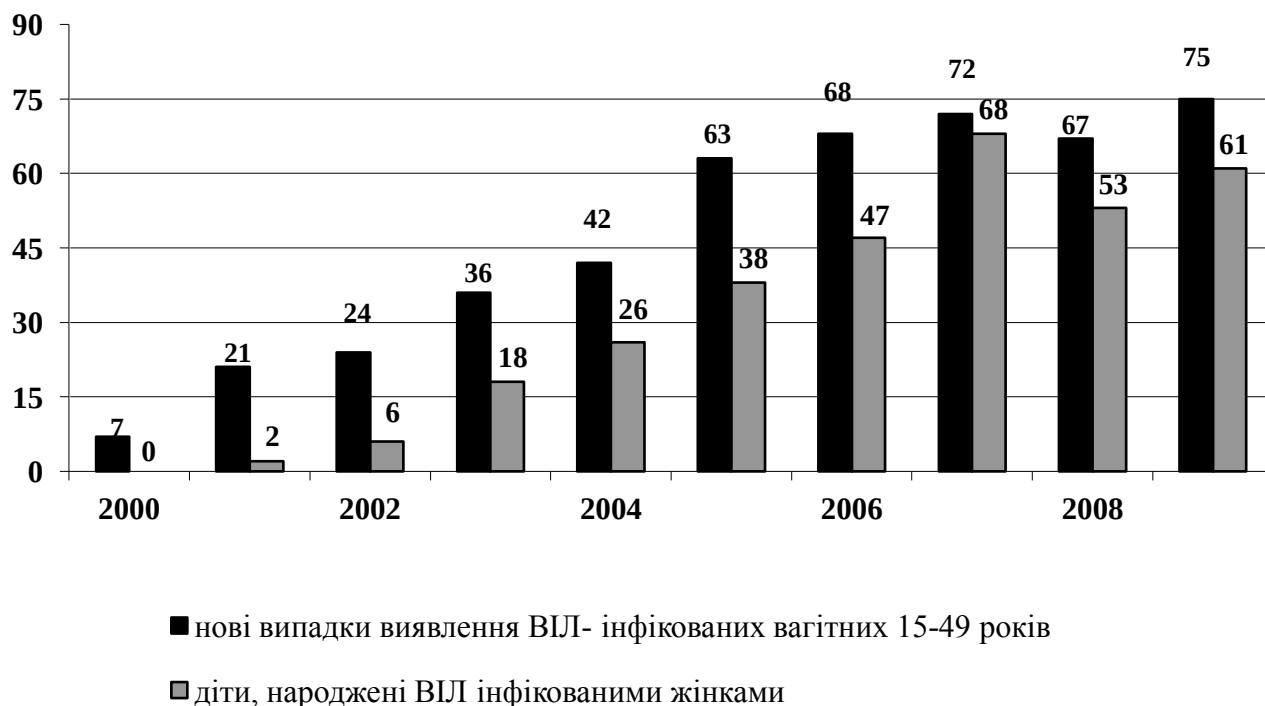


Рис. 3.7 Динаміка кількості нових ВІЛ-інфікованих вагітних жінок репродуктивного віку та дітей, народжених ними у Львівській області за період 2000-2009р.р.

З рисунку 3.7 видно, що з кількістю ВІЛ-інфікованих вагітних збільшується і кількість дітей, народжених ними.

З 1 січня 2001 по 31 грудня 2009 року в області було народжено 319 дітей від ВІЛ -інфікованих матерів.

Серед них лише 34 дитини (10,65%) після досягнення ними 18 місячного віку були визнані ВІЛ-інфікованими (рис.3.8)

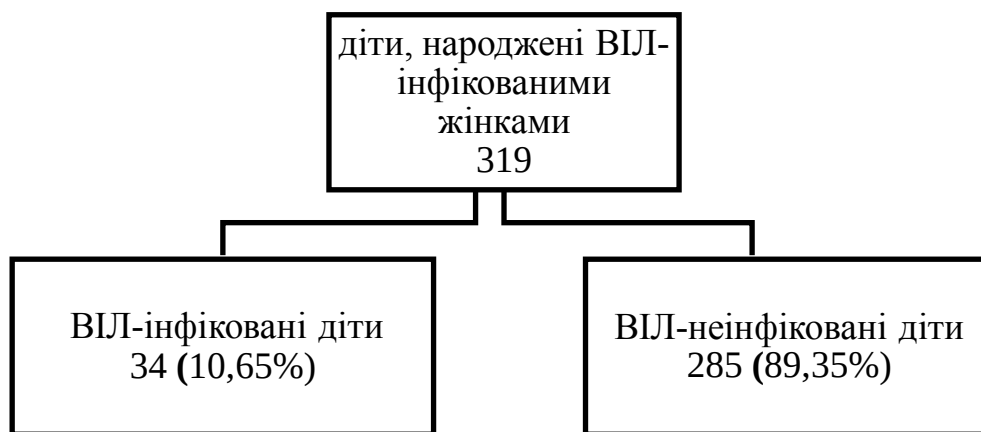


Рис. 3.8 Народження дітей ВІЛ-інфікованими жінками і % перинатальної трансмісії у Львівській області за період 2000 – 2009 р.

З-посеред ВІЛ-інфікованих (рис.3.9.) та здорових дітей (рис.3.10), народжених ВІЛ-інфікованими жінками, була проаналізована коректність слідування протоколам профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, затвердженими в Україні на момент призначення профілактики

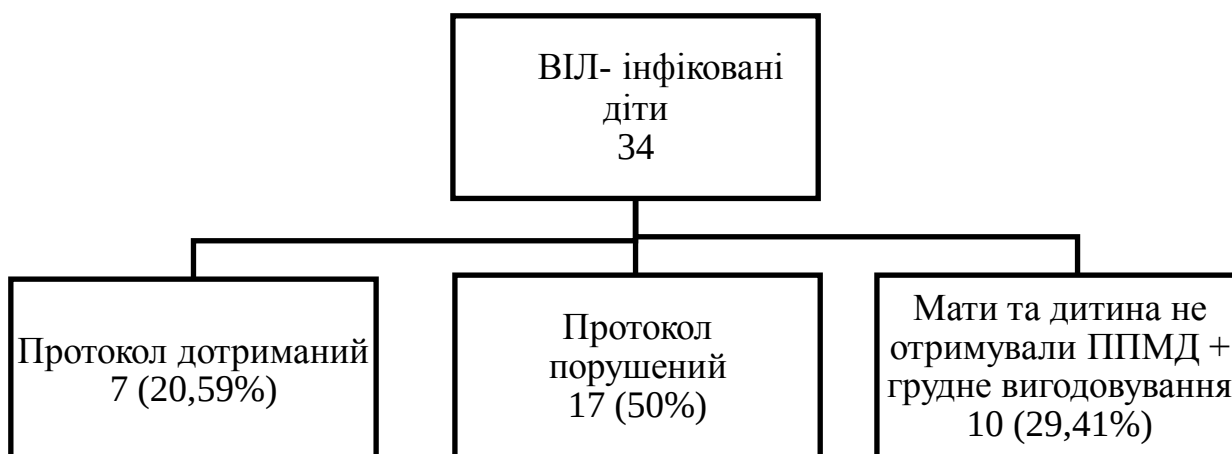


Рис. 3.9. Коректність слідування протоколам у дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів, і які були визнані ВІЛ-інфікованими.

В групі жінок, яким був проведений протокол з порушеннями, окремо виділили підгрупу, яка не отримувала ВААРТ, але не вигодовувала дітей грудним молоком. Таких жінок було 29 (40% від усіх порушених протоколів). Рівень народження ВІЛ-інфікованих дітей у цій підгрупі склав 8 дітей (27,58%)

Двоє ВІЛ-інфікованих дітей померло у віці до одного року, ще одна переїхала на постійне місце проживання в іншу область, тому кількість ВІЛ-інфікованих дітей, зареєстрованих у ЛОЦПБ СНІДу в 2000-2009 роках, становить 31.

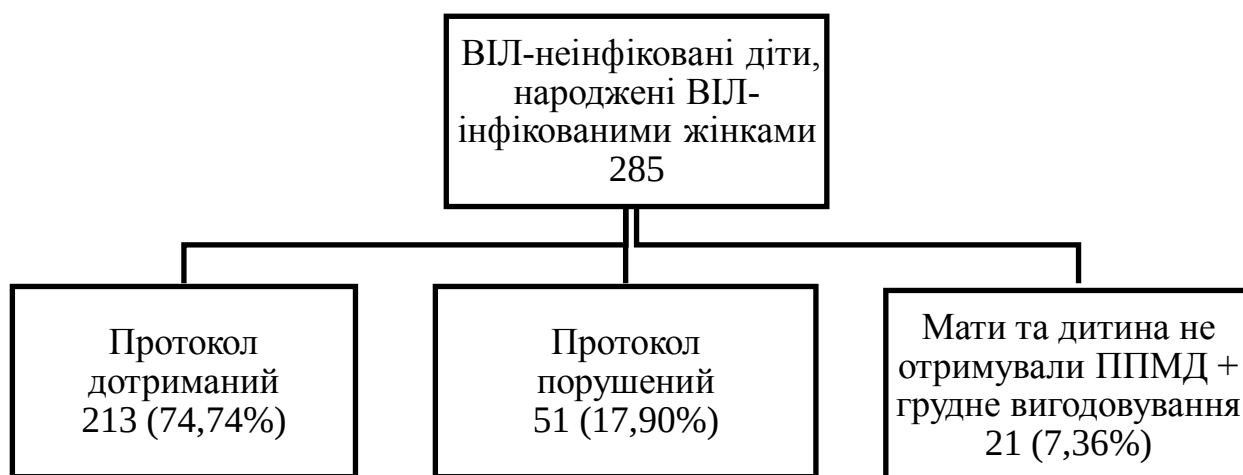


Рис. 3.10 Коректність слідування протоколам у дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів, і які були визнані не інфікованими ВІЛ.

Оскільки за час від народження першої дитини від ВІЛ-інфікованої жінки і до кінця 2009 року змінилося декілька протоколів профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, було з'ясовано, скільки дітей потрапило до їх застосування та скільки дітей інфікувалися ВІЛ (рис.3.11) .

Отже, за час впровадження на території України першого протоколу з профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини у Львівській області його отримала 31 пара мати –дитина. З дітей, народжених в цей час 11 (35,5%) через півтора року були визнані ВІЛ-інфікованими.

За час дії другого протоколу його отримало 76 пар мати –дитина. З дітей, народжених в цей час 4 дитини (5,26%) стали ВІЛ-інфікованими.

Коли в області застосовували третій протокол, його отримали 106 пар ВІЛ- інфікованих жінок та дітей. Із цих дітей на даний час ВІЛ-інфекцію мають 13(12,26%).

Під діючий на нашій території четвертий протокол з профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, припало (станом на 1 січня 2010 року) 106 пологів ВІЛ-інфікованих жінок. Ці матері народили уже 6 (5,66%) дітей, яким встановлено діагноз ВІЛ-інфікованих.

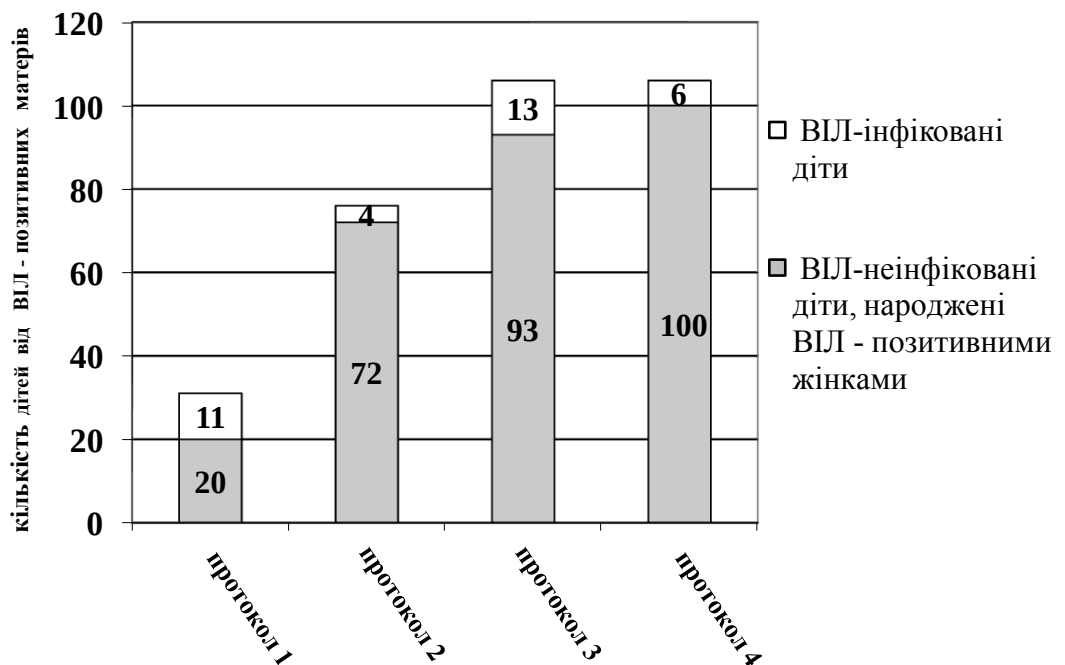


Рис. 3.11 Народження ВІЛ-інфікованих дітей у часи дії різних протоколів з профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини.

Цікавими є дані співставлення рівнів дотримання згаданих протоколів, що відносно об'єктивно може відображати знання й готовність медичного персоналу чітко виконувати чинні рекомендації ВООЗ, навіть в умовах браку ресурсів ППМД, що спостерігалися в минулих роках (рис.3.12.).

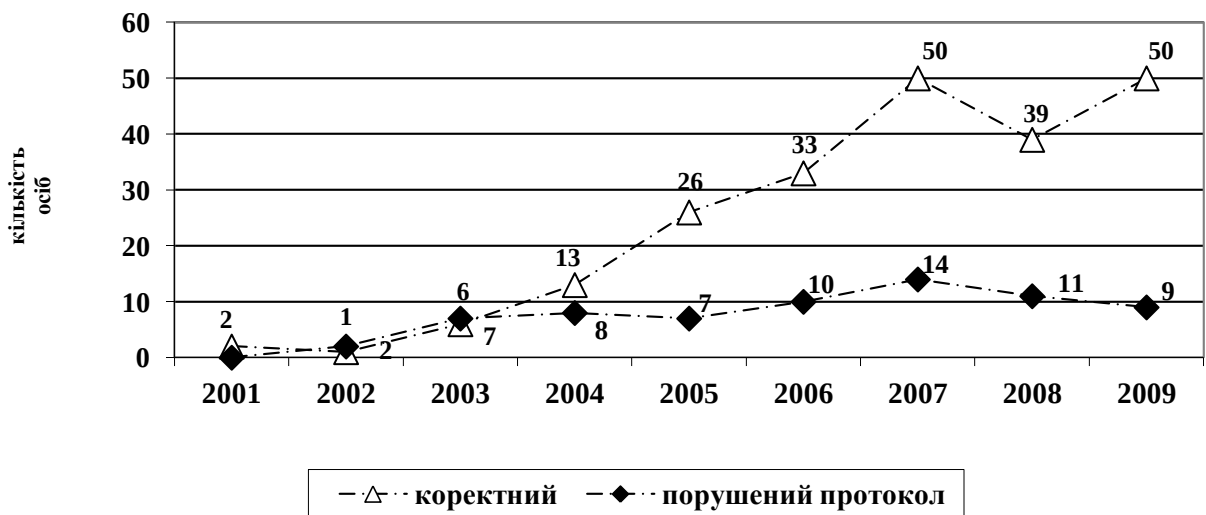


Рис. 3.12. Порівняння частоти дотримання ППМД у Львівській області по роках.

За отриманими даними, рівень дотримання протоколу 1 (2001- 2003 роки) був не високий. Коректно його отримали лише 11 (35,5%) осіб, стільки ж його отримали й з похибками (не вчасно, не в тому дозуванні чи новонароджений вигодовувався материнським молоком).

Наступний, другий ППМД (2004 – 2006 роки) коректно застосовувався у 50 (65,8%) осіб, що є значно краще, ніж при застосуванні першого.

Застосування протоколу 3 (2006-2007 роки) ППМД було коректніше за попередній: у 73 (68,9%) випадках чітко було дотримано усіх пунктів. Однак, візуально на графіку можна спостерігати незначний підйом кривої порушеного протоколу, а саме з 25 (23,5%) випадків, що можна пов'язати з тим, що більша абсолютна кількість матерів його порушувала.

Протокол, 4 що був затверджений та діяв з початку 2008 року, станом на 31 грудня 2009 року, коректно повністю отримали 86 особи. Це становить 75, 9% від усіх осіб, які б мали його отримати, (решта 24% жінок були на той час ще вагітними, і хоча й вони теж дотримувались протоколу коректно, їх не було включено в парі далі дослідження. Тож коректність застосування останнього протоколу є найвищою.

Оскільки АРВ терапія спрямована на пригнічення реплікації ВІЛ, стабілізації рівня CD4⁺T-лімфоцитів, і, як результат, покращення функціонування імунної системи, продовження та підвищення якості життя ВІЛ-інфікованих, попередження розвитку СНІД-асоційованих захворювань та передачі ВІЛ (наказ МОЗ №551 від 12.07.2010), тому нами проаналізовано ефективність дії АРВ терапії на розвиток ВІЛ-статусу в дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями та наявність клінічних проявів СНІДу в ВІЛ-інфікованих дітей.

Досліджувані групи становили 319 пар ВІЛ-інфікована мати-дитина, котрі отримували терапію згідно до існуючого на той час протоколу (з 2001 до 2009 року включно). Контрольною групою слугували діти, що не отримували ППМД.

У ході виконання наукової роботи було визначено абсолютний ризик (R) розвитку ВІЛ позитивного статусу в дитини та відносні ризики (RR) щодо появи даного статусу залежно від проведення АРВ терапії та дотримання протоколів цієї терапії в різних групах. Відтак нами було проведено розрахунок основних показників.

Нами проаналізовано вплив дотримання ВІЛ інфікованою матір'ю першого протоколу лікування на розвиток/передачу ВІЛ інфекції дитині. Результати наведено у таблиці 3.5.

Таблиця 3.5

Аналіз ВІЛ-статусу дітей відповідно до коректності дотримання першого протоколу ППМД ВІЛ-інфікованими матерями

ВІЛ-статус дитини	Результати лікування ВІЛ-інфікованих матерів			Всього дітей
	Повністю отримували профілактичне лікування	Частково отримували профілактичне лікування	Не отримували профілактичного лікування	
Позитивний (+)	1	6	4	11
Негативний (-)	10	5	5	20
Всього	11	11	9	31

Аналіз дотримання протоколу 1 вказує, що абсолютний ризик (R) у групі осіб, які повністю отримували профілактичне лікування становить 9,09%, тоді як у групі осіб, які частково отримували профілактичне лікування становить 54,55%, про що зображено на рис.3.13.

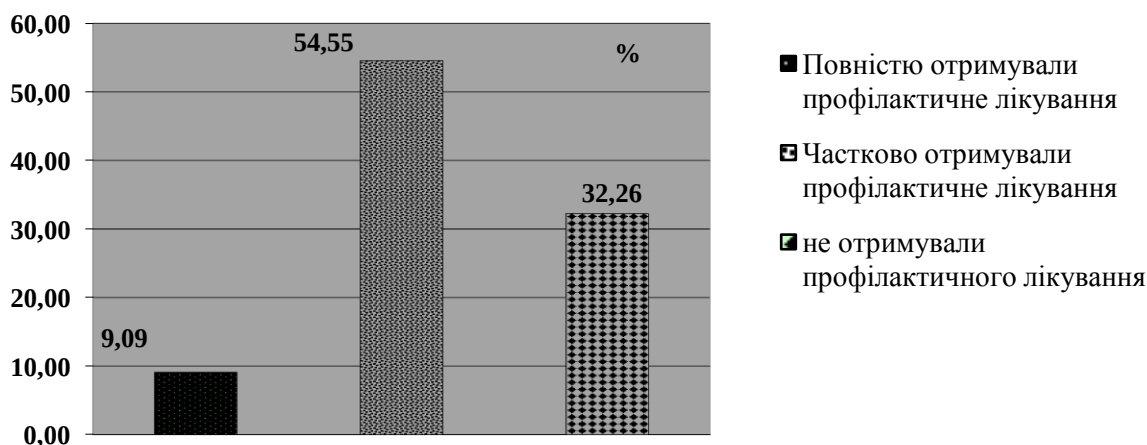


Рис.3.13. Абсолютний ризик розвитку ВІЛ-позитивного статусу в дитини при дотриманні ВІЛ інфікованими матерями та дітьми АРВ-терапії по протоколу 1.

Відносний ризик (RR) у групі матерів, які не повністю чітко дотримувались протокольного лікування становить 6,0 (95% ДІ: 0,8578 – 41,9658), $p = 0,0710$. Це означає, що при частковому недотриманні протоколу 1 ризик захворіти в 6 раз є більшим, ніж коли отримувати профілактику.

RR у дітей, що повністю отримували протокол у порівнянні з тими, що не отримували дорівнює 0,2818 (95% ДІ: 0,0406 – 0,9555), $p=0,02$

Аналіз дотримання протоколу 2 (табл. 3.6 та рис.3.14) вказує, що абсолютний ризик (R) у групі осіб, які повністю отримували профілактичне лікування складає 6,0%, тоді як у групі осіб, які частково отримували профілактичне лікування, становив 0,0%.

Серед можливих причин отримання таких даних – простота цього протоколу, в зв'язку з чим неможливі серйозні порушення, та мала кількість випадків.

Таблиця 3.6

Аналіз ВІЛ-статусу дітей відповідно до коректності дотримання протоколу 2 ППМД ВІЛ-інфікованими матерями

ВІЛ-статус дитини	Результати лікування ВІЛ-інфікованих матерів			Всього дітей
	Повністю отримували профілактичне лікування	Частково отримували профілактичне лікування	Не отримували профілактичного лікування	
Позитивний (+)	3	0	1	4
Негативний (-)	47	16	9	72
Всього	50	16	10	76

Виявлено, що відносний ризик у групі осіб, які частково дотримувались протокольного лікування (матері отримували ВААРТ, але діти вигодовувалися грудним молоком) становив 0,4286 (95% ДІ: 0,0233-7,8826), $p = 0,5685$ (різниця недостовірна). Серед осіб, які зовсім не отримували протоколу 2, відносний ризик становив 1,708 (95% ДІ: 0,06-2,93), $p = 0,09$ відносно тих жінок, що отримували протокол 2 коректно.

RR у групі дітей, що повністю отримували протокол 2 у порівнянні з тими, що не отримували дорівнює 0,1755. (95% ДІ: 0,0522-0,5895), $p = 0,0049$.

RR у групі дітей, що не приймали профілактичне лікування порівняно з тими, кому її частково застосували, дорівнює 1,66. (95% ДІ: 1,522-1,825), $p = 0,0049$.

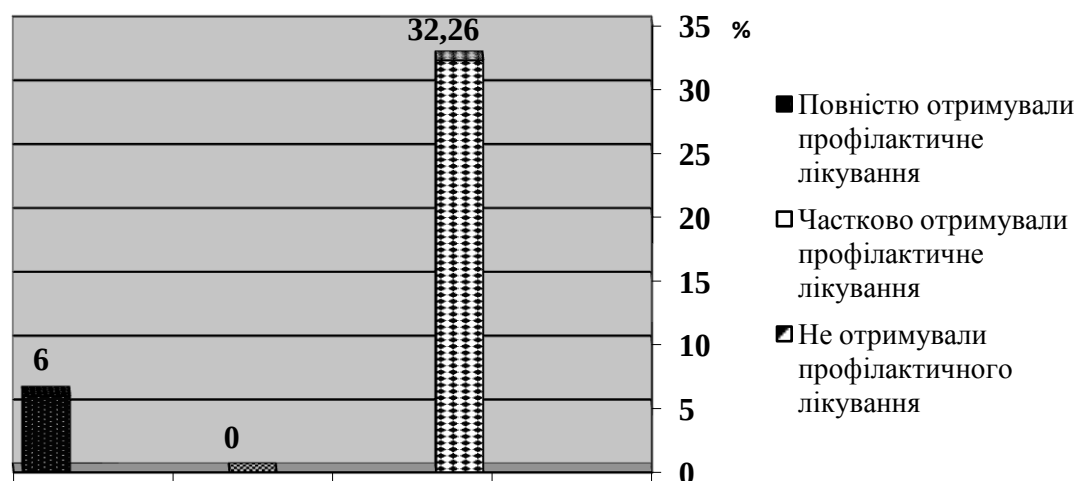


Рис. 3.14. Абсолютний ризик розвитку ВІЛ-позитивного статусу в дитини при дотриманні ВІЛ інфікованими жінками та дітьми АРВ-терапії по протоколу 2

Таблиця 3.7

Аналіз ВІЛ-статусу дітей відповідно до коректності дотримання протоколу 3 ППМД ВІЛ-інфікованими матерями

ВІЛ-статус дитини	Результати лікування ВІЛ-інфікованих матерів			Всього дітей
	Повністю отримували профілактичне лікування	Частково отримували профілактичне лікування	Не отримували профілактичного лікування	
Позитивний (+)	3	7	3	13
Негативний (-)	70	18	5	93
Всього	73	25	8	106

Аналіз результатів дотримання протоколу 3 (табл 3.7 та рис. 3.15.) вказує, що абсолютний ризик (R) у групі осіб, які повністю отримували профілактичне лікування складає 4,11%, тоді як у групі осіб, які частково отримували профілактичне лікування становить 28,0%. Відносний ризик у групі осіб, які частково дотримувались протокольного лікування становить 6,8133 (95% ДІ: 1,9058-24,3582), $p = 0,0032$.

RR у групі дітей, що повністю отримували протокол у порівнянні з тими, що не отримували профілактику дорівнює 0,1224. (95% ДІ: 0,0361-0,4148), $p = 0,0007$.

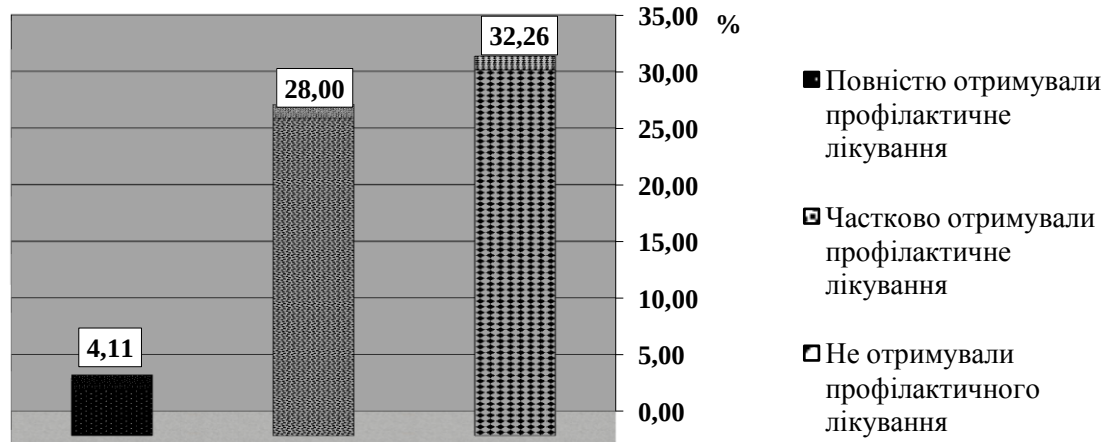


Рис. 3.15. Абсолютний ризик розвитку ВІЛ-позитивного статусу в дитини при дотриманні ВІЛ інфікованими жінками та дітьми АРВ-терапії по протоколу 3.

Аналіз дотримання протоколу 4 (табл. 3.8 та рис. 3.16) вказує, що абсолютний ризик (R) у групі осіб, які повністю отримували профілактичне лікування складає 0,0%, тоді як у групі осіб, які частково отримували профілактичне лікування, становить 25%. RR у дітей, що повністю отримували протокол у порівнянні з тими, що не отримували дорівнює 0,01752 (95% ДІ: 0,001057-0,2903), $p = 0,0048$. RR коректного прийому профілактики у порівнянні з її частковим застосуванням дорівнює 46,05 (95% ДІ: 2,5979- 816,5728), $p = 0,009$. RR у дітей, що не приймали терапію у порівнянні з тими, що дотримувалися протоколу частково, дорівнює 2,0 (95% ДІ: 1,157-2,903), $p = 0,0037$.

Таблиця 3.8

Кількість дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, які різною мірою дотримувались протоколу 4 профілактичного лікування

№ п/п	ВІЛ-статус дитини	Результати лікування ВІЛ-інфікованих матерів			Всього дітей
		Повністю отримували профілактичне лікування	Частково отримували профілактичне лікування	Не отримували профілактичного лікування	
1	Позитивний (+)	0	4	2	6
2	Негативний (-)	86	12	2	100
3	Всього	86	16	4	106

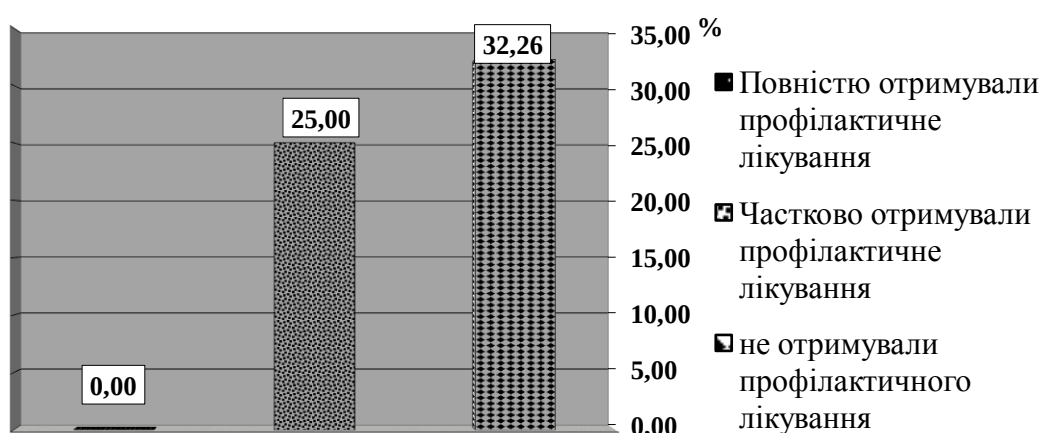


Рис. 3.16 Абсолютний ризик розвитку ВІЛ-позитивного статусу в дитини при дотриманні ВІЛ інфікованими матерями та дітьми АРВ-терапії по протоколу 4.

Таким чином найбільш ефективним виявилось застосування протоколу №4 щодо запобігання розвитку ВІЛ-позитивного статусу у дітей народжених ВІЛ інфікованими матерями.

Якщо об'єднати всі пари ВІЛ-інфікована мати-дитина з усіх груп, що не отримували профілактичного лікування (n=31), то для них абсолютний ризик щодо передачі ВІЛ становить 32,26%.

Аналіз даних по частоті вертикальної трансмісії ВІЛ та коректності дотримання протоколів ППМД, що були чинні на території нашої держави в

першу декаду ХХІ століття, однозначно вказує на зменшення частоти передачі ВІЛ від інфікованої матері – дитині у Львівській області, а також на доволі хороші результати застосування другого протоколу (рис.3.17)

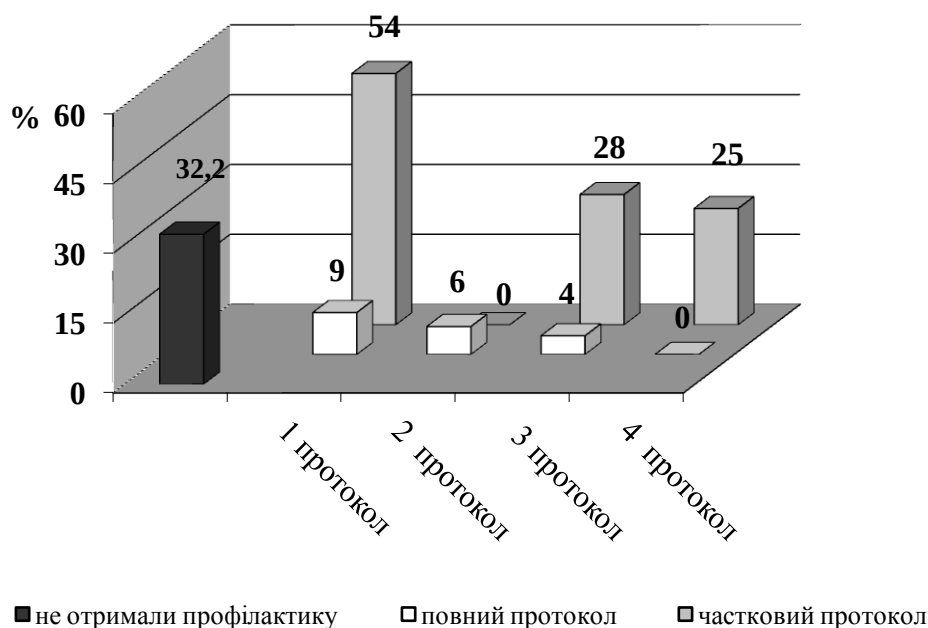


Рис. 3.17 Відсоток передачі ВІЛ інфікованої матері – дитині з враховуванням коректного дотримання кожного з протоколів.

Враховуючи наведене вище, можна стверджувати, що навіть часткове дотримання протоколу ППМД веде до зменшення ризику інфікування ВІЛ. І навіть коли протокол з певних причин застосовується з порушеннями, його не слід припиняти, а продовжувати.

Під час дисертаційного дослідження ми проаналізували результати лікування, що чітко відбувалося згідно з протоколами, та вираховували відносний ризик вертикальної передачі при коректному застосуванні протоколів 1-4 (таб. 3.9)

Ефективність коректних протоколів.

Протокол, що застосовувався	Кількість ВІЛ-інфікованих дітей	Кількість ВІЛ-неінфікованих дітей	RR (95% ДІ)
1 протокол	1	10	0,28 (0,040 – 0,955)
2 протокол	3	47	0,17 (0,052 – 0,589)
3 протокол	3	70	0,12 (0,031 - 0,414)
4 протокол	0	86	-

Також досліджено варіанти порушень дотримання протоколів профілактики ПМД, що призвело до народження ВІЛ-інфікованих дітей.(рис. 3.18)

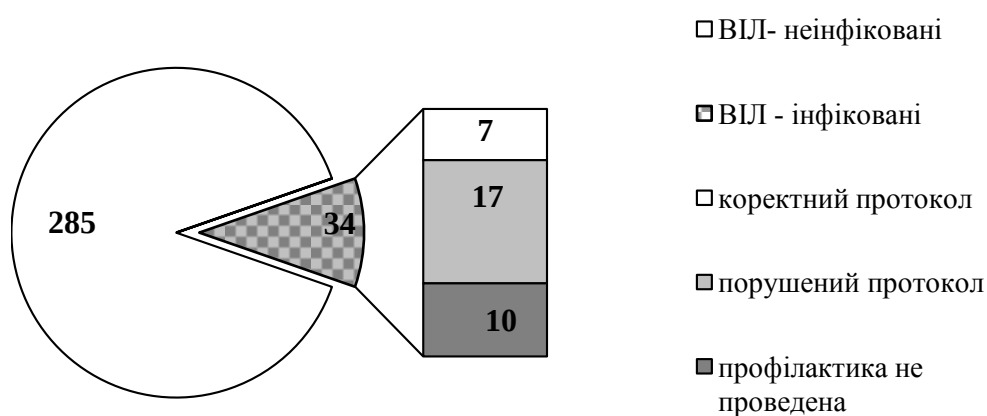


Рис. 3.18 Структура впливу слідування протоколам на ризик народження ВІЛ- інфікованих дітей.

Було проаналізовано, при застосуванні яких схем коректних протоколів народилися діти, що в подальшому були визнані ВІЛ-інфікованими, та підраховано кількість таких випадків (таб. 3.10).

Аналіз та кількісний розподіл варіантів коректних протоколів профілактики ПМД, які призвели до народження ВІЛ-інфікованих дітей у 2001-2009рр.

Варіант	Коректний протокол (к-ть випадків)
1	Мати з 28 тиж. 1 препарат -AZT, дитина 7 днів -1 препарат-AZT (3)
2	Мати з 35 тиж. 3 препарати-AZT+3TC+LVP/г, дитина 7 днів -3 препарати -AZT, +3TC+NVP (1)
3	Мати з 36 тиж. 3 препарати AZT+3TC+LVP/г, дитина 28 днів -3 препарат -AZT, +3TC+NVP (1)
4	Мати – не приймала, дитина 28 днів 3 препарати (2)

Як видно з таблиці 3.10 найбільш часто був неефективний той коректний протокол, при якому і мати і дитина отримували монотерапію і дитина тільки 7 днів.

Оскільки, навіть при не чіткому дотриманні протоколів ППМД, є ймовірність народження дитини, яка не буде ВІЛ-інфікованою, також було проаналізовано, при застосуванні яких порушених варіантів протоколів, народилися діти, що в подальшому були визнані ВІЛ-інфікованими, та підраховано кількість таких випадків (таб. 3.11).

Таблиця 3.11

Аналіз та кількісний розподіл порушених протоколів профілактики ПМД, які призвели до народження ВІЛ-інфікованих дітей у 2001-2009р.

Варіант	Порушений протокол (к-ть випадків)
1	Мати – не приймала, дитина 7 днів 3 препарати – AZT+3TC+LVP/г, (3)
2	Мати – не приймала, Дитина – 28 днів 1 препарат – NVP з перервами (1)
3	Мати останній тиж. 3 препарати AZT +3TC+NVP, дитина – 28 днів 3 препарати AZT +3TC+NVP (6)
4	Мати з 24 тиж. 1 препарат – NVP, дитина 7 днів – 1 препарат – NVP з перервами, і/або 1 раз на день (7)
5	Мати останній тиж. 1 препарат – ZDV, дитина – не приймала (1)

Щодо варіанту 3 в таблиці 3.11, то коректно підібрані антиретровірусні препарати застосовувалися з недотриманням рекомендацій, а саме: була зменшена кратність прийому НІЗТ для матері, або були невірно розраховані дози препарату з групи ННІЗТ для дітей.

З даної таблиці 3.11 можна зробити висновок, що найтипівіші порушення дотримання протоколів стосувалися порушення тривалості прийому АРВ-препаратів та їх кількості, що в подальшому призвело до народженні ВІЛ-інфікованих дітей. Окрім цього, аналізуючи отримані дані, можна припустити, що більшого ефекту у профілактиці ППМД можна було досягнути при більш ранніх термінах початку прийому матір'ю антиретровірусних препаратів.

Значний інтерес для запобігання подальших порушень ППМД представляє вивчення причин недотримання протоколів АРВ-терапії

Досліджуючи коректність дотримання діючих протоколів, було з'ясовано, що протягом 2001-2009 рр. було зафіксовано 31 випадок, коли ВІЛ-інфікована вагітна не отримувала ніякої профілактики для запобігання вертикальної передачі ВІЛ своїй дитині. Для аналізу їх причин було проведене інтерв'ю з лікарями, пацієнтками та вивчена медична документація. Дані, отримані нами відображені в таблиці 3.12

Таблиця.3.12

Розподіл причин, через які ВІЛ-інфіковані жінки не отримувала протоколу профілактики вертикальної передачі ВІЛ.

Причина	К-ть (n=31)
Нестача ліків	11
Невідомо	8
Перебували у стадії серонегативного «вікна»	5
Особиста відмова від обстеження та лікування	3
Приховувала ВІЛ- статус	2
Невірне трактування результату аналізу лаборантом	1
Психічний розлад (деменція)	1

Цікаво, що серед причин відмови від ВААРТ ВІЛ-інфікованими жінками були релігійні переконання («кара Божа»- 1 випадок), та фаталізм («зневіра у медицині» – 1 випадок). Одна з жінок досліджуваної групи приховувала свій ВІЛ-статус шляхом підміни результатів аналізів.

Також було з'ясовано причини, через які протягом того ж терміну часу 68 ВІЛ-інфікованих жінок та їх малюки отримували неповний (порушений) протокол профілактики вертикальної передачі ВІЛ (табл. 3.13)

Таблиця 3.13

Причини, через які ВІЛ-інфіковані жінки та їх діти не змогли отримати повного протоколу профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини.

Причина	К-ть (n=68)
Несвоєчасне звернення до акушера-гінеколога (пізно стала на облік) у поєднанні з кількома іншими факторами	35
Повсякденна забудькуватість (зклопотаність справами)	9
Нестача ліків	7
Відсутність кваліфікованого спеціаліста, який би доступно пояснив схему терапії	5
Порушення зі сторони жінки через соціальний. стан (запій, загул, нервовий зрив)	3
Невірне трактування дії ліків ВІЛ-інфікованою жінкою	2
Невірне призначення лікарем дози препаратів чи кратності прийому АРВ – терапії	2
Невідомо	2
Легковажність (само відміна АРВ – терапії при покращенні стану)	1
Побічна дія ліків	1
Заперечення свого захворювання (на ранніх стадіях, після позитивних аналізів)	1

До даних, що наведені у таблиці 3.13, можна додати, що 29 дітей із 35, матері яких пізно стала на облік, але чітко отримали належні дози антиретровірусних препаратів, вигодовувалися грудним молоком. Невірне трактування дії ліків ВІЛ-інфікованою жінкою в одному випадку було пов'язане із уявою (фобією) із «звиканням» до препаратів ННІЗТ й намаганням на певних етапах терапії уникати їх щоразового прийому. Також було 5 випадків, коли, зі слів ВІЛ-інфікованих жінок, «лікар пояснив не чітко» складну схему прийому ліків, (усі випадки припадають на термін дії 3-го протоколу ППМД), і жінка помилялась в кратності прийому препаратів.

Для того, щоб затверджений МОЗ України ППМД чітко застосовувався на практиці, потрібно багато чинників: навчальні програми для медичного персоналу, ВІЛ-інфікованих та осіб, що за ними доглядають; забезпечення центрів з боротьби та профілактики СНІДу антиретровірусними препаратами, тощо. З плином часу ці умови стали виконуватися краще, і хоча кількість ВІЛ-інфікованих вагітних зростає щороку, ефективність застосування ППМД теж росте, про що свідчать дані наступної діаграми.

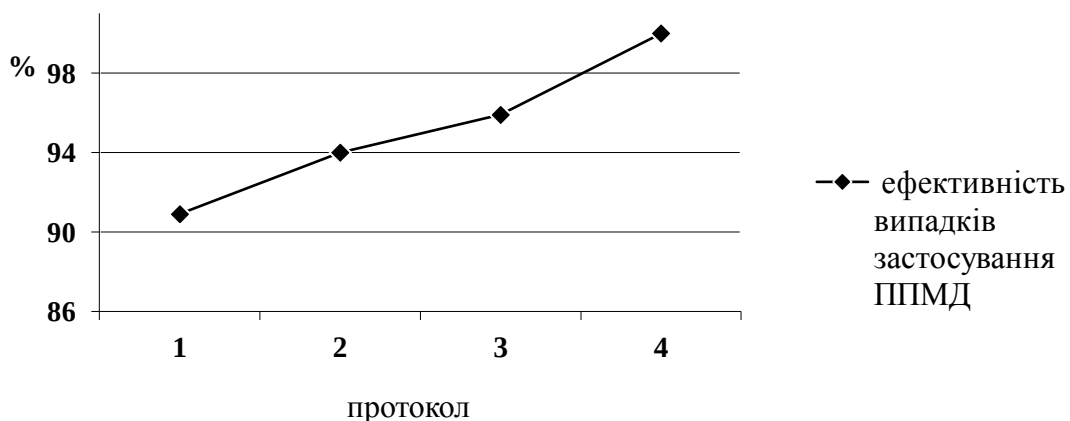


Рис. 3.19. Підвищення ефективності протоколів ППМД від 1-го до 4-го (у %), при умові їх коректного застосування.

3.3 Аналіз впливу факторів, що знижують ефективність профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ та антиретровірусної терапії.

Ми провели аналіз впливу факторів, що знижують прихильність до терапії серед ВІЛ-інфікованих вагітних та матерів та ефективність профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ та АРТ.

З цією метою нами було проведено дослідження з-поміж ВІЛ-інфікованих матерів методом анонімного анкетування. Необхідна репрезентативна кількість опитаних жінок була визначена виходячи з того, що для досягнення 95% безпомилкового прогнозу, об'єм вибірки має становити від 5 до 10% генеральної сукупності і водночас не повинен бути менше 30 осіб (Шерега, 1996). Випадковим чином ми відібрали 150 ВІЛ-інфікованих жінок та попросили їх заповнити анкети. З надісланих 150 анкет ми отримали 112 відповідей (74,6%). Ця розрахована кількість опитаних (112 осіб), забезпечила імовірність похибки отриманих результатів менше 5% ($p < 0,05$). Анкета містила 24 питання. Детальний зміст анкети – див. додаток Б.

Під час виконання даної роботи було проаналізовано вікову та освітню структуру респондентів. Встановлено (рис. 3.20), що жінок віком 21-30 років було найбільше (73,2%), менш чисельною була група жінок віком 16-20 років (17%), а найменшою була група вагітних віком 31-40 років (9,8%).

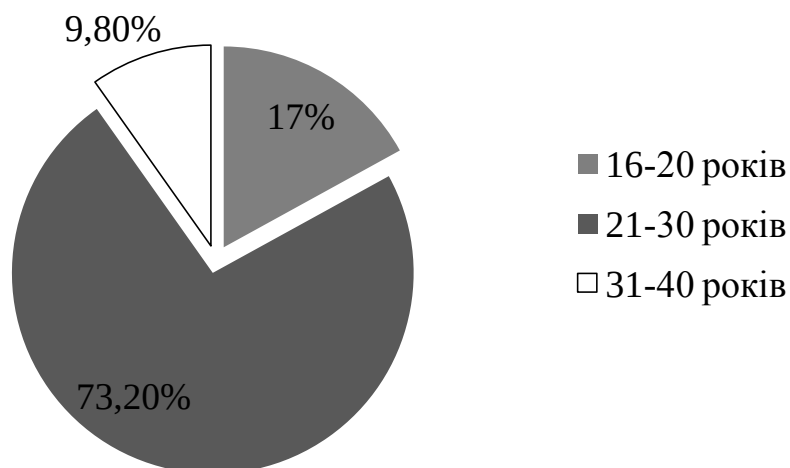


Рис. 3.20. Вікова структура (%) опитаних ВІЛ-інфікованих матерів.

Вивчення вікової структури є важливою складовою, оскільки дозволить розробити цільовий підхід у питаннях профілактики саме для вказаної вікової групи та дозволить активувати профілактичну та роз'яснювальну роботу в найбільш зацікавлених групах осіб.

Оскільки на сприймання та осмислення інформації людиною впливає рівень освіти самої людини, і більш освічені ВІЛ-інфіковані пацієнти є більш ретельними у прийомі антиретровірусних препаратів, ніж менш освічені ВІЛ-інфіковані особи, які є більш схильними до депресій та збентеження (Seth C. Kalichman, et al, 1999), то нами було досліджено освітній рівень ВІЛ-інфікованих жінок, котрі отримують АРТ, що наведено у таблиці 3.14

Таблиця 3.14

Рівень освіченості ВІЛ-інфікованих матерів

Освіта респондентів	Питома вага
Незакінчена середня	9,8 %
Середня	56,2 %
Середня спеціальна	27,8 %
Вища	6,2 %

Як видно з таблиці, серед ВІЛ-інфікованих вагітних жінок найбільше – мають середню освіту, на другому місці зі середньою спеціальною освітою, а на передостанньому місці група з незакінченою середньою освітою, тоді як найменш чисельною є група з вищою освітою.

З-посеред опитаних респонденток працюють 89 (79,4%), безробітні – 23 (20,6%). Свій матеріальний рівень вони оцінили як поганий – 72 (64,28%), середній – 40 (35,72%), хороший – 0 опитаних. Із 112 жінок, що заповнили анкету, лише 36 (32,14%) відчувають підтримку рідних.

Оскільки саме ВІЛ-інфіковані вагітні жінки вирішують чи дотримуватись чи не дотримуватись необхідної схеми прийому ліків, нами під час виконання наукової роботи було досліджено чинники, які негативно

впливають на настрій ВІЛ-інфікованих жінок, і можуть призвести до зневіри у ефективність ППМД. Наявність чи відсутність таких чинників може слугувати рушійним фактором для прийняття тих чи інших рішень щодо лікування (табл.3.15)

Таблиця 3.15

Чинники, які можуть негативно впливати на прихильність до лікування ВІЛ-інфікованих матерів

Назва чинника	Рівень (%)
Не приймаю усвідомлених рішень, а лише виконую настанови	40,1
Недостатньо інформації про хворобу	33,0
Один на один з хворобою	16,0
Відношення до мене суспільства	68,8
Невиліковний прогноз	72,3
Результат ефективності терапії щодо ВІЛ-статусу моєї дитини	85,7

Як видно з отриманих даних, з-поміж ВІЛ-інфікованих жінок найбільше сумніваються про результат ефективності застосування терапії стосовно ВІЛ-статусу їхньої дитини; наступним чинником, що вселяє зневіру, є знання пацієнта про його невиліковний статус, водночас 68,8% переживають через відношення до них суспільства. Отже, при роботі з ВІЛ інфікованими жінками паралельно з виконанням вказівок Наказу МОЗ № 551 від 12.07.2010 "Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків" лікар повинен психологічно укріпити віру пацієнтки в ймовірно позитивний прогноз щодо її дитини, а також щоразу акцентувати увагу на тому, що пацієнтка є самостійною у прийнятті рішень, на наявності постійної підтримки медичних працівників та працівників центру СНІДу, забезпечувати жінок необхідною інформацією. Таким чином, лікарям першого контакту слід тісно співпрацювати з фахівцями центру

СНІДу з метою надання ВІЛ інфікованим жінкам найбільш повного об'єму медичної допомоги відповідно до стандартів МОЗ України.

Оскільки роботу з ВІЛ-інфікованими жінками і надання санітарно-просвітньої допомоги та проведення інформаційної роз'яснювальної роботи чітко прописано в нормативних документах законодавства України, тому з метою вивчення стану допомоги ВІЛ-інфікованим матерям до анкети були включені питання про те, хто саме з медичних працівників (окрім спеціалістів з центру профілактики та боротьби зі СНІДом) роз'яснював схему прийому ліків проти ВІЛ, що наведено на рисунку 3.21.

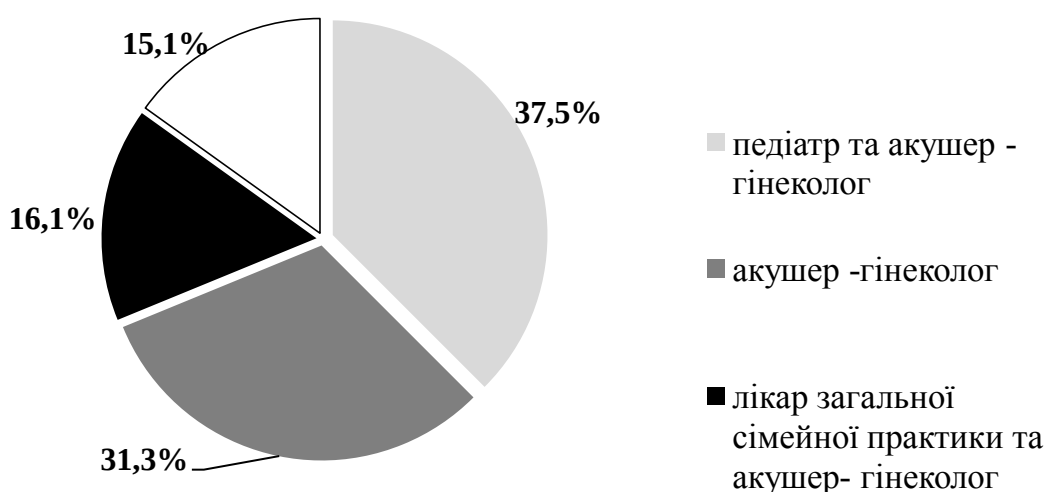


Рис. 3.21. Медичні працівники, які роз'яснювали схему прийому ліків проти ВІЛ.

Таким чином, ВІЛ інфікований пацієнт отримує допомогу у закладах охорони здоров'я, при цьому спостерігається послідовність роботи різних фахівців з пацієнтом, що передбачено чинним законодавством. Так, окрім обов'язкового роз'яснення схеми прийому АРВ-терапії фахівцем з ЦПБС, усі ВІЛ-інфіковані матері отримували інформацію від акушер-гінеколога, а 37,6% (n=42) повторно проконсультовані педіатром, 16,1% (n=18) проконсультовані лікарем загальної сімейної практики, 15,1% (n=17) повторно консультовані іншими фахівцями. Не було жодного випадку, щоб ніхто з лікарів не пояснив схему ППМД чи АРВ – терапії ВІЛ-інфікованій. Отже, існуючий протокол АРТ, що активно використовується спеціалістами

галузі охорони здоров'я, є доступним та зрозумілим для фахівців, які, однак, не завжди могли чітко й доступно пояснити його ВІЛ-інфікованим матерям.

Так як прийом ВІЛ інфікованими пацієнтами ліків є вкрай важливим для зниження частоти ускладнень, захворюваності, смертності, та невід'ємно впливає на якість життя і є економічно обґрунтованим[225], тому для аналізу були включені питання, які оцінюють інформованість ВІЛ-інфікованих матерів про ВІЛ та СНІД, забезпеченість ліками та характер прийому АРТ лікування. Питома вага відповідей представлена в таблиці 3.16

Таблиця 3.16

**Інформованість ВІЛ-інфікованих матерів щодо АРТ
(кількість відповідей на 100 опитаних)**

Питання	Частота відповідей (%)
Вважають що розуміють поняття ВІЛ та СНІД	100,0
Вважають, що дотримувались правильності рекомендованого прийому препарату під час вагітності	100,0
Змогли отримати у центрі СНІДу консультативну допомогу, медикаменти, суміші для годування дитини	100,0
Приймають ліки	96,4

Як бачимо, всі опитані знайомі з поняттями ВІЛ та СНІД, запевняють, що дотримувались правильності рекомендованого прийому препарату під час вагітності, змогли отримати у центрі СНІДу консультативну допомогу, медикаменти, суміші для годування дитини та 96,4% (n=108) приймали ліки на час проведення дослідження, що свідчить про об'єктивну ефективність роботи фахівців центру СНІДу та лікарів первинного рівня надання медичної допомоги. Проте, табличні дані не відображають реальність, бо порушення протоколу таки відбувалися, а, отже, можна вважати, що відповіді були не зовсім щирі, жінки суб'єктивно вважали, що ліки приймають правильно, або 3,6% жінок після народження дитини втрачають мотивацію боротися з ВІЛ.

Боротьба пацієнта за своє здоров'я, активний пошук лікування та довіра до лікаря є основними ключами до взаєморозуміння і згоди між пацієнтом та лікарем, що є запорукою успішного лікування. Тому з метою вивчення проблеми суб'єктивних факторів впливу на вертикальну трансмісію в анкету було включено питання віри в ефективність лікування, що бачимо у таблиці 3.17

Таблиця 3.17

Рівень віри ВІЛ-інфікованих матерів в ефективність лікування

Питання	ТАК	НІ	Вірогідність
Віра в ефективність сучасних ліків проти ВІЛ	93,4±4,53%	6,6±4,53%	p<0,001

Як засвідчують наведені дані, 93,4±4,53% (n=105) опитаних вірять в ефективність терапії, що свідчить про належну роботу працівників охорони здоров'я. Таким чином, лікарі закладів охорони здоров'я суттєво укріплюють віру в успішність лікування, що є важливою опорою у житті пацієнтів.

Оскільки розуміння принципу дії ліків повинно сприяти їх коректному прийому, ми дослідили, чи орієнтуються пацієнтки в механізмі дії ліків проти ВІЛ, та що вони вкладають в це поняття?

За отриманими даними, 99 (88,4%) опитаних ВІЛ-інфікованих жінок вказали, що розуміють принцип дії ліків проти ВІЛ.

Існуюче розуміння принципу дії ліків відображається в поглядах опитаних на спрямованість АРТ, що зображено на рисунку 3.22.

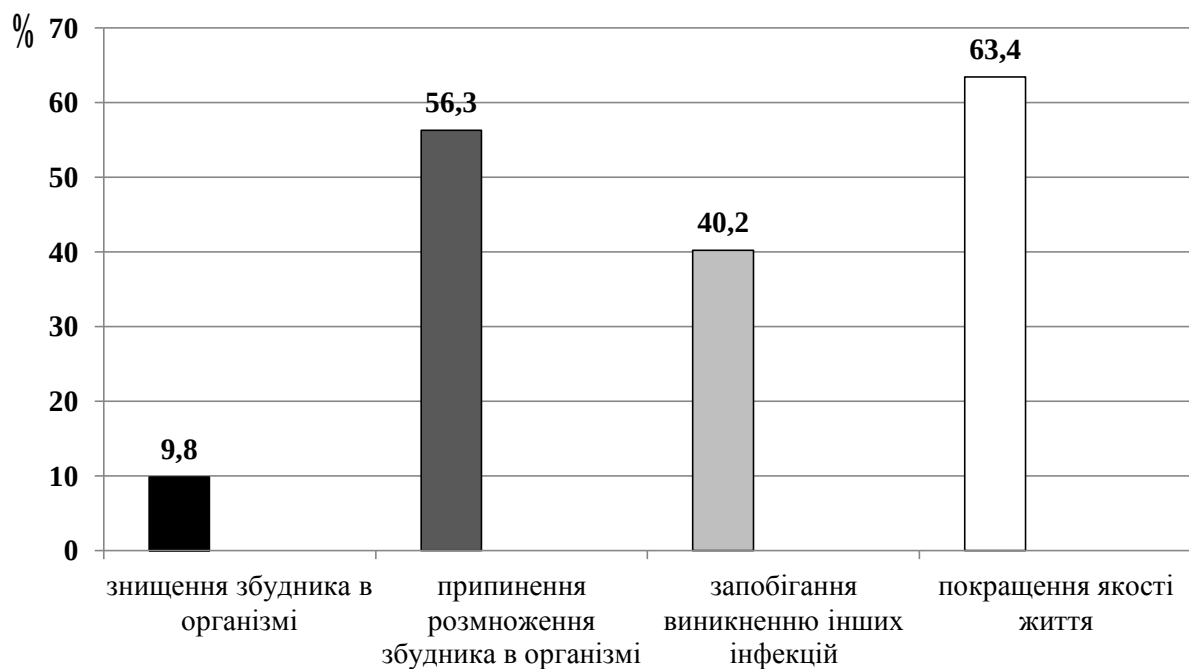


Рис.3.22. Спрямованість антиретровірусної терапії з точки зору опитаних ВІЛ-інфікованих матерів.

Оскільки респонденти могли дати декілька варіантів відповідей, то найменша кількість опитаних – 9,8% (n=11) вважають, що АРВ-терапія знищує збудника в організмі, а найбільше – 63,4% (n=71) вважають, що АРВ-терапія покращує якість життя. Водночас 40,2% (n=45) стверджують, що АРВ-терапія запобігає виникненню інших інфекцій.

Так як грудне вигодовування ВІЛ-інфікованою матір'ю підвищує ризик розвитку ВІЛ-інфекції у немовляти (D. T. Dunn, et al, 2006), а частота передачі вірусу дитині через грудне молоко становить 16,2% (n=18), згідно рандомізованих клінічних досліджень (Ruth Nduati, et al, 2003), тому відповідь на питання про небезпеку грудного вигодовування свідчить про істинне розуміння суті профілактики зараження ВІЛ, що спостерігаємо у таблиці 3.18.

Таблиця 3.18

**Рівень знань у ВІЛ-інфікованих матерів про небезпеку грудного
вигодовування**

Питання	Ні	Так
Ймовірність ВІЛ-інфікованої матері інфікувати свою дитину при вигодовуванні грудним молоком	6,6±4,53%*	93,4±4,53%*

Примітка. * $p < 0,01$ – вірогідність різниці поміж тими хто дав ствердну відповідь і тими хто заперечив цю позицію.

Наведені дані вказують, що 93,4±4,53% ВІЛ інфікованих матерів вважають, що їм не можна вигодовувати немовля грудним молоком. Тобто матері, з високою достовірністю знають про небезпеку вертикальної трансмісії ВІЛ, котра унеможливилює грудне годування дітей ВІЛ-інфікованими матерями. Таким чином, ми спостерігаємо об'єктивні наслідки проведеної медичними працівниками роз'яснювально-профілактичної та лікувальної роботи.

Одним з найважливіших суб'єктивних факторів є психологічна мотивація пацієнта до лікування, оскільки саме вона є найбільш стабільною характеристикою успішної терапії. Нами досліджено думку респондентів про віру в ефективність сучасної АРТ та непрогресування ВІЛ-інфекції, за умови коректного застосування препаратів, що наведено в таблиці 3.19

Таблиця 3.19

**Судження про доцільність прийому ліків проти ВІЛ без
належної психологічної мотивації, на думку ВІЛ-інфікованих матерів**

Питання	ТАК, приймати	НІ, не приймати
Чи варто ВІЛ-інфікованому приймати АРТ, якщо він не вірить у її ефективність?	20,0±7,30%*	80,0±7,30%*

Примітка. * $p < 0,01$ – вірогідність різниці поміж тими хто дав ствердну відповідь і тими хто заперечив цю позицію.

Дані результати недвозначно показують, наскільки важливою є робота лікарів з ВІЛ-інфікованими пацієнтами, для переконування останніх у здобутках медицини в боротьбі з ВІЛ та прийомом ними ліків.

Досліджено також фактори, що стимулюють вагітну жінку до ретельного режиму прийому АРВ-терапії (рис. 3.23).

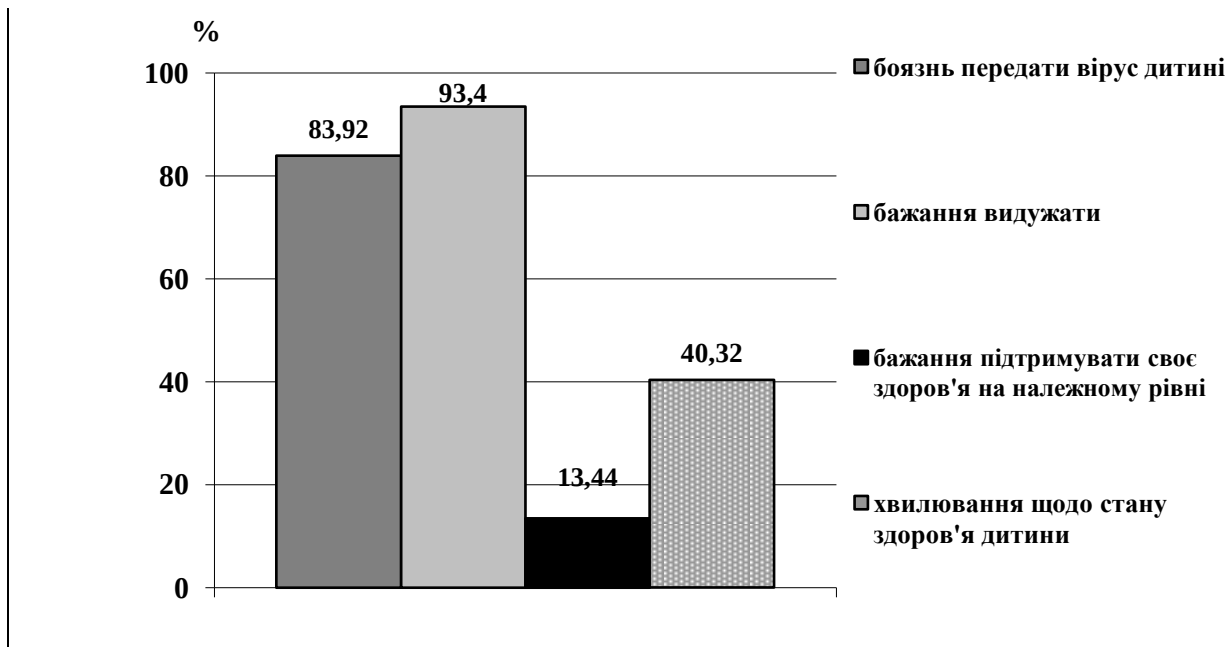


Рис.3.23. Чинники, що впливають на коректне виконання приписів лікаря.

Вивчався також вплив емоційно-психологічно настрою на прихильність до терапії та вплив обізнаності про ВІЛ на настрій.

Враховуючи відповіді респондентом на запитання: чи вірити Ви в ефективність сучасних ліків проти ВІЛ?, які препарати для боротьби з ВІЛ Ви приймаєте?, та як ви налаштовані в боротьбі із ВІЛ?, вдалося створити схему взаємозв'язку обізнаності, настрою та прийому АРВ-терапії.

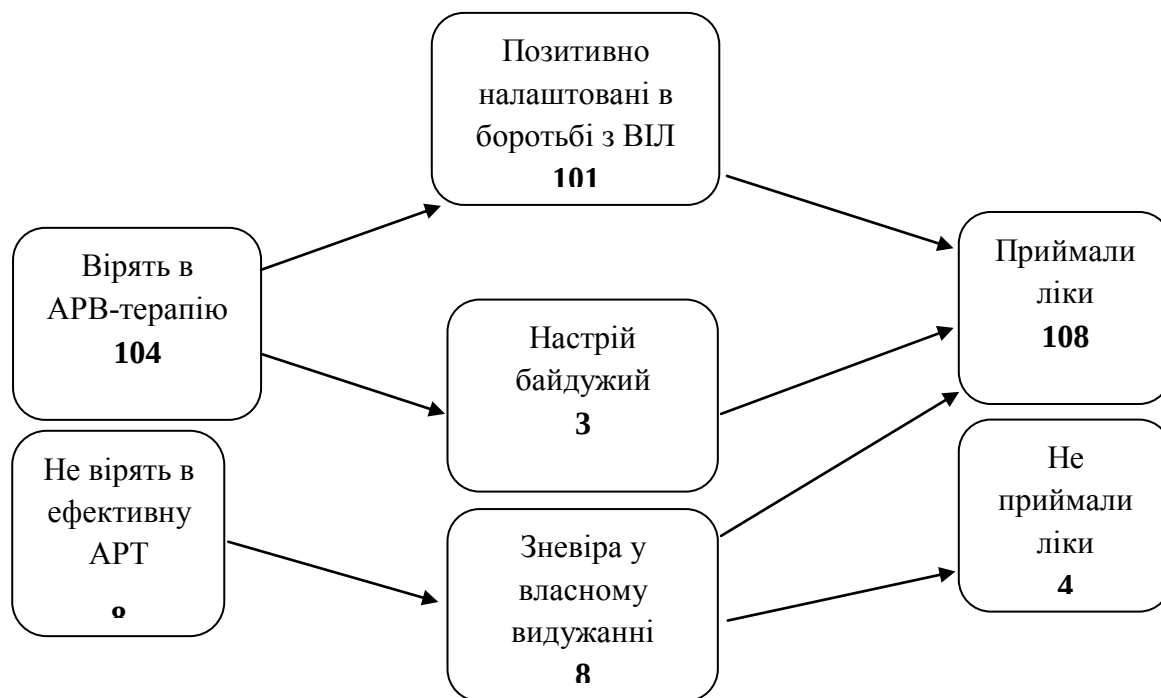


Схема 3.1. Взаємовплив обізнаності, настрою та прийому АРВ-терапії ВІЛ-інфікованими жінками.

Серед 8(9%) ВІЛ-інфікованих жінок, що зневірилися у власному одужанні та не приймали АРТ, 4(4,5%) вірили у профілактику вертикальної передачі, дотримувалися протоколу ПМД, та сподівалися, що їх новонароджена дитина буде ВІЛ-неінфікованою (схема 3.1).

З допомогою багатофакторного кореляційно-регресійного аналізу ми спробували виявити залежності між прийомом ліків ВІЛ-інфікованими жінками та різними факторами, що наведено в таблиці 3.20

Таблиця 3.20

Вплив чинників на ретельність прийому ВІЛ-інфікованими жінками АРТ

чинник	коефіцієнт	95% ДІ	Р
Віра в ефективність сучасних ліків проти ВІЛ	0,428	0,250-0,606	0,00006
Знання про поняття СНІД	0,514	0,290-0,847	0,00083

Знання про передачу ВІЛ через грудне молоко	23,423	11,090-34,513	0,99
---	--------	---------------	------

Також ми намагалися знайти зв'язки поміж настроєм ВІЛ-інфікованих жінок та соціальними чинниками: наявністю роботи, рівнем освіти, матеріальним статком та підтримкою рідні, проте, провівши аналіз, нами було з'ясовано, що міцних корелятивних зв'язків між вказаними детермінантами немає ($p > 0,05$).

Отже, самі пацієнтки вважають віру в ефективність АРТ головним фактором, щоб її приймати. Відтак ми припускаємо, що прихильність пацієнта до лікування можна вважати зовнішнім керованим фактором ризику, на котрий слід робити акцент при кожній зустрічі з пацієнтом, котрий може знижувати вертикальну трансмісію ВІЛ. Окрім того, враховуючи вищесказане, наголошуємо на тому, що на перш за все у роботі з ВІЛ інфікованими стає доступність та зрозумілість роз'яснювальної роботи, а складність поданої лікарями інформації має відповідати середньому та спеціальному рівню освіти.

РОЗДІЛ 4

ПРОБЛЕМА ДЕФІЦИТУ ЦИНКУ В ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ МАТЕРЯМИ.

При дослідженні впливу ряду хімічних сполук на перебіг ВІЛ-інфекції значний інтерес становить вивчення цинку, як мікроелементу, концентрація якого знижується при різних імунодефіцитах. Цинк є кофактором тимуліну та необхідним елементом для перетворення претимуліну в тимулін. Він регулює активність зрілих Т-клітин периферичної крові та стимулює дозрівання Т-лімфоцитів, відіграє ключову роль у димеризації γ -інтерферону.

У структурі ІЛ-2 виявлено цинк-залежну ділянку, тому у разі його недостатності секреція цього цитокіну знижується. Дефіцит цинку в людини супроводжується зниженням маси лімфоїдної тканини (тимус, лімфовузли, селезінка, мигдалики), загального вмісту лейкоцитів, відносної й абсолютної кількості Т-лімфоцитів, їх функціональною недостатністю (Марушко Ю.В., 2008).

Різке зниження вмісту цинку виявлено в дітей, які часто хворіють на ГРВІ (Rink L. 2003). Враховуючи вище вказане, проблема дефіциту саме цього мікроелементу у ВІЛ-інфікованих стоїть особливо гостро.

Нами досліджено 32 дитини, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, на вміст цинку в венозній крові. Вік дітей коливався від 3 до 6 років і вони коректно отримували їм проводилася ППМД. Результати рівня цинку подано на рисунку 4.1.

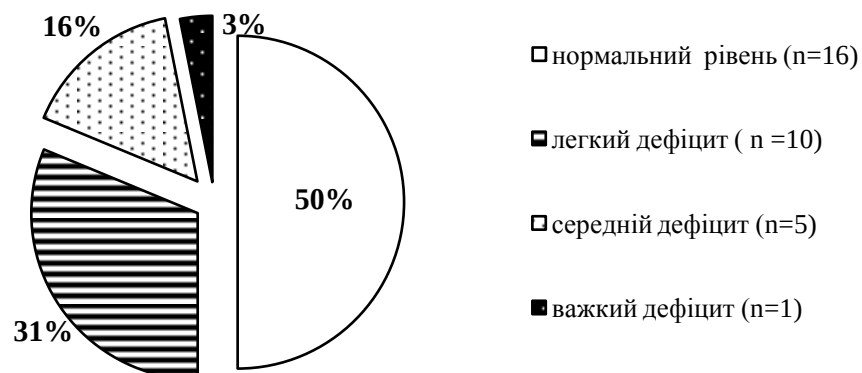


Рис.4.1. Рівень цинку у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями.

Контрольною групою для них були 30 дітей такого ж вікового діапазону, народжених ВІЛ-неінфікованими жінками. У всіх дітей рівень цинку був у межах вікової норми.

Серед дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, ВІЛ-неінфікованих дітей було 22, ВІЛ-інфікованих –10.

Було з'ясовано, що в більшості ВІЛ-неінфікованих дітей була нормальна концентрація цинку в плазмі. Важкого дефіциту цинку виявлено не було (рис. 4.2.)

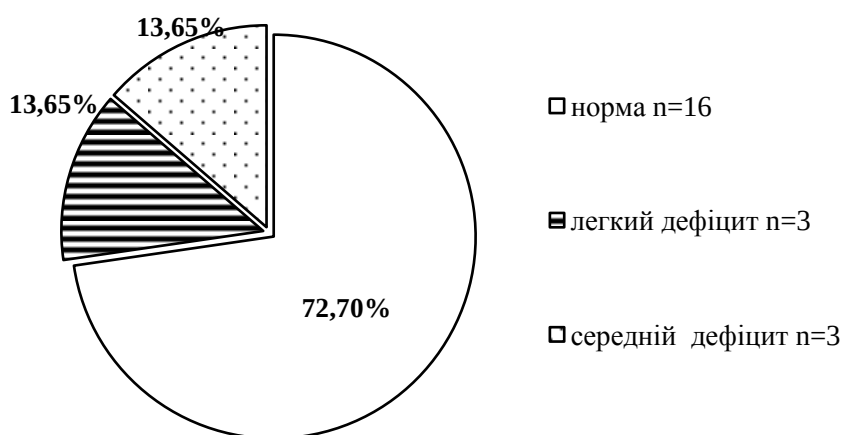


Рис.4.2 Вміст цинку в плазмі крові ВІЛ-неінфікованих дітей, від ВІЛ-інфікованих жінок

У той же час, при дослідженні рівня цинку в плазмі крові у ВІЛ-інфікованих малюків, у всіх них виявлено дефіцит цинку різного ступеня важкості. Результати дослідження рівня цинку в їх плазмі подані на рисунку 4.3.

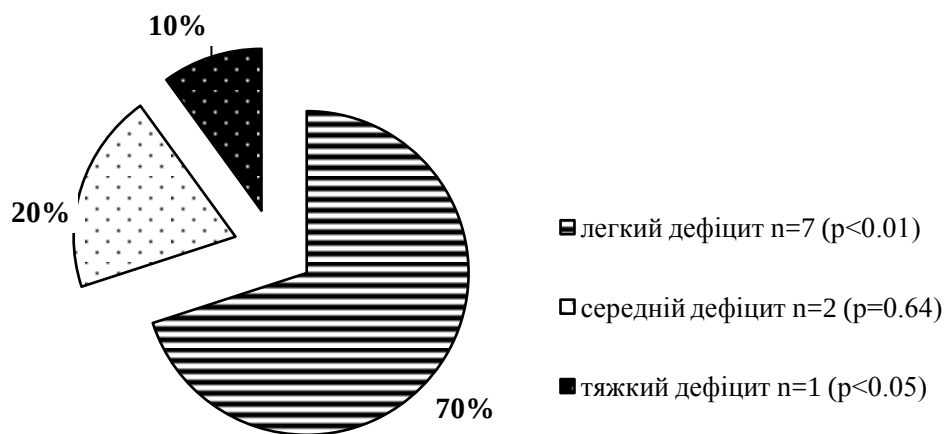


Рис.4.3. Вміст цинку у плазмі крові ВІЛ-інфікованих малюків, народжених ВІЛ-інфікованими жінками.

Примітка: – р подано щодо показників у групі ВІЛ-неінфікованих дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих жінок.

Дослідження достовірно доводять, що середній вміст цинку в крові дітей від ВІЛ-інфікованих матерів є значно нижчим, ніж у дітей з контрольної групи, (табл.4.1)

Таблиця 4.1.

Середній вміст цинку в плазмі крові дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів

Досліджувані групи	Концентрація Zn (мкмоль/л)
Діти, народжені від ВІЛ-інфікованих матерів (n=32)	1,71±0,67*
Контрольна група (n=30)	2,37±0,70

Примітка* – різниця достовірна відносно показника у дітей контрольної групи (p<0,05)

Необхідно зазначити, що у всіх дітей з контрольної групи концентрація цинку в плазмі крові була в межах норми.

Одним із завдань дослідження було встановлення залежності між вертикальним шляхом передачі ВІЛ-інфекції та вмістом цинку у плазмі крові дітей. Середні значення концентрацій цинку в групах вказують на нижчий рівень у ВІЛ-інфікованих дітей, що народилися від ВІЛ-інфікованих матерів у порівнянні з здоровими дітьми, які народилися також від ВІЛ-інфікованих матерів, про що засвідчують дані таблиці 4.2.

Таблиця 4.2

Концентрація цинку (мкмоль/л) в плазмі крові ВІЛ-інфікованих та здорових дітей, які народились у ВІЛ-інфікованих матерів

Досліджувані групи	Концентрація Zn (мкмоль/л)
ВІЛ-інфіковані діти	1,01±0,46*
ВІЛ-неінфіковані діти	2,04±0,47

Примітка* – різниця достовірна відносно показника групи ВІЛ-неінфікованих дітей ($p < 0,05$).

Беручи до уваги анкетні дані попереднього розділу, та індивідуальних карт вагітних, можна стверджувати, що більшість жінок із ВІЛ-інфекцією не повноцінно харчуються, мають різноманітну хронічну патологію та підпадають частим стресам, (що може спричиняти нестачу цинку в організмі), у них, правдоподібно, спостерігається хронічний дефіцит цинку. Концентрація цинку в організмі, різко зменшуючись в другій половині вагітності, може призводити до ускладнень перебігу вагітності та пологів. Це, в свою чергу, може бути фактором ризику передачі ВІЛ від матері до дитини [237].

Рівень цинку в крові ВІЛ-інфікованих жінок ($n=30$) перед пологами коливався в межах 0,8-3,4 мкмоль/л, $\bar{x}=1,78\pm0,12$; (ДІ: 1,4-2,05; $p=0,042$ порівняно з групою ВІЛ-неінфікованих вагітних)(рис.4.4), причому, нормальний рівень цинку (1,6-8 мкмоль/л), був у 16 вагітних (53,3%), 8

(26,6%) мали дефіцит цинку легкого ступеня, 4 (13,3%) – дефіцит середнього ступеня і 2 (6,8%) – вкрай низький рівень цинку.

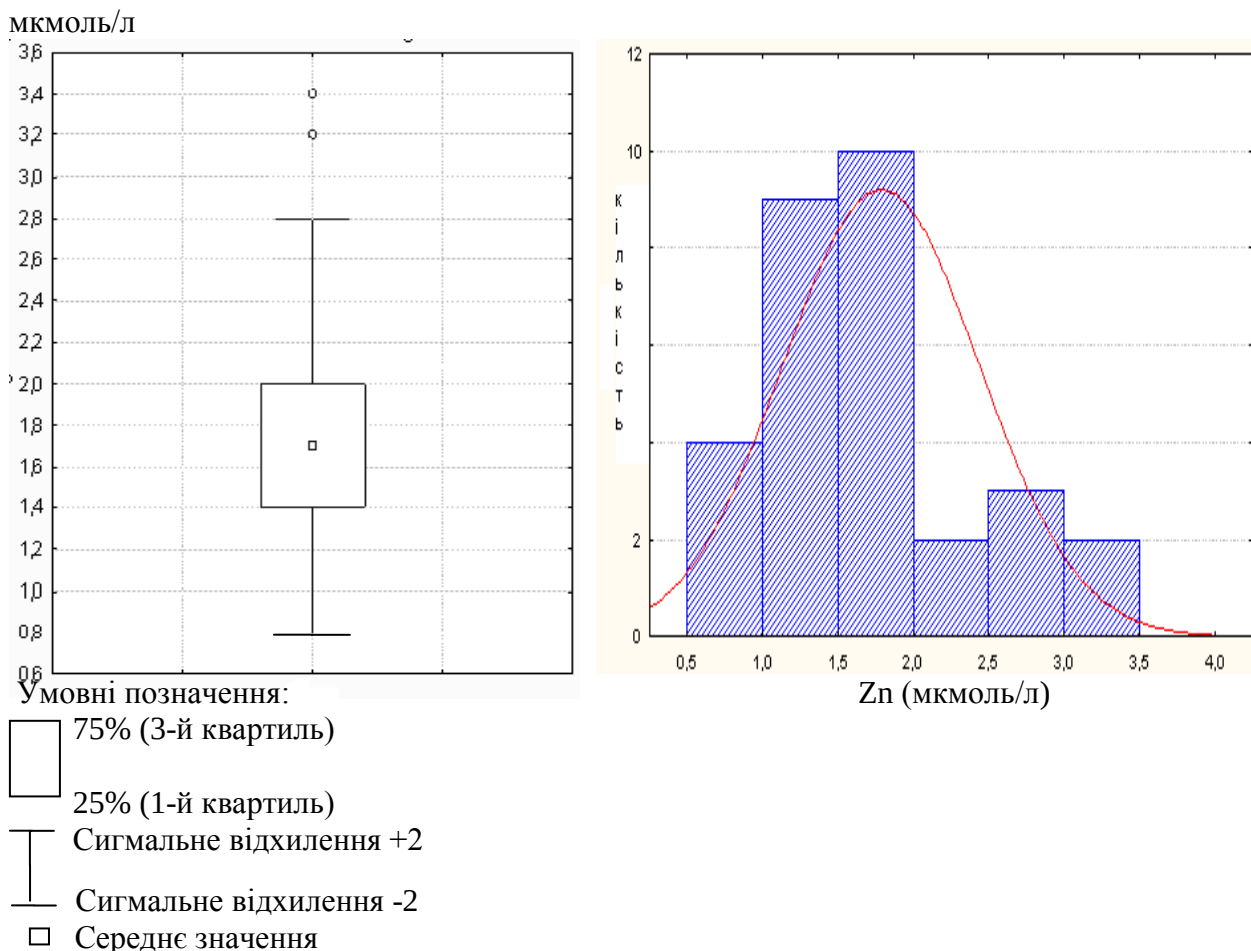
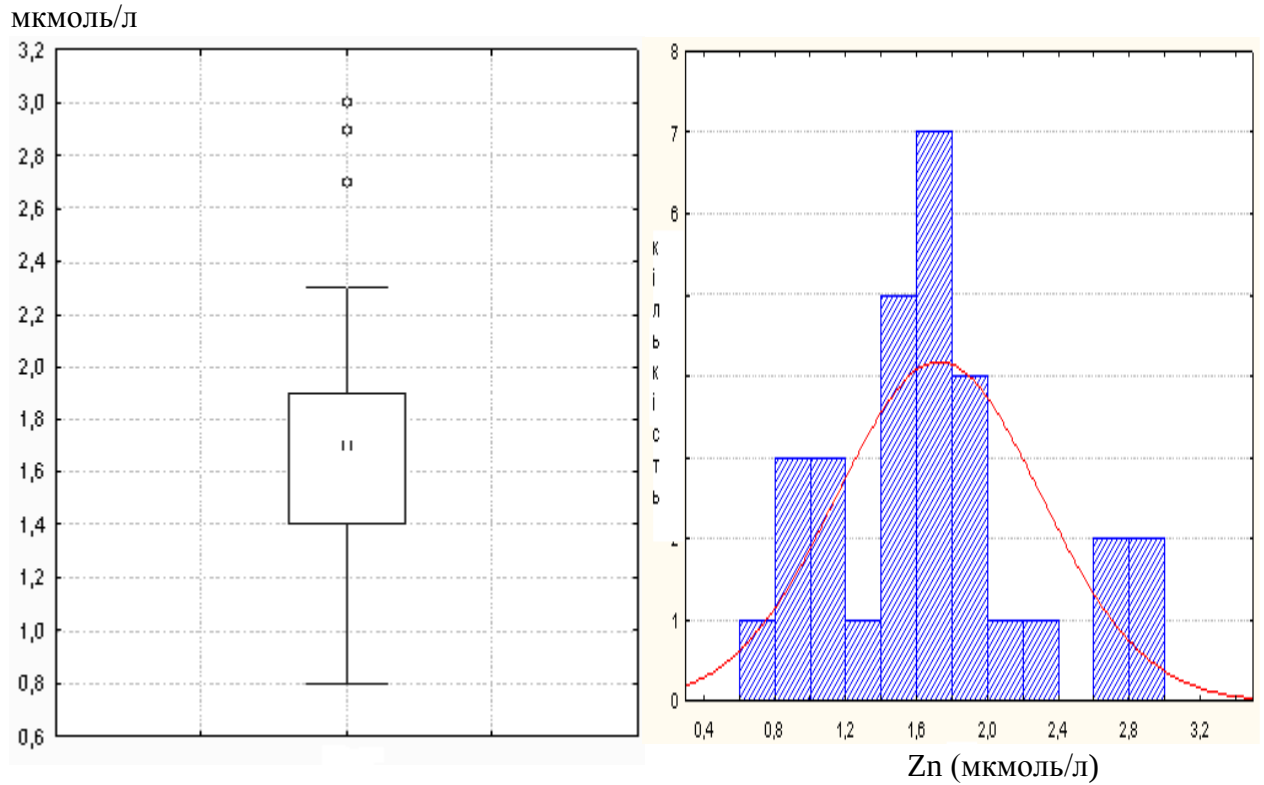


Рис.4.4. Рівень цинку в плазмі крові ВІЛ-інфікованих вагітних

Рівень цинку у крові ВІЛ-неінфікованих вагітних жінок був у межах 1,9-4,1 мкмоль/л ($\bar{x}=2,8$; ДІ: 2,51-3,18).

Вміст цинку у пуповинній крові дітей від ВІЛ-інфікованих жінок визначався в межах 0,8-3 ммоль/л ($\bar{x}=1,72\pm0,11$; ДІ: 1,4-1,93; $p=0,005$ порівняно з групою контролю) (рис. 4.5). У цій групі дітей 17 (56,7%) мали нормальний рівень цинку, 6 (20%) – дефіцит цинку легкого ступеня, 4 (13,3%) – дефіцит цинку середнього ступеня та 3 (10%) – тяжкий дефіцит цинку.



Умовні позначення:

- 75% (3-й кuartиль)
- 25% (1-й кuartиль)
- Сигмальне відхилення +2
- Сигмальне відхилення -2
- Середнє значення

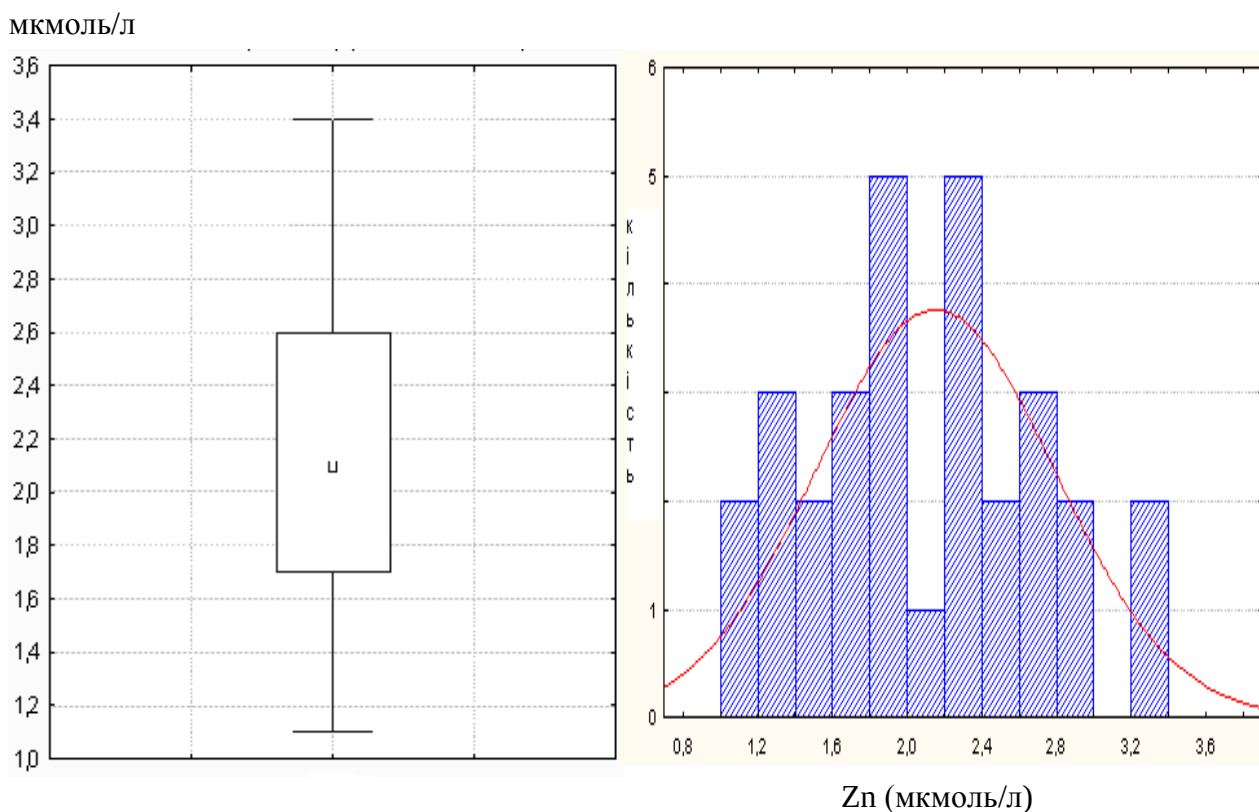
Рис.4.5 Вміст цинку в пуповинній крові дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками

Середній рівень цинку в пуповинній крові дітей, народжених ВІЛ-неінфікованими жінками (група контролю) склав $\bar{x}=2,12\pm0,19$ мкмоль/л. (ДІ:1,68-2,56).

Нами методом лінійної кореляції Пірсона виявлено, що між концентрацією цинку в крові ВІЛ-інфікованої вагітної та рівнем цинку в пуповинній крові новонародженого є вірогідний ($p<0,0001$) прямий сильний кореляційний зв'язок ($r=0,85$, 95% ДІ 0,7140-0,9288). Тобто, високим концентраціям цинку в крові ВІЛ-інфікованої вагітної, відповідає і високий рівень цинку в пуповинній крові дитини. У ВІЛ-неінфікованих дітей, народжених від жінок контрольної групи, теж виявлена подібна залежність, а

саме: при високій концентрації цинку в крові матері концентрація цинку в крові дитини теж була вищою ($r = 0,98$; 95% ДІ 0,9667-0,992; $p < 0,0001$).

Після вживання дітьми основної групи комерційної суміші, що містила 0,7 мг цинку в 100 мл суміші (найбільше, порівняно з іншими виробниками), та проведення повторних вимірів рівня Zn у плазмі крові у віці 8-10 місяців, виявлено, що у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками концентрація даного мікроелементу зросла до $2,14 \pm 0,12$ мкмоль/л (ДІ: 1,72-2,59; $p = 0,01995$ порівняно з його вмістом у пуповинній крові) (рис 4.6).



Умовні позначення:

- 75% (3-й кuartиль)
- 25% (1-й кuartиль)
- Сигмальне відхилення +2
- Сигмальне відхилення -2
- Середнє значення

Рис.4.6. Вміст цинку в крові дітей з перинатальним контактом ВІЛ після вигодовування сумішами протягом пів-року.

Закономірність спостерігається щодо зростання середнього рівня цинку в плазмі крові дітей контрольної групи, які отримували суміші з вмістом даного мікроелементу $\bar{x}=2,75$ мкмоль/л (ДІ: 2,37-3,48; $p=0,11$, порівняно з його концентрацією у плазмі пуповинної крові (рис 4.7).

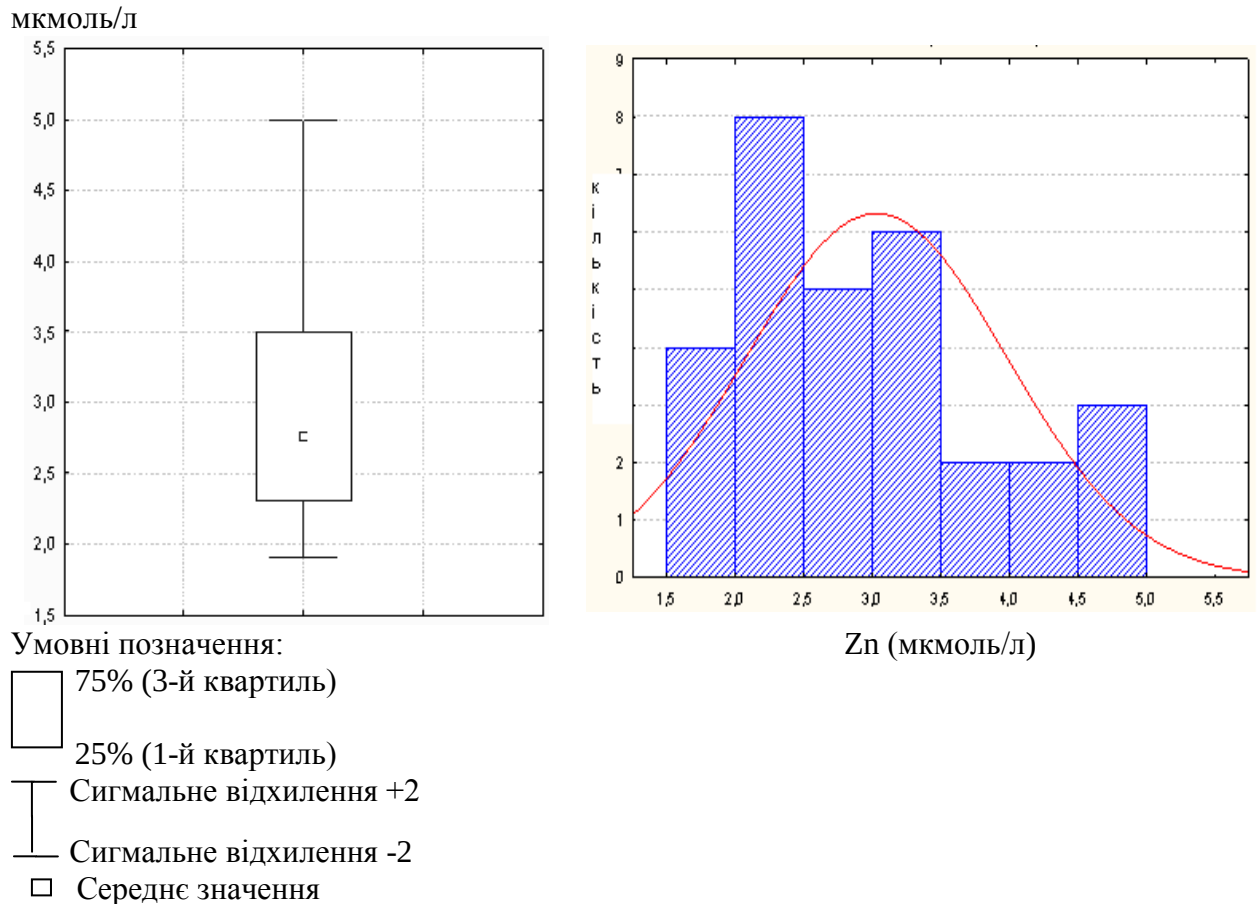


Рис. 4.7. Вміст цинку (мкмоль/л) у плазмі крові дітей, народжених ВІЛ-неінфікованими жінками, що протягом пів-року вигодовувалися молочними сумішами.

Таким чином, і в групі дітей з перинатальним контактом ВІЛ і у дітей, народжених ВІЛ-неінфікованими жінками, спостерігалось збільшення середнього рівня цинку в крові(рис. 4.8, рис. 4.9). Проте, вищі показники були в контрольній групі, в порівнянні з групою ВІЛ-інфікованих.

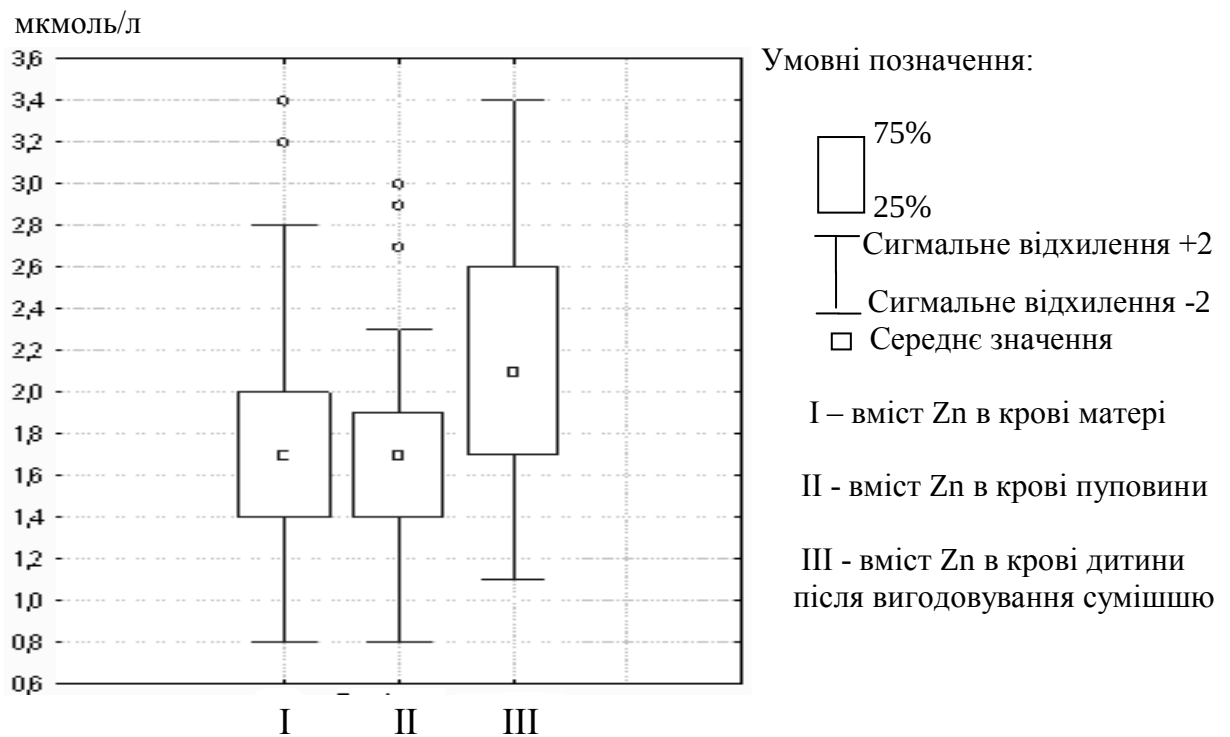


Рис. 4.8. Динаміка збільшення концентрації цинку в плазмі крові дітей з перинатальним контактом ВІЛ

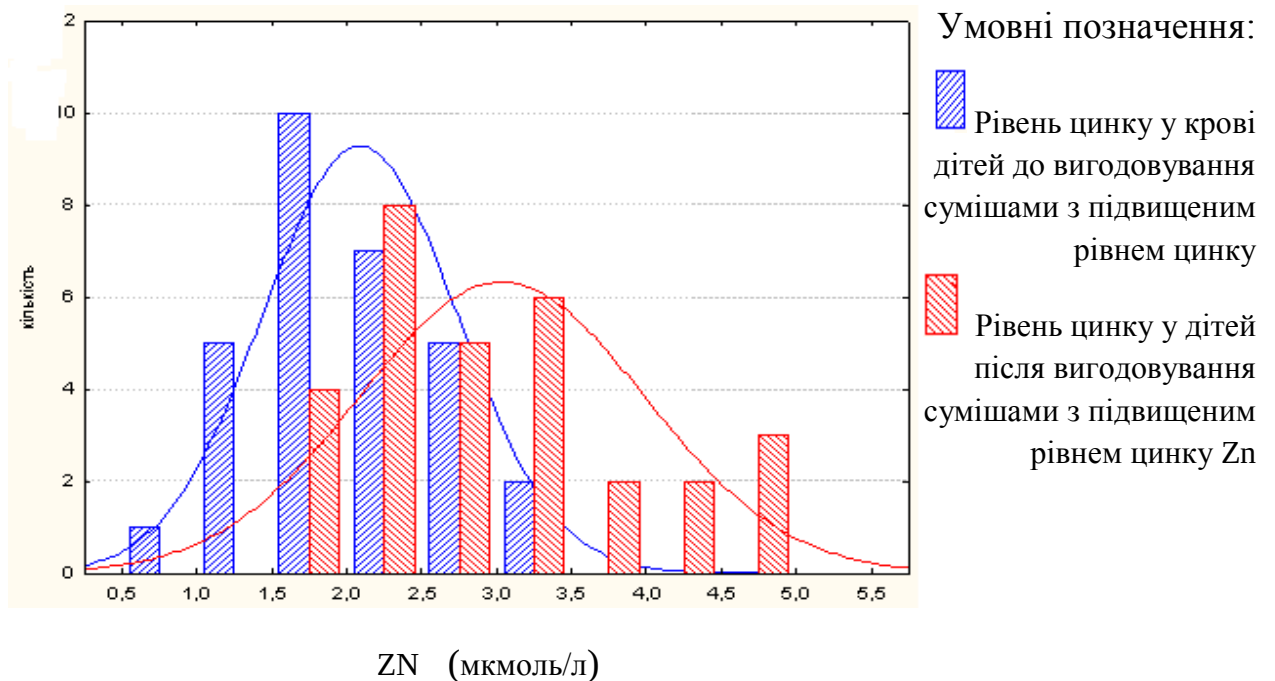


Рис. 4.9. Динаміка збільшення концентрації цинку в плазмі крові дітей з перинатальним контактом ВІЛ, що перебували на вигодовуванні сумішами з високим вмістом цинку.

У групі ВІЛ-інфікованих дітей рівень цинку в пуповинній крові коливався в межах 1-1,6 мкмоль/л ($\bar{x}$ =1,3; ДІ:1,051-1,548).

Після вживання комерційної молочної суміші, що містила 0,7 мг цинку в 100 мл готової суміші, рівень цинку в плазмі крові дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками та дітей контрольної групи зріс, порівняно з цинком у пуповинній крові (статистично значима різниця по вказаному показнику в динаміці для кожної групи $p < 0,05$) (рис 4.10).

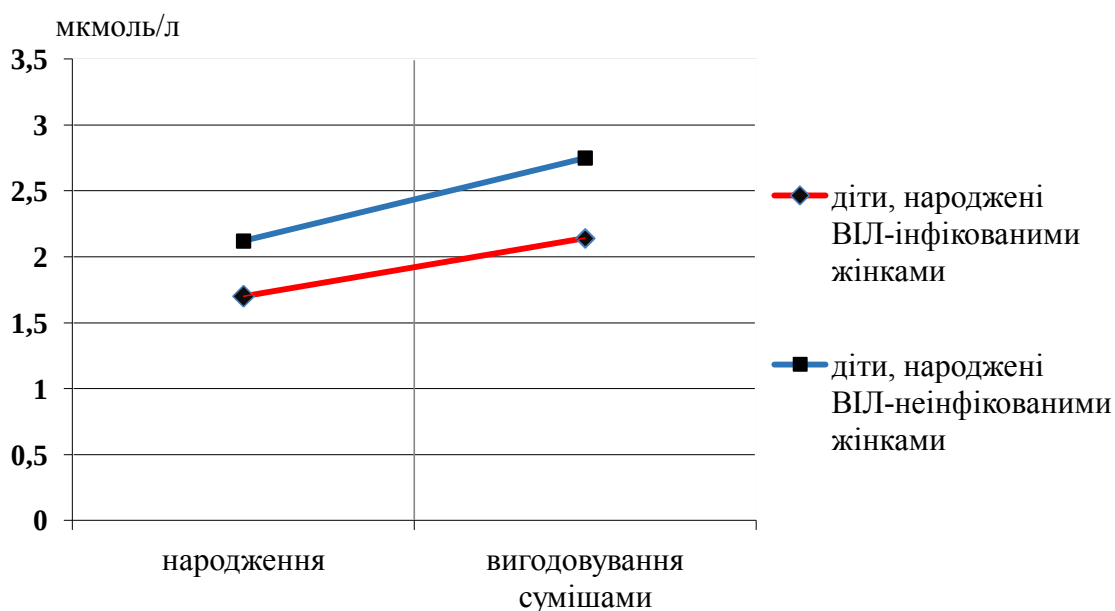


Рис. 4.10. Зростання середнього рівня цинку в плазмі крові дітей після прийому сумішей.

Таким чином, у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, в плазмі крові спостерігається дефіцит цинку різного ступеню. Проте, після вигодовування їх сумішами, що містять цинк у більших кількостях, ніж у інших виробників дитячого харчування, до річного віку його концентрація у плазмі крові зростає.

РОЗДІЛ 5

СТАН ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ, НАРОДЖЕНИХ ВІЛ-ІНФІКОВАНИМИ МАТЕРЯМИ У ЛЬВІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ ТА ЙОГО ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК ІЗ КОНЦЕНТРАЦІЄЮ ЦИНКУ В ПЛАЗМІ КРОВІ

5.1 Гестаційна зрілість та фізичний розвиток новонароджених

На відміну від дорослих, у перинатально інфікованих дітей ВІЛ-інфекція перебігає з деякими особливостями. Мета сучасної педіатрії – підвищити виживання ВІЛ-інфікованих дітей у світі. Тому аналіз факторів, що визначають варіабельність розвитку та захворювання таких дітей є актуальним предметом наукового дослідження.

Відомі дослідження, в яких доведено, що у жінок з дефіцитом цинку народжуються діти, з підвищеною захворюваністю у неонатальному періоді та малюковому віці[164]. Крім того, у дітей з дефіцитом цинку суттєво частіше виявляли малі аномалії розвитку, а захворюваність зі сторони різних органів та систем у цих дітей спостерігалися достовірно частіше[187].

Аналіз стану новонароджених на першій хвилині після народження за шкалою Апгар у балах показав, що 1 (2,9%) дитина, народжена ВІЛ-інфікованою жінкою і ВІЛ-статус якої в подальшому був позитивний, мала оцінку 1-3 бали, 1 (2,9%) – 4-5 бали, 15(44,2%) дітей – 6-7 бали і 17(50%) дітей – 8-10 балів.

У групі порівняння (ВІЛ-неінфіковані діти, народжені ВІЛ-інфікованими жінками) незначна більшість – 146 (55,23%) дітей народилася з оцінкою за шкалою Апгар 7-6 балів, а 10-8 балів одержало 139(44,77%) дітей, (t-критерій <95%).

Таблиця 5.1

Стан дітей після народження абс.ч.(%)

Група новонароджених	Кількість новонароджених	Оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині (бали)				Оцінка за шкалою Апгар на п'ятій хвилині (бали)			
		10-8	7-6	5-4	3-1	10-8	7-6	5-4	3-1
Основна	34	17 (50)	15 (44,2)	1 (2,9)	1 (2,9)	24 (70,6)	9 (26,5)	1 (2,9)	-
Група порівняння	285	139 (44,77)	146 (55,23)	-	-	278 (97,55)*	7 (2,45)*	-	-

Примітка: * – $p < 0,01$ щодо показників обох груп

На п'ятій хвилині після народження стан дітей з основної групи покращився: оцінка 10-8 балів мала місце у 24(70,6%) дітей. 7-6 балів – у 9(26,5%) дітей, 5-4 бали – у 1(2,9%) дитини. Оцінка 10-8 балів за шкалою Апгар на п'ятій хвилині була у 278(97,55%) здорових новонароджених, 7-6 балів – у 7(2,45%) дітей.

Щодо розподілу за масою тіла ВІЛ-інфікованих немовлят, що народилися від ВІЛ-інфікованих жінок, то 27 дітей (75,5%) народилися з масою понад 2500 г, тоді як в групі порівняння 275 (96,5%) дітей народилися з масою 2500-4000 г (t - критерій $>99,9\%$).

Таблиця 5.2

Розподіл дітей з основної групи за масою тіла при народженні абс.ч.(%)

Група новонароджених	Кількість новонароджених	Маса тіла			
		1901-2500	2501-3000	3001-3500	3501-4000
Основна	34	7(20,5%)	17(50%)	9(26,6%)	1(2,9%)
Група порівняння	285	11(3,9%)*	175(61,4%)*	96(33,7%)	3(1%)

Примітка: * - $p < 0,01$ щодо показників обох груп

При порівнянні з референс-стандартами фізичного розвитку новонароджених дітей міста Львова та Львівської області[253] ми отримали

результати, що свідчать про те, що у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, основні показники фізичного розвитку знижені, у порівнянні з дітьми, народжених ВІЛ-неінфікованими жінками. Середня маса тіла у новонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів сягала 2909 г (95% ДІ: 2871-2989). Середня маса тіла у новонароджених по Львівській області – 3478(95% ДІ: 3369- 3572). Вірогідність нульової гіпотези між середніми маси тіла, при порівнянні цих груп дітей, що народжені ВІЛ-неінфікованими і ВІЛ-інфікованими жінками склала $p < 0,001$.

Середній зріст ($\bar{x}$) новонароджених дітей, що народилися від ВІЛ-інфікованих жінок, та в подальшому були визнані ВІЛ – інфікованими, був $48,8 \pm 1,09$ см. Середній зріст ВІЛ-неінфікованих дітей, що народилися від ВІЛ-інфікованих жінок, був $49,7 \pm 1,01$ см. Це теж не відповідало середньому регіонарному антропометричному стандарту, що дорівнював $51,84 \pm 1,61$. Вірогідність нульової гіпотези між середніми зросту, при порівнянні груп дітей основної та контрольної групи $p < 0,05$.

При порівнянні індексу маси тіла ($\text{кг}/\text{м}^2$) в новонароджених від ВІЛ – інфікованих матерів $12,67 \pm 0,81$ та середнім показником для новонароджених Львівської області [226] – $12,92 \pm 0,82$ ми не знайшли достовірно значущої різниці.

Термін гестації у двох групах відображено в таблиці 5.3

Таблиця 5.3

Розподіл дітей з груп за терміном гестації абс.ч.(%)

Група новонароджених	Кількість новонароджених	Термін гестації у тижнях(%)					
		36	37	38	39	40	41
Основна	34	2(5,9)	5(14,7)	2(5,9)	9 (26,5)	16 (47)	0
Група порівняння	285	4(1,4)	21(7,4)	57 (20)*	103 (36)	85(29,2)	17(6)*

Примітка: * – $p < 0,01$ щодо показників обох груп

При співставленні маси тіла при народженні до гестаційного віку в групі дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями були отримані дані, відображені у таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

Співвідношення між масою при народженні та гестаційним віком у дітей, народжених ВІЛ- інфікованими матерями (%).

Група новонароджених	Кількість новонароджених	Для свого гестаційного віку		
		великий	відповідний	малий
Основна	34	1(2,9%)	29(85,4%)	4(11,7%)
Група порівняння	285	5(1,7%)	181(63,5%)	99(34,8%)

Як видно з таблиці 5.4, більша частина дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями мала при народженні таку масу, що відповідала їхньому гестаційному віку. Згідно з роботою Котової Н.В.[44], розподіл новонароджених за гестаційною зрілістю та відповідністю фізичного розвитку термінам гестації залежить від пренатальної експозиції наркотичних речовин, як у ВІЛ – інфікованих, так і у ВІЛ-інфікованих новонароджених. Враховуючи те, що серед ВІЛ-інфікованих жінок у Львівській області рівень наркоманії до вагітності був 9,2%, а при вагітності зменшився до 3,5%, (дані з індивідуальних карт вагітних і породіль), результати нашої роботи підкріплюють це твердження.

Рання неонатальна адаптація малюків, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, характеризувалася розвитком у них дезадаптаційних синдромів, серед яких провідне місце займали дихальні розлади, жовтяниця та неврологічні порушення (рис 5.1).

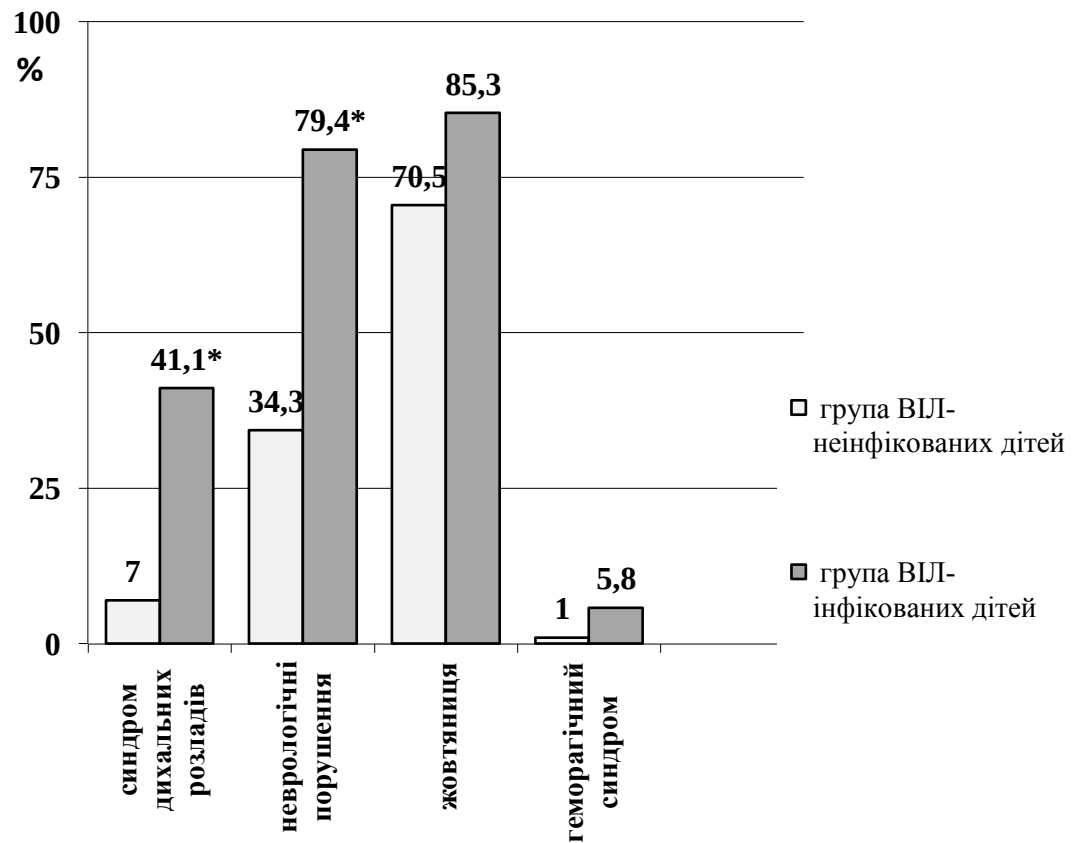


Рис. 5.1. Захворюваність малюків , народжених ВІЛ-інфікованими матерями
Примітка: * – $p < 0,001$ щодо показників обох груп

Так, у більшості ВІЛ-інфікованих дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів виявлено синдром дихальних розладів (41,1%), що достовірно вище в порівнянні з групою ВІЛ-неінфікованих дітей (7%), народжених від ВІЛ-інфікованих матерів ($p < 0,001$).

Клінічні ознаки неврологічних порушень у новонароджених, що народилися від ВІЛ-інфікованих матерів відзначалися поліморфізмом. У деяких дітей було виявлено клінічні ознаки пригнічення центральної нервової системи, в той же час у інших пацієнтів з'являлася гіперзбудливість. Саме тому найчастішими діагнозами, які виставляли дітям, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, були синдром церебральної збудливості (48,6%) та гіпоксично- ісхемічна енцефалопатія (21,9%).

Як видно із рисунка 5.1. жовтяниця новонароджених спостерігалася у 85,3 % дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів, тоді як у дітей з контрольної групи вона склала 70,5 % ($p=0,069$).

Таким чином, отримані дані свідчать про високу частоту захворюваності у групі новонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів. Звичайно, у таких випадках імунний статус матері та застосування вагітною наркотичних речовин може негативно впливати на стан новонароджених та призводити до порушення нормального перебігу періоду ранньої неонатальної адаптації. Ці дані співпадають з думкою батьох авторів [16, 17, 20, 97, 150], що вивчали стан здоров'я дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями.

Було проаналізовано вагу кожної дитини, народженої ВІЛ-інфікованими жінками, у віці пів-року. Важкість гіпотрофії оцінювали у відповідності фактичної маси даним центильної таблиці. При перебуванні показника маси в межах 25-10 центиля виставлялася гіпотрофія I ступеня, в межах 10-3 центиля – II ступеня важкості [227]. Загалом, у досліджуваній когорті дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, гіпотрофія у віці пів – року спостерігалася у 25,7% (95% ДІ 21,81-29,59) хворих.

При зіставленні частоти гіпотрофії у пів-річному віці слід відмітити, що вона спостерігалася достовірно частіше у інфікованих ВІЛ-експонованих дітей у порівнянні з групою контролю. У дітей із негативним ВІЛ-статусом, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів гіпотрофію було діагностовано у 22,1% (95% ДІ 16,93–27,27), із них середньотяжка гіпотрофія спостерігалася у 18,3% (95% ДІ 16,42-20,18), а легкого ступеня важкості – в 81,7% (95% ДІ 77,93-85,47) дітей. У дітей із позитивним ВІЛ-статусом, гіпотрофію у пів-річному віці було діагностовано у 55,88% (95% ДІ 44,97-66,79). З них середньотяжка гіпотрофія спостерігалася у 23,63% (95% ДІ 16,62-30,63), а легкого ступеня важкості – в 76,37% (95% ДІ 70,93-81,81) дітей.

Одним із завдань наукової роботи було з'ясувати, чи у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками у Львівській області є взаємозв'язок між концентрацією цинку та захворюваністю.

Порівняння показників здійснювали шляхом співставлення частоти бінарної ознаки в групах шляхом розрахунку відношення шансів (ВШ) і його 95% довірчого інтервалу (ДІ) [238]. $ВШ^{1-2}$ показує, у скільки разів ознака зустрічається частіше у ВІЛ-інфікованих дітей у порівнянні з неінфікованими; $ВШ^{кг-1}$ показує, в скільки разів більш ймовірна ознака у групі неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих матерів у порівнянні з дітьми із популяції.

Було обстежено 10 ВІЛ-інфікованих дітей, у віці півроку, групами порівняння були 21 ВІЛ-неінфікована дитина, народжена ВІЛ-інфікованими жінками, та 30 ВІЛ-неінфікованих дітей, народжених ВІЛ-неінфікованими жінками, такого ж віку.

Аналіз рангової кореляції методом Кендала між концентрацією цинку в крові та гіпотрофією у дітей із підтвердженим діагнозом ВІЛ-інфекція не виявив їх статистично значущого зв'язку ($\tau = 0,0$). Натомість отримані нами дані свідчать про наявність слабого прямого зв'язку ($\tau = 0,25$) між затримкою ВУ розвитку та гіпотрофією у цій групі. Крім того, було виявлено зв'язок між гіпотрофією у ВІЛ-інфікованих дітей та подальшим розвитком у них таких аліментарно-залежних хвороб, як рахіт ($\tau = - 0,75$; $p < 0,01$) та екзема ($\tau = - 0,65$; $p < 0,05$). У ході дослідження у ВІЛ-неінфікованих немовлят, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів, було виявлено позитивний зв'язок сильної сили між масою тіла та рівнем $CD4^+$ Т-лімфоцитів ($\tau = - 0,57$; $p < 0,01$), масою тіла та рівнем цинку в крові ($\tau = - 0,77$; $p < 0,01$).

Середні показники концентрації цинку в плазмі крові та маси тіла в групі дітей, народжених ВІЛ-неінфікованими матерями (відповідно 2,32 мкмоль/л (1,6-4) та 3108 г (2520-3400)) були значно вищі ($p < 0,001$), ніж у групі ВІЛ-неінфікованих дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями (відповідно 1,95 мкмоль/л (0,24-2,5) і 2624 г (2280 – 2950) та 1,2 мкмоль/л (0,1-1,5) і 2420 г (2200-2640) в групі ВІЛ-інфікованих дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями.

У піврічному віці у неінфікованих дітей ВІЛ-інфікованих матерів при аналізі зв'язків методом Кендала виявлений взаємозв'язок між гіпотрофією та ЗВУР ($\tau = 0,41$).

За допомогою методу лінійної кореляції Пірсона встановлено, що поміж масою дітей при народженні та концентрацією цинку в плазмі крові існує вірогідний ($p < 0,05$) прямий середньої сили кореляційний зв'язок ($r = 0,43$). Це є свідченням того, що при збільшенні маси дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів, достовірно зростає і вміст цинку у їх плазмі крові. Водночас значення коефіцієнта регресії ($R_{x/y}$), яке становить 0,70 свідчить про те, що із збільшенням маси тіла при народженні на кожні 1000 грам, середня концентрація цинку у крові дітей даної групи зростає в середньому на 0,7 мкмоль/л. Рівняння регресії $y = 0,3251x + 2,1414$.

Аналіз отриманих результатів переконливо доводить, що поміж зростом при народженні та вмістом цинку у плазмі крові дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів існує вірогідний ($p < 0,01$) прямий середньої сили кореляційний зв'язок ($r = 0,51$). Це є свідченням того, що при збільшенні росту дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів достовірно зростає і вміст цинку у їх плазмі крові. Отриманий коефіцієнт регресії ($R_{x/y} = 0,10$) дозволяє стверджувати, що при збільшенні росту новонароджених на 1 см, вміст цинку у плазмі їх крові зростає в середньому на 0,1 мкмоль/л. Рівняння регресії $y = 2,98x - 0,008$.

У ході виконання наукового дослідження виникла гіпотеза про можливий взаємозв'язок затримки внутрішньоутробного розвитку в дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів, та концентрації цинку в плазмі їх крові. Для підтвердження чи спростування даної гіпотези було проведено обробку отриманих даних шляхом обрахунку непараметричного критерію Манна-Уїтні (англ. Mann-Whitney U-test). Для цього у дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів, було визначено рангові місця концентрації цинку щодо тих дітей, які мали затримки внутрішньоутробного розвитку (вони визначалася за допомогою стандартних перцентильних таблиць для оцінки

фізичного розвитку), та у тих, які були без такої патології. Отриманий критерій ($T = 2,13$) перевищує табличні значення для безпомилкового прогнозу 95% ($p < 0,05$). Тобто, з ймовірністю 95% можна стверджувати, що у дітей основної групи, котрі мали затримку внутрішньоутробного розвитку, вміст цинку в плазмі крові буде меншим, ніж у тих дітей, котрі не мали даної патології.

При диспансерному спостереженні за ВІЛ-інфікованими дітьми у ЛОЦ ПБС ми не спостерігали у них проявів, властивих для клінічної категорії С, окрім зменшення числа $CD4^+$ -Т-лімфоцитів нижче 200/мкл. Наведене вище можна пояснити максимально раннім виявленням ознак прогресування ВІЛ-інфекції та своєчасному призначенню специфічної терапії. Натомість у 100% цих дітей переважали ознаки категорії А. Із них – лімфоаденопатія та повторні респіраторні інфекції у 100% дітей, гепатомегалія – 63%, спленомегалія – 41,9%, дерматити – 35,4%, паротити – 9,6% дітей. Рідше зустрічалися ознаки категорії В – у 93,5% дітей. Серед них – анемія менше 80г/л – у 74,1 %, нейтропенія менше 1000мм^3 – у 87%, кандидоз, персистуючи 2 місяці – 6,4 %, захворювання, що викликане *Herpes simplex* – 9,6 % дітей.

Серед усіх дерматитів, що були діагностовані у ВІЛ-інфікованих дітей на atopічний припало 70%. Це можна пояснити штучним вигодовуванням дітей та змінами гуморальної ланки імунітету.

У 45,16% ВІЛ-інфікованих дітей протягом першого року життя спостерігалися ознаки перинатального ураження ЦНС, а саме затримка нервово-психічного розвитку, м'язова гіпо- та гіпертензія. При застосуванні коефіцієнта кореляції Кендала ми з'ясували, що між вище вказаними ознаками та недоношеністю є позитивна асоціація помірної сили ($\tau = 0,42$).

Кількість випадків шпиталізації в стаціонар ВІЛ-інфікованих дітей протягом першого року була вірогідно вищою – 1,07(95% ДІ 0,91-1,24), ніж у ВІЛ-неінфікованих дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками – 0,48 (95% ДІ 0,41-0,53).

5.2 Показники імунітету на першому році життя у дітей, народжених ВІЛ-позитивними жінками.

Рівень $CD4^+$ -Т-лімфоцитів у крові ВІЛ-інфікованих дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками коливався в межах 3-45%. Рівень $CD4^+$ -Т-лімфоцитів у крові ВІЛ-неінфікованих дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками був 13-49%.

При оцінці показників клітинної ланки імунітету, отримано показники, відображені в таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

Деякі імунологічні показники ВІЛ-інфікованих дітей

		$CD3^+$ (у 6 міс) N = 946- 2079/мл	$CD4^+$ (у 6 міс) N = 35- 55%	Індекс цитотоксичності N = 19 - 35%	Імунорегуляторний індекс N = 1,2 - 2,1%	Вірусне навантаження до старту АРТ
Середнє значення		918,03	30,45	45,14	0,907	956758,6
Станд. похибка		38,31	1,64	1,31	0,03	325205,2
Ді 95%	верхній	996,06	33,804	35,98	0,3	1619180
	нижній	839,99	27,10	54,30	1,6	294337,2

Показано, що абсолютна та відносна кількість $CD3^+$ та $CD4^+$ -Т-лімфоцитів у піврічному віці суттєво нижча від вікової норми. Індекс цитотоксичності, що являє собою співвідношення $CD45^+$ -Т-лімфоцитів до $CD3^+$ та $CD8^+$ -Т-лімфоцитів і відображає функціональну активність природних кілерів, був помітно вищий за норму. Також було виявлено зниження імунорегуляторного індексу (співвідношення Т-хелперів і Т-супресорів ($CD4^+/CD8^+$)) відносно вікової норми.

Застосування кореляційного і регресійного аналізів при дослідженні взаємозалежності між концентрацією цинку та рівнем $CD4^+$ -Т-лімфоцитів,

дозволяє стверджувати про наявність вірогідного ($p < 0,01$) прямого середньої сили кореляційного зв'язку ($r = 0,55$). Це є свідченням того, що при збільшенні концентрації цинку в плазмі крові зростає також і рівень $CD4^+$ T-лімфоцитів у крові дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів. Значення коефіцієнта регресії ($R_{x/y} = 0,04$) свідчить про той факт, що із зростанням концентрація цинку в плазмі крові дітей даної групи на 0,04 мкмоль/л, зростає і рівень $CD4^+$ T-лімфоцитів в середньому на 1_[AF1] % (рис 5.2.).

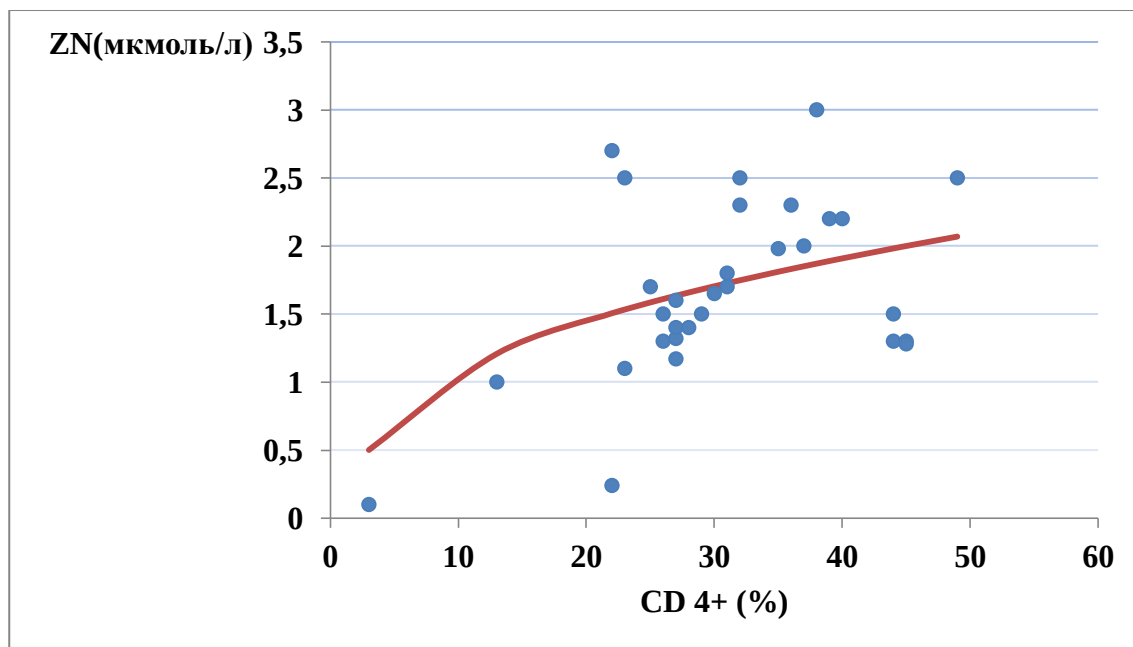


Рис. 5.2. Залежність рівня $CD4^+$ T-лімфоцитів та рівня цинку в крові ВІЛ-інфікованих дітей

При визначенні залежності рівня $CD3^+$ T-лімфоцитів та рівня цинку в плазмі, в групі ВІЛ-інфікованих дітей було знайдено сильні корелятивні зв'язки ($r=0,5443$; 95% ДІ 0,2415-0,7506; $p=0,0013$) (рис.5.3).

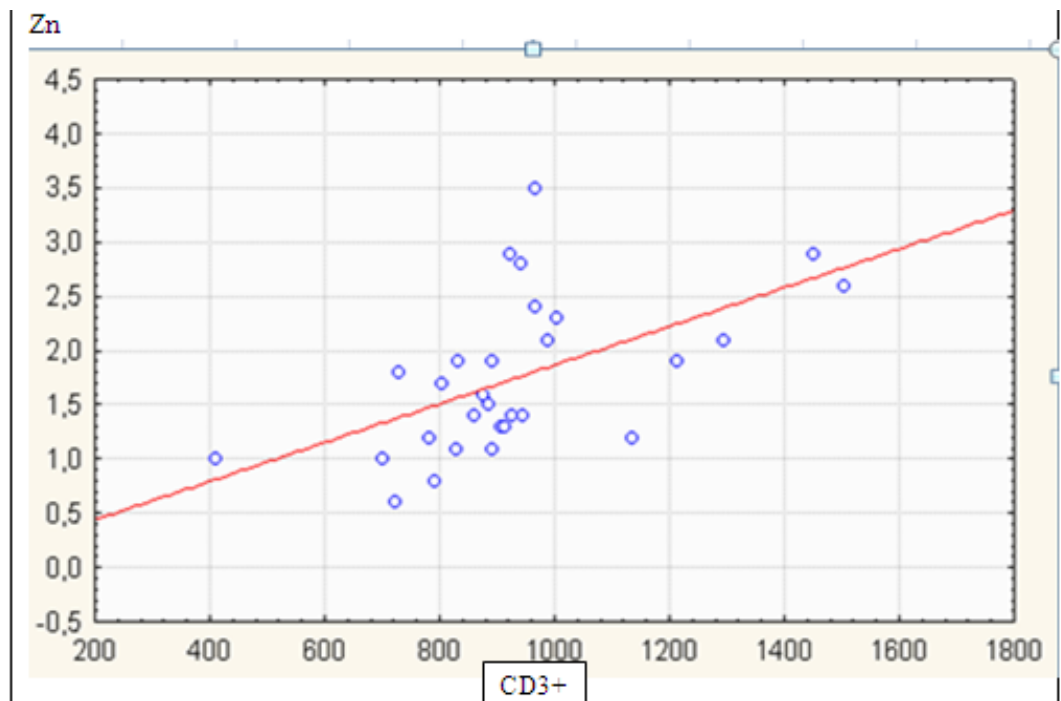


Рис.5.3. Залежність рівня CD3⁺Т-лімфоцитів та рівня цинку в крові ВІЛ-інфікованих дітей

Аналіз отриманих даних у групі дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів передбачав пошук взаємозв'язку концентрації цинку в плазмі крові та наявністю супутньої інфекційної патології. 31 дитина, народжена ВІЛ-інфікованими жінками мали наступні інфекційні захворювання: у 7 – пневмоцистна пневмонія, у 2 – інфекції шкіри та кон'юнктивіт, по 1 випадку герпесвірусної інфекції, кандидозу та отиту. Кількість епізодів гострого респіраторного захворювання на протязі року була 2,45 (95% ДІ 2,27-2,63). Кількість епізодів кишкових інфекцій протягом року – 1,97 (95% ДІ 1,71-2,24).

У дітей з дефіцитом цинку важкого та середнього ступеня ГРВІ та кишкові розлади виникали частіше (F-критерій Фішера для діареї =1,10, та F-критерій Фішера для ГРВІ =1,69, $p < 0,1$), порівняно з показниками у групі дітей з легким дефіцитом цинку, але ці дані виявилися статистично не достовірними.

Враховуючи значення поглиблення імунodefіциту ВІЛ-інфікованих у виникненні та прогресуванні інфекційних захворювань, ми вирішили більш детально дослідити залежність їх виникнення від концентрації цинку в плазмі крові за допомогою методу логістичної регресії.

Сильні кореляційні зв'язки виявлено при вивченні залежності між концентрацією цинку в плазмі крові ВІЛ-інфікованих матерів, та ймовірністю розвитку СНІДу в її ВІЛ-інфікованої дитини ($r=0,8126$, 95%ДІ $0,6088-0,9158$, $p<0,0001$), а також в пуповинній крові ВІЛ-інфікованої дитини та ймовірністю розвитку у неї СНІДу ($r=0,9906$, 95%ДІ $0,9131-0,9990$, $p=0,0001$).

При вивченні впливу вигодовування дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, сумішами, що містили в своєму складі цинку більше, ніж інші, на ймовірність появи в них ознак ВІЛ-інфекції, статистично достовірної залежності не було виявлено ($OR = 0,9806$; 95%ДІ $0,1064-1,9836$; $p = 0,791$), хоча рівень цинку в крові ВІЛ-неінфікованих дітей був вищим від рівня цинку в ВІЛ-інфікованих.

Достовірних корелятивних зв'язків не було виявлено при дослідженні взаємозв'язку рівня $CD4^+$ Т-лімфоцитів і вірусного навантаження до АРТ ($r=-0,0327$, $p=0,8542$) та в процесі проведення АРТ (1 рік). ($r= - 0,07319$, $p=0,6856$).

Під час моніторингу ВІЛ-інфікованих дітей фіксувався час появи клінічних ознак, що вказували на певну стадію ВІЛ-інфекції. Ми проаналізували вплив терміну початку АРТ та ряду імунних й біохімічних показників ВІЛ-інфікованих дітей на швидкість появи у них різних стадій ВІЛ-інфекції.

До переліку змінних, відібраних як потенційні предиктори розвитку клінічних стадій ВІЛ-інфекції у ВІЛ-інфікованих дітей увійшло 7 ознак: рівень $CD3^+$ Т-лімфоцитів до початку АРТ; рівень $CD4^+$ Т-лімфоцитів до початку АРВ-терапії; час початку АРВ-терапії; вірусне навантаження до початку АРВ-терапії; вірусне навантаження в процесі АРВ-терапії; рівень

цинку в крові дитини до АРВ-терапії; рівень цинку в крові дитини після року АРВ-терапії. Стадії хвороби фіксувались відповідно до появи клінічних ознак, згідно з класифікацією ВІЛ – інфекції у дітей (ВООЗ, 2005 р). Результати аналізу співвідношення шансів наведено в таблиці 5.6

Таблиця 5.6

Вплив ряду показників на розвиток стадій ВІЛ-інфекції у ВІЛ-інфікованих дітей

Показники	OR	p	Стандартна похибка
Рівень CD3 ⁺	0,220	0,909	0,016
Рівень CD4 ⁺	-0,020	0,735	0,363
Час початку АРВ-терапії	0,660	0,005	0,395
Вірусне навантаження на момент початку АРВ-терапії	-0,377	<0,001	0,441
Вірусне навантаження після року проведення АРВ-терапії	-0,006	<0,001	0,661
Рівень цинку на момент початку АРВ-терапії	0,176	4,390	0,611
Рівень цинку після року проведення АРВ-терапії	0,214	4,177	0,969

Аналіз результатів дослідження виявив, що на швидкість розвитку стадій ВІЛ-інфекції достовірно впливають час початку АРВ-терапії, вірусне навантаження до початку АРВ-терапії, та вірусне навантаження в процесі АРВ-терапії.

До переліку змінних, які можна вважати потенційними предикторами розвитку СНІДу у ВІЛ-інфікованих дітей увійшли ті ж самі 7 ознак.

Діагностичними критеріями СНІДу були клінічні ознаки захворювання, згідно класифікації ВООЗ, 2005 р).

Результати множинного регресійного аналізу наведено в таблиці 5.7

Таблиця 5.7

Вплив ряду показників на розвиток СНІДу у ВІЛ-інфікованих дітей

Показники	OR	95% ДІ	p	Стандартна похибка
Рівень CD3 ⁺	0,980	0,963 - 0,998	0,028	0,009
Рівень CD4 ⁺	1,43	0,968 - 2,111	0,071	0,198
Час початку АРВ-терапії	1,258	0,954 - 1,658	0,102	0,140
Вірусне навантаження до початку АРВ-терапії	1,000	1,000 - 1,000	0,123	<0,001
Вірусне навантаження після року АРВ-терапії	1,000	1,000 - 1,000	0,414	<0,001
Рівень Zп до АРВ-терапії	0,181	0,006 - 4,831	0,307	1,675
Рівень Zп після року АРВ-терапії	9,400	0,023 - 765,861	0,463	3,057

Проведені дослідження показали, що із перевірених нами ознак лише рівень CD3⁺Т-лімфоцитів може вважатися статистично достовірним предиктором розвитку СНІДу.

Оцінка Каплана-Майєра функції ризику розвитку СНІДу показала наступний розподіл по місяцях життя (рис.5.4)

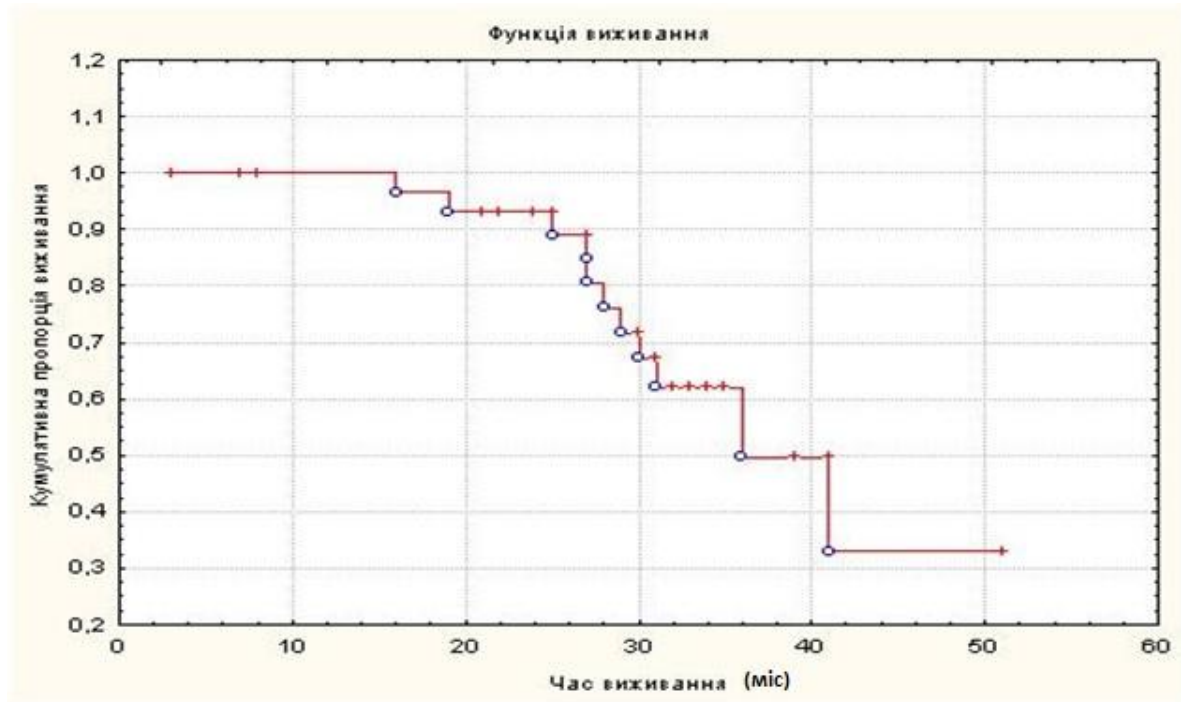


Рис. 5.4. Ризик розвитку СНІДу у ВІЛ-інфікованих дітей Львівської області в часі

Як видно з рисунку 5.4, ризик розвитку СНІДу у ВІЛ-інфікованих дітей зростає після другого року життя і на четвертому році наближено дорівнює одиниці.

Таким чином, аналіз стану здоров'я дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками показав, що він характеризується збільшенням ризику виникнення ускладнень перинатального періоду та зростанням частоти захворювань в періоді грудного віку.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Захист материнства і дитинства – одна з найактуальніших проблем сучасності. Загострення соціальних та економічних проблем, ескалація техногенних катастроф, стрімке поширення епідемії ВІЛ-інфекції на початку ХХІ століття значно впливають на стан репродуктивного здоров'я жінок, захворюваність і смертність дітей, потребують від держави та суспільства пильного ставлення. Згідно зі стратегією ВООЗ «Здоров'я-21: Основи політики досягнення здоров'я в Європейському регіоні ВООЗ», поліпшення якості медичної допомоги жінкам і дітям має бути пріоритетним напрямком реформування медичної галузі. 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. 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. Тому зниження інфікування дітей ВІЛ від матерів є пріоритетною задачею сучасної медицини.

Профілактика перинатальної трансмісії ВІЛ, а також лікування і підтримка ВІЛ-інфікованих жінок та їх дітей – важливі напрямками у комплексній стратегії профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, згідно з рекомендаціями ВООЗ [238].

Мета цієї стратегії, що включає низку медичних заходів, – зниження частоти ВІЛ-інфекції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками до 2 %, або частоти ВІЛ-інфекції у новонароджених до 1 випадку на 100 000 народжених живими малюків [39].

В світовій літературі останнього п'ятиріччя представлені епідеміологічні дослідження, що засвідчують зростання частоти народження ВІЛ-

інфікованих дітей. Так, у більшості країн Африки та Азії, незважаючи на численні програми щодо ППМД, кількість дітей з перинатальним контактом ВІЛ, які потім визнані ВІЛ-інфікованими, незмінно зростає [139]. Поширеність даної проблеми в Україні, зокрема в Західному регіоні, в порівнянні з цими країнами, не є загрозливою, хоча динаміка інфікування ВІЛ в Україні в цілому, залишається однією з найгірших у Європі.

Різницю між частотою народження ВІЛ-інфікованих дітей в світі та в Україні можна пояснити комплексом факторів, як от: своєчасне обстеження ВІЛ-інфікованих вагітних та народжених ними дітей, відмова від грудного вигодовування, культурні традиції регіону, розповсюдженням наркоманії.

Суттєве зниження рівня передачі ВІЛ від матері до дитини — із 27,8% у 2000 р. до 6,3% у 2008 р. — експерти називають найбільш вагомим здобутком України у боротьбі з ВІЛ/СНІДом. Більш амбітною є мета України в рамках нової стратегії ЮНЕЙДС — до 2018 р. досягти нульового рівня передачі ВІЛ від матері до дитини.

Таким чином, департамент ЮНЕЙДС намітив цілі до виконання в найближчому майбутньому по Україні, проте, перед їх втіленням стоїть ряд проблем. Вони торкаються насамперед формуванням прихильності до АРВ-профілактики у вагітних; недостатнім забезпеченням лабораторної діагностики ВІЛ у вагітних жінок та дітей: ризики відсутності тест-систем, технічні складності з доставкою зразків крові з віддалених місць до лабораторій центрів СНІДу; недосконалістю системи моніторингу ППМД. З огляду на сказане, метою нашої роботи було покращення ефективності запобігання вертикальної передачі ВІЛ шляхом оптимізації профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини та удосконалення діагностичних підходів, щодо визначення прогнозу розвитку захворювання у ВІЛ – інфікованих дітей.

Для досягнення поставленої мети було поставлено ряд дослідницьких задач, а саме, вивчити ефективність застосування різних протоколів профілактики вертикальної передачі ВІЛ у Львівській області, дослідити та

дати оцінку взаємозв'язку показників коректності і повноти застосування протоколів профілактичного лікування та рівня вертикальної передачі ВІЛ, визначити можливість вибору альтернативної схеми протоколу в окремих випадках неприхильності до АРВ-терапії та виявити взаємозв'язок рівня Zn у крові ВІЛ-інфікованих дітей і швидкістю розвитку в них інфекцій.

Робота включала три етапи. На першому етапі дослідження вивчалася динаміка перинатальної трансмісії ВІЛ з урахуванням методів профілактики та вплив прихильності до терапії. Для цього було проаналізовано 319 обмінних карт малюків, що мали перинатальний контакт ВІЛ, проведене анкетування 112 ВІЛ-інфікованих матерів, враховано динаміку антитіл та з допомогою ПЛР виявлено антигени ВІЛ. Велося спостереження за дітьми та визначено рівень трансмісії ВІЛ.

Одночасно, з метою вивчення проблеми дефіциту цинку в дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, було виконано другий етап наукових досліджень, який передбачав проведення проспективного клініко-лабораторного обстеження дітей, які перебували під спостереженням педіатра у ЛОЦ профілактики та боротьби зі СНІДом, група включала 31 дитину.

В подальшому, при виявленні дефіциту цинку, ми сконцентрували свою увагу на чинники, що могли впливати на коливання рівня його концентрації в організмі. В зв'язку з медико-соціальним значенням та труднощами у лікуванні ВІЛ-інфікованих дітей розроблення рекомендацій щодо запобігання дефіциту цинку і можливій профілактиці цинк-асоційованих патологічних станів стало завданням третього етапу наших досліджень.

З'ясовано, що за період, охоплений дослідженнями, в Львівському обласному центрі профілактики та боротьби зі СНІДом перебувало 475 жінок у віці від 15 до 49 років. В останні роки кількість ВІЛ-інфікованих жінок дітородного віку в області постійно зростає, що співпадає з показником по Україні, за даними департаменту охорони материнства, дитинства та

санаторного забезпечення МОЗ України та відповідає тенденціям, що спостерігаються в Російській федерації [239]. Вагітність у них перебігала з ускладненнями: гестози спостерігалися у 50 жінок, частота фетоплацентарної недостатності складала 72 (41,8%). Серед цих жінок до вагітності було поширене тютюнопаління – 75(43,6%) жінок, вживання алкоголю – 21(12,2%), наркоманія - 16(9,3%). Дещо схожу структуру подано Посоховою С.П., щодо жінок центрального регіону України. Дослідником також було встановлено позитивний корелятивний зв'язок між частотою передачі ВІЛ від матері до дитини і тютюнопалінням ($r = +0,92$, $p < 0,05$) та низьким набуванням маси тіла ($r = +0,99$ $p < 0,05$) [26].

З'ясовано, що на Львівщині з 2004 року спостерігається тенденція охоплення тестуванням на ВІЛ понад 99% вагітних жінок. Лише в 1% жінок ВІЛ – інфекція була виявлена при розродженні. При порівнянні з даними, проведених досліджень в 2009 році, у Канаді – 99,9%, у Польщі – до 99,5%, в Російській Федерації понад 86%, а в Замбії менше 31% ВІЛ-інфікованих вагітних стояли на обліку в жіночій консультації.[240, 241].

Більшість наших ВІЛ-інфікованих жінок звернулися на облік в терміні з 12 по 26 тиждень(55%), При порівнянні з російськими даними –14,9%.[241].

Підраховано, що за аналізований період часу в області народилося 319 дітей від ВІЛ-інфікованих матерів.

За час дії першого протоколу з профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини у Львівській області від ВІЛ-інфікованих жінок народилася 31 дитина. З них 11 (35,5%) через півтора року було встановлено ВІЛ-інфекцію.

За час дії другого протоколу від ВІЛ-інфікованих жінок народилося 76 дітей. З них 4 дитини (5,26%) стали ВІЛ-інфікованими.

Коли в області застосовували третій протокол, народили 106 ВІЛ-інфікованих жінок. Із цих дітей на даний час ВІЛ-інфекцію мають 13(12,26%).

Під діючий на наших теренах четвертий протокол з профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, припало (на 1 січня 2010 року) 106 пологів ВІЛ-

інфікованих жінок. Ці матері уже народили дітей, шістьом (5,66%) з яким встановлено діагноз ВІЛ-інфікованих.

З 34 ВІЛ-інфікованих дітей, діагноз СНІД встановлено у 22 дітей.

Відсоток вертикальної передачі ВІЛ від матері до дитини у Львівській області різко знизився в 2004, при застосуванні протоколу з одноразовою дозою (200 мг) вірамуноу, а новонародженим – на 48-72 годинах життя одноразово сироп вірамуноу 2 мг/кг ваги. Але протягом наступних років (термін дії третього протоколу ППМД), він навіть дещо зріс. Ці дані не співпадають з повідомленнями С. Посохової, 2006 р., яка, вивчаючи дані з південних областей країни, вказує на ефективність комбінованої АРВ-терапія^[A2] (протокол 3), яка включала призначення 600 мг ретровіру з 28 тижнів вагітності та додатково 200 мг вірамуноу з початком пологів для матері та сиропу ретровіру 4мг/кг ваги протягом 7 днів і сиропу вірамуноу 2мг/кг одноразово для дитини.

Було встановлено, що у 34 дітей, що стали ВІЛ-інфікованими, протокол ППМД дотриманий у 7 (20,59%) , протокол порушений у 17 (50%), мати та дитина не ліковані й застосовувалося грудне вигодовування – у 10 (29,41%) випадків.

З-посеред 285 ВІЛ-неінфікованих дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, протокол був дотриманий 210 (73,69%) випадків, порушений протокол –54 (18,95%) випадків, а 21 (7,36%) раз мати та дитина були не ліковані і застосовувалося грудне вигодовування. Дані, отримані нами, знаходяться в межах середньостатистичних по Україні, і подібними до даних Російської федерації – у 6,8% російських новонароджених антиретровірусна профілактика не проводилася, що пов'язано з пізнім встановленням діагнозу у матері та / чи через відсутність антиретровірусних препаратів [242], і суттєво відрізняються від даних республіки Польща, Франції, Нідерландів – менше 1% порушень [29]. На момент закінчення наукового дослідження, на теренах області 95,3% ВІЛ-інфікованих вагітних були охоплені антиретровірусною профілактикою (середній показник по Україні –95,5%)

[245]. Для порівняння: антиретровірусна профілактика перинатальної передачі ВІЛ-інфекції при вагітності, при вагітності і в пологах чи лише в пологах була проведена у 89,6% жінок, що народжували в 2010 році в Росії [242], у 98,1% жінок в Польщі [29].

Ми вивчили вплив дотримання ВІЛ-інфікованою матір'ю протоколу лікування на розвиток/передачу ВІЛ інфекції дитині, і отримали такі результати: абсолютний ризик у групі осіб, які повністю отримували профілактичне лікування по першому протоколу складає 9,09%, у групі осіб, які частково отримували профілактичне лікування становить 54,55%. Відносний ризик порушення протоколу становить 6,0 (95% ДІ: 1,5-23,1, $p = 0,0710$).

Аналіз дотримання другого протоколу вказує, що абсолютний ризик у групі осіб, які повністю отримували профілактичне лікування складає 6,0%, у групі осіб, які частково отримували профілактичне лікування - ніхто не захворів на ВІЛ. Виявлено, що відносний ризик у групі осіб, які частково дотримувались лікування становить 0,4286. (95% ДІ: 0,0233-7,8826; $p = 0,5685$).

Аналіз дотримання третього протоколу вказує, що абсолютний ризик у групі осіб, які повністю отримували профілактичне лікування складає 4,11%, тоді як у групі осіб, які частково отримували профілактичне лікування становить 28,0. Доведено, що відносний ризик у групі осіб, які частково дотримувались протокольного лікування становить 6,8133 (95% ДІ: 1,9058-24,3582; $p = 0,0032$). При аналізі було помічено, що рівень недотримання третього протоколу ППМД був дещо вищий, ніж попереднього, що може пояснюватися його алгоритмічною громіздкістю.

Аналіз дотримання четвертого протоколу вказує, що відносний ризик у групі осіб, які частково отримували профілактичне лікування становить 46,0588. (95% ДІ: 2,5979-816,5728; $p = 0,0090$). У групі осіб, які повністю отримували профілактичне лікування інфікування не відбувалося.

Якщо об'єднати всі пари ВІЛ-інфікована мати-дитина з усіх груп, що не отримували ніякої профілактики ($n=31$), то їх абсолютний ризик щодо передачі ВІЛ буде 32,26%. Це співпадає з даними АСЕТ за 2009 рік [28], і є міцним аргументом на користь мотивації жінок до лікування.

Зроблено висновок, що найтипівіші порушення слідування протоколам стосувалися недотримання тривалості прийому АРВ-препаратів та їх кількості. Результати наших досліджень підтверджуються й іншими закордонними авторами. Проте, в Індії це пов'язано з низьким соціальним рівнем, перенаселенням та поганим медичним забезпеченням [243], а в сусідній Польщі – через байдужість та заклопотаність ВІЛ-інфікованих жінок [240].

Під час аналіз впливу факторів, що знижують ефективність вертикальної трансмісії ВІЛ та АРТ, встановлено, що освіта ВІЛ-інфікованих жінок в основному середня (56,7%) та середня-спеціальна (26,7 %). Працюють 79,4% ВІЛ-інфікованих жінок, безробітні – 20,6%. Оскільки освіту можна вважати індикатором якості життя, а безробіття зменшує достаток і погіршує психологічний стан, можна вважати, що велика частина ВІЛ-інфікованих вагітних – соціально неблагополучні.

Найбільше ВІЛ-інфікованих жінок турбуються про результат ефективності застосування терапії до ВІЛ-статусу їхньої дитини; а хвилювання про невиліковний статус – у більшості жінок вселяє зневіру.

Встановлено, що крім обов'язкового роз'яснення схеми прийому АРВ-терапії фахівцем з ЛОЦ ПБС, 100% ВІЛ-інфікованих матерів отримали інформацію від акушер-гінеколога, а $37,0 \pm 8,8\%$ повторно проконсультовані педіатром, також усі опитані змогли отримати у центрі СНІДу консультативну допомогу, медикаменти, суміші для годування дитини, що може свідчити про те, що спеціалісти галузі охорони здоров'я сприяють підвищенню якості життя ВІЛ-інфікованих.

З'ясовано, що майже усі опитаних вірять в те, що прийом АРТ буде запобігати їх швидкій смерті від СНІДу. З них, $56,6 \pm 9,05$ вважають що

збудник в організмі зберігається, проте припиняється його розмноження, а $63,30 \pm 8,80$ також вважають, що прийом АРТ покращує якість життя. При вивченні даних виявилось, що 93% ВІЛ-інфікованих матерів знають про небезпеку вигодовування дитини грудним молоком. З'ясовано, що чималу роль в коректному прийомі АРТ відіграє мотивація у вигляді віри в ефективність антиретровірусних препаратів ($80,0 \pm 7,30\%$). Бажання видужати (100%) і страх передати ВІЛ дитині (82%) – є основними чинниками, що змушують ВІЛ-інфікованих вагітних приймати АРТ.

Ще одне порівняння, на нашу думку, доцільне, було проведене з впливом емоційно-психологічно настрою на прихильність до терапії та впливом обізнаності про ВІЛ на настрій. Жодна ВІЛ-інфікована мати, яка вірила в ефективність АРТ не мала зневіри у власному видужанні і не припиняла приймати АРТ. Усі ВІЛ-інфіковані, які не вірили в ефективну АРТ були переконані в своїй приреченості і половина з них не приймали терапію. Таким чином, проведені дослідження показали, що на Львівщині спостерігається позитивна тенденція слідування чинним протоколам ППМД. Самі пацієнти вважають віру в ефективність АРТ головним фактором, щоб її приймати, а лікарі закладів охорони здоров'я суттєво її укріплюють.

Лабораторний аналіз показав, що концентрація цинку в крові ВІЛ-інфікованих жінок коливався в межах $0,8-3,4$ мкмоль/л ($\bar{x}=1,78 \pm 0,12$). У 53,3% вагітних жінок був нормальний рівень цинку, у 16 26,6% – дефіцит легкого ступеня, у 13,3% – дефіцит середнього ступеня і у 6,8% – вкрай низький рівень цинку.

Проведене дослідження вказує, що рівень цинку в пуповинній крові був $0,8-3$ мкмоль/л ($\bar{x}=1,72 \pm 0,11$), а середній рівень цинку ($\bar{x}$) в контрольній групі склав $2,12 \pm 0,19$ мкмоль/л. Статистичний аналіз дозволив виявити чітку закономірність між рівнем цинку в крові ВІЛ-інфікованих вагітних та рівнем цинку в пуповинній крові новонародженого, а саме: при високих концентраціях цинку в крові ВІЛ-інфікованої вагітної, достовірно зростає і рівень цинку в пуповинній крові дитини. ($r=0,85$; $p<0,0001$).

При проведенні аналізу показників рівня цинку в крові дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, 72,72% ВІЛ-неінфікованих дітей мали нормальний рівень цинку; 13,65% – легкий дефіцит цинку і 13,65% – дефіцит середнього ступеня. 70% ВІЛ-інфікованих дітей мали дефіцит цинку легкого, 20% – середнього ступеня, і 10% – важкий дефіцит цинку.

З'ясовано, що середня концентрація цинку в крові дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками достовірно ($p < 0,05$) менша, ніж у дітей без перинатального контакту з ВІЛ.

Середній рівень цинку в крові ВІЛ-інфікованих дітей був достовірно нижчий ($p < 0,01$) від показників у ВІЛ-неінфікованих дітей, які народились у ВІЛ-інфікованих матерів.

Додавання цинку в харчування недоношених дітей сприяє підтримання нормальних його концентрацій [172]. Проте, додаткове введення цинку в дозі 40 мг/кг на добу, при ентеральному харчуванні новонароджених з дефіцитом цього мікроелементу, приводить до позитивного його балансу в концентрації крові тільки з 4-го тижня [244].

Ми започаткували і намагалися намітити шлях дослідження можливої корекції раціону високими дозами цинку дітей з ВІЛ-інфекцією, починаючи з першого місяця життя. Припущення щодо позитивного приросту рівня цинку після вигодовування ВІЛ-інфікованих дітей молочними сумішами, що містили цей мікроелемент у більшій кількості, ніж інші суміші, представлені на ринку, статистично підтвердилася ($p=0,0022$) тільки у групі ВІЛ-інфікованих дітей. У ВІЛ-неінфікованих дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками та в групі контролю (ВІЛ-неінфіковані діти, народжені ВІЛ-неінфікованими жінками) при дослідженнях нами було помічене певне збільшення концентрації цього металу в крові дітей, але достовірної різниці між показниками не було ($p=0,11$). Це може бути пояснено більш важким ступенем дефіциту цинку в ВІЛ-інфікованих дітей.

Наші дослідження показали, що ВІЛ-інфіковані діти мали нижчу оцінку за шкалою Апгар в порівнянні з ВІЛ-неінфікованими дітьми, народженими ВІЛ-

інфікованими жінками. Також вони мали достовірно нижчу середню масу тіла (2420 ± 240 г), а їх зріст був в межах 25-10 центиля, що відповідало антропометричному стандарту нижче середнього. Ці дані можуть ймовірно свідчити про вплив на дітей перинатальної експозиції ВІЛ, лікарських засобів для профілактики перинатальної трансмісії ВІЛ та опортуністичних інфекцій матері. Слід зазначити, що за даними літератури, антропометричні показники по Львівській області співпали з даними Одеської області, де спостерігається вища розповсюдженість ВІЛ-інфекції серед вагітних[245].

При обстеженні ВІЛ-інфікованих дітей було виявлено, що у них синдром дихальних розладів, неврологічні порушення та жовтяниця новонароджених достовірно частіше спостерігалася ($p < 0,05$) в порівнянні з групою не ВІЛ-інфікованих дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів. Наші дані узгоджуються з результатами Н. Котової [245], яка вказує, що діти, народжені ВІЛ-інфікованими жінками мають малі параметри фізичного розвитку.

Іншими вченими також було отримано дані про високий ступінь взаємозв'язку рівня цинку та параметрів фізичного розвитку дитини [246, 247]. Л. Щеплягіна показала, що при недостатньому поступленні цинку в материнський організм у новороджених (особливо у недоношених) спостерігається його недостача, яка може проявлятися внутрішньоутробною затримкою зросту [173]. А Т. Легонькова провела ряд досліджень, при яких визначала рівень плазматичного та еритроцитарного рівня цинку в перші 72 години життя у дітей з низькою масою тіла при народженні (внутрішньоутробна затримка розвитку і недоношені) і показала значне зниження його концентрації [174].

Одним з чинників нормальної функціональної активності клітинного імунітету в ВІЛ-інфікованих дітей являється їх живлення. Зниження забезпеченості цинком за рахунок порушеної абсорбції, як і ВІЛ-інфекція сама по собі, порушують здатність до утворення антитіл, отже підвищують ризик загрозливих для життя інфекцій.

З метою профілактики їх виникнення, в дослідженні було застосовано суміші, що містили високий рівень цинку, в порівнянні з іншими, що представлені на ринку України. Після їх застосовування у ВІЛ-інфікованих дітей вдалося досягнути підвищення рівня цинку, що могло позитивно вплинути і на рівень $CD4^+$ -Т-лімфоцитів, а саме на підвищення їх концентрації в крові.

При вивченні залежності рівнів різних субпопуляцій Т-лімфоцитів і концентрації цинку в крові ВІЛ- інфікованих дітей, виявилось, що між ними є вірогідні ($p < 0,01$) кореляційні зв'язки $r = 0,55$ для $CD4^+$ Т-лімфоцитів, $r = 0,5443$ для $CD3^+$ Т-лімфоцитів.

Досвід спостереження за дітьми, народженими ВІЛ-інфікованими жінками показує, що ці діти частіше схильні до важких інфекцій, часто з летальністю (Н. Котова). Але наше дослідження не виявило вірогідної залежності між впливом концентрації цинку в крові дітей (внаслідок вигодовування їх сумішами з концентрацією цинку вищою, ніж у інших виробників) та частотою й тривалістю у них проявів діареї і гострих респіраторних захворювань. Це не зовсім співпадає з даними інших дослідників [249]. Ймовірно, це можна пояснити більш активною імуносупресивною та цитопатичною дією ВІЛ на $CD4^+$ клітини та їх дисфункцію й загибель в результаті парціальної хронічної клітинної активації, не зважаючи на помірну бактеріостатичну дію та активацію фагоцитів цинком.

Також не було виявлено сильних корелятивних зв'язків при дослідженні взаємозв'язку рівня $CD4^+$ Т-лімфоцитів і вірусного навантаження до АРТ.

Проте ми виявили сильні кореляційні зв'язки при вивченні залежності між вмістом цинку в крові ВІЛ- інфікованих матерів ($p < 0,0001$) і в пуповинній крові ($p = 0,0001$) та ймовірністю розвитку ВІЛ –інфекції у дитини.

Дані літератури вказують, що лише 3,9% дітей, народжених в 2009 році ВІЛ-інфікованими жінками в Росії отримували грудне вигодовування. У Львівській області на грудному вигодовуванні перебували 6,45% дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками.

Як і О.О.Старець [248, 249], ми отримали достовірні результати, що швидкість розвитку стадій ВІЛ-інфекції залежить від часу початку АРВ-терапії ($p=0,005$), вірусного навантаження до початку АРВ-терапії ($p<0,0001$), та вірусного навантаження в процесі АРВ-терапії ($p<0,0001$).

Дослідження не виявили статистично достовірних зв'язків між швидкістю появи ознак СНІДу в дитини та рівнем $CD3^+$ Т-лімфоцитів ($p=0,0289$), рівнем $CD4^+$ Т-лімфоцитів ($p=0,0717$), часом початку АРВ-терапії ($p=0,1028$), вірусним навантаженням до початку АРТ ($p=0,1238$), вірусним навантаженням в процесі АРВ-терапії ($p=0,4149$), рівнем цинку до АРТ ($p=0,3079$), та рівнем цинку в процесі АРТ ($p=0,4637$), що, можливо, пояснюється недостатньою кількістю досліджень.

Ми отримали результати, які співпадає з повідомленнями М.Л. Аряєва[104] і W.J.Moss, про те, що терапія проти ВІЛ протягом перших місяців життя знижує ризик смерті дитини, але ймовірність швидкої появи ознак СНІДу у ВІЛ-інфікованих дітей з віком зростає.

У результаті проведеного дослідження визначено, що найбільш ефективним був четвертий протокол ППМД. Другий протокол ППМД, при його простоті, також був досить ефективним. Усі порушення застосування протоколу статистично призводили до підвищення шансу інфікуватися ВІЛ. Серед причин порушення домінували нестача ліків та заклопотаність ВІЛ-інфікованої жінки повсякденними справами. Самі ж ВІЛ-інфіковані жінки вірять в ефективність сучасної ВААРТ, і як з'ясовано, хвилюються за ВІЛ-статус своїх дітей.

Встановлено, що рівень цинку в плазмі крові ВІЛ-інфікованих дітей менший, ніж у ВІЛ-неінфікованих. Застосування молочних сумішей з вищим вмістом цинку дає змогу підвищити вміст цього мікроелементу в плазмі, проте немає статистично достовірних даних, що це зменшує захворюваність ВІЛ інфікованих дітей.

Впровадження починаючи з 2000 року в Львівській області системи перинатальної профілактики передачі ВІЛ, ранньої діагностики ВІЛ-інфекції

у дітей, комплексного підходу до надання медичної допомоги ВІЛ-інфікованим матерям та їх дітям сприятливо позначаються на здоров'ї даної групи пацієнтів. Таким чином, вивчення шляхів запобігання порушенням застосування ППМД та пошук нових методів підвищення опірності організму проти опортуністичних інфекцій є важливим для підтримання якості життя ВІЛ –інфікованих дітей.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та запропоновані нові підходи до вирішення актуальних завдань перинатології, що полягають у підвищенні ефективності профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ шляхом розрахунку прогностичних ризиків при відхиленнях від рекомендованої повної перинатальної антиретровірусної профілактики, а також вивчення стану здоров'я дітей, народжених від ВІЛ-інфікованих матерів в умовах недостатці цинку.

1. Впродовж першого десятиліття від моменту впровадження у практику ППМД рівень передачі ВІЛ у Львівській області знизився із 50 % до 1,6 %, а кількість ВІЛ-інфікованих жінок, що не отримували ППМД знизилася з 29% у 2001 році до 3,7% у 2009 році.
2. Порушення рекомендацій протоколів, неповне їх застосування підвищує ризик вертикальної трансмісії, а саме: відносний ризик вертикальної передачі ВІЛ при порушенні протоколів: першого – 6,0; другого – 1,66; третього – 6,81; четвертого – 46,05.
3. Існує прямий, середньої сили зв'язок між вмістом цинку в плазмі ВІЛ-інфікованих вагітних та вмістом цинку у пуповинній крові, а саме: при високих концентраціях цинку в крові ВІЛ-інфікованої вагітної достовірно зростає і рівень цинку в пуповинній крові дитини. ($r = 0,85$; $p < 0,0001$). Застосування методу логістичної регресії також дозволило встановити, що вміст цинку в пуповинній крові впливає на вертикальну трансмісію ВІЛ, знижуючи її ймовірність ($p = 0,04$).
4. Вміст цинку у плазмі крові ВІЛ-інфікованих жінок знижений ($1,78 \pm 0,12$ мкмоль/л), порівняно з ВІЛ-неінфікованими ($2,80 \pm 0,3$ мкмоль/л). Вміст цинку в плазмі крові дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками нижчий ($1,72 \pm 0,11$ мкмоль/л), ніж у дітей від

ВІЛ-неінфікованих матерів ($2,12 \pm 0,42$ мкмоль/л). Водночас, рівень цинку в ВІЛ-інфікованих дітей менший ($1,3 \pm 0,24$ мкмоль/л), ніж у дітей народжених ВІЛ-інфікованими матерями, але не інфікованих ВІЛ ($2,04 \pm 0,47$ мкмоль/л).

5. Вигодовування ВІЛ-інфікованих дітей молочними сумішами, що містять цинку (0,7 мг на 100 мл), рівень цього мінералу в плазмі крові підвищується на 24% від вихідного рівня, досягаючи рівня фізіологічної норми у віці півтора року.

6. Концентрація цинку в крові ВІЛ-інфікованих дітей корелює з рівнем $CD4^+$ -Т-лімфоцитів ($r=0,55$) та $CD3^+$ -Т-лімфоцитів ($r=0,54$), що може протидіяти патогенетичному впливу ВІЛ.

7. 93,4% ВІЛ-інфікованих матерів вважають віру в ефективність АРТ головним фактором, щоб її приймати, тому зниження прихильності до лікування є керованим фактором ризику і на нього потрібно впливати.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. Центрам профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом особливу увагу приділяти зусиллям, спрямованим на коректне дотримання протоколів профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, а з метою запобігання перешкодам у досягненні ефекту при ВААРТ, оцінювати готовність кожної пацієнтки дотримуватися режиму прийому АРВ-препаратів, а також надання їй психо-соціальної підтримки.
2. У випадку категоричної відмови ВІЛ-інфікованої жінки дотримуватися протоколу ППМД та відмови від ВААРТ, доцільно розглянути можливість перинатально застосовувати невірапін, що може бути прийнятним компромісом, для порівняно ефективного зниження частоти трансмісії ВІЛ.
3. Враховуючи вплив рівня цинку на попередження вертикальної трансмісії ВІЛ і кореляції цинку у ВІЛ-інфікованої жінки та пуповинній крові, ВІЛ-інфікованим жінкам при плануванні вагітності слід коригувати вміст цинку в плазмі крові.
4. Для вигодовування дітей першого року життя, народжених ВІЛ-інфікованими жінками застосовувати молочні суміші з найвищим рівнем цинку, серед усіх, які представлені на ринку України, що може сприяти підвищенню рівня цинку в плазмі крові до рівня фізіологічної норми, з метою зменшення ймовірності виникнення у них низки захворювань, що пов'язані з цим мікроелементом та сприятиме утриманню кількості $CD4^+$ -Т-лімфоцитів на більш високому рівні.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Клиническая диагностика и лечение ВИЧ-инфекции / В. В. Покровский и др. – 2003. [Internet]. – Доступно на: <http://www.medliter.ru/?page=get&id=013325>.
2. СПИД в Украине: статистика. Украинский центр контроля за социально опасными заболеваниями, 2014. [Internet]. – Доступно на: http://www.antiaids.org/news/aids_stat.html.
3. Аряев Н.Л. Перинатальная трансмиссия ВИЧ. Проблема всемирная и национальная / Н.Л. Аряев, Н.В. Котова // Лікування та діагностика. – 2004. – №1. – С. 39–43.
4. Слабкий Г.О. Профілактика передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини: стан, проблеми та перспективи / Г.О.Слабкий, Н.Я. Жилка // Вісн. соц. гігієни та орг. охорони здоров'я України. – 2007. – № 3. – С. 8–15.
5. Петрова А.Г. ВИЧ-инфекция в детском возрасте /А.Г. Петрова, В.Т. Киклевич, С.В. Смирнова. – Иркутск: Папирус, 2007. – 460с.
6. Учайкин В.С. Инфекционные болезни и вакцинопрофилактика у детей: учебник / В.С. Учайкин, Н.И. Нисевич, О.В. Шамшева. – М.: ГЭОТАР– Медиа, 2006. – 688 с.
7. Barnhart Н.Х. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: an analysis from the Pediatric Spectrum of Diseases Project / Н.Х. Barnhart, М.В. Caldwell, Р. Thomas / Pediatrics. –1996. –V.97. – P.710–716.
8. Богадельников И.В. ВИЧ/СПИД у детей / И.В.Богадельников, Н.В Рымаренко, Г.Л. Киселева // Здоров'я дитини. – 2009.–№ 6.– С.45–51.

9. Профилактика перинатальной передачи ВИЧ / Э.С. Иванова, Н.Н. Воробьева, Т.К. Рысинская [и др.] // Эпидемиол. и инфекц. болезни. – 2007. – № 1. – С. 44–46.
10. Малюта Р.М. Вплив віку та освіти матері на ризик трансмісії ВІЛ–інфекції новонародженому / Р.М. Малюта, М.Л. Аряєв, І.В. Сімененко // Перинатологія і педіатрія. – 2006. – №1. – С.12–16.
11. Камінський В.В. Особливості перебігу вагітності та пологів у ВІЛ–інфікованих жінок / В.В. Камінський, О.П. Дерикіт// Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім.П.Л.Шупика. – Київ, 2003 – Вип.12, кн.1.– С. 103–104.
12. Малюта Р.Н. Интранатальная профилактика инфицирования ВИЧ–инфекцией новорожденного / Р.Н. Малюта, Н.Н. Низова, С.П. Посохова // Проблемы медицины. – Киев, 2000. – № 3. – С.35–37.
13. Профилактика ВИЧ–инфекции у детей (Профилактика ВИЧ – инфекции от матери ребенку): Протоколы и положения / Региональный учебно-информационный центр по программе помощи и лечения при ВИЧ/СПИДе в Евразии: Официальные документы. – М. – Женева, 2002. – С.10.
14. Малюта Р.М. Профілактика вертикальної трансмісії ВІЛ від матері немовляті: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня. канд. мед. наук : спец.14.01.10 «Педіатрія» / Малюта Р.М. – О., 2007. – 20 с.
15. Котова Н.В. Стан здоров'я неінфікованих ВІЛ дітей першого року життя, народжених ВІЛ–інфікованими жінками / Н.В. Котова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – №6. – С. 35–39.
16. Котова Н.В. Оценка состояния здоровья неинфицированных детей, рожденных ВИЧ–инфицированными женщинами / Н.В. Котова // Перинатологія та педіатрія. – 2007. – № 1. – С. 24–28.
17. Dorenbaum A. Report of results of PACTG 316: international phase III trial of antiretroviral (ARV) prophylaxis plus nevirapine for prevention of HIV transmission / A. Dorenbaum // Abstracts of the 8th Conference of

- Retroviruses and opportunistic Infections (February,4–8, 2001,Chicago.Illinois).– Chicago, 2001. – P. 162–169.
18. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infectionsx, 2006. [Internet]. – Available from: [http:// aidsinfo.nih.gov](http://aidsinfo.nih.gov). – 1.
 19. ВІС–інфекція в перинатології / Запорожан В.Н. [и др.]– Киев: Здоровье, 2000. – 186 с.
 20. Старець О.О. Оцінка стану клітинного імунітету на першому році життя у дітей, народжених ВІЛ–інфікованими жінками/О.О.Старець, Н.В.Котова // Перинатологія і педіатрія. – 2006. – №3. – С.113–116.
 21. Щербинська А.М. Проблеми ВІЛ–інфекції та СНІДу: сучасний підхід / А.М. Щербинська // Досягнення біології та медицини. – 2004. – № 1. – С.112–113.
 22. Боровська М. ВІЛ–позитивна мати: як засвідчити свій статус та зважитися на терапію [Інтернет] / М. Боровська // Україна молода – 2006. Доступно на: <http://umoloda.kiev.ua/number/406/218/14665/>
 23. Волкова М.А. Проблема прогресування ВІЛ– інфекції після пологів / М.А. Волкова // Одеський медичний журнал. – 2004. – №3. – С.85–86.
 24. Низова Н.Н. ВІС–інфекція и беременность. Современное состояние вопроса / Н.Н. Низова, С.П. Посохова // Педиатрия, акушерство и гинекология. – 1999. – № 5.– С.63 – 65.
 25. Посохова С.П. ВІЛ –інфекція і вагітність.Прогноз для матері та плоду/ С.П. Посохова // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 1999. –№4. – С. 229–231.
 26. MofensonL.M. Mother–childHIV–1 transmission: timinganddetermimants/ L.M. Mofenson //Obsest. Gynecol. NorthAm.– 1997. –V.24.–P.759–764.

27. Про впровадження пілотного проекту "Забезпечення профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини та покращення перинатальних показників у вагітних з наркотичною залежністю та народжених ними дітей : наказ Міністерства охорони здоров'я України № 623 від 27.09.2011 р. : [витяг]. //Збірник нормативно–директивних документів з охорони здоров'я. – 2011. – № 11 . – С. 60–64.
28. Rekomendacje grupy ekspertow powolanych przez PTG w zakresie perinatalnej transmisji HIV / NiemiecT. – Warszawa, 2008. – 85s.
29. NewellM.L. Prevention of mother-to-child transmission of HIV–1 transmission/ M.L. Newell, G. Gray, Y. Bryson //AIDS.–1997. – V. 311.– P.165–172.
30. Nielsen K. Peripartum risk factors for vertical transmission of HIV/K.Nielsen, M.Dillon, P.Boyer // II Program and abstracts of a Conference on Global Strategies for the Prevention of HIV Transmission from Mothers to Infants.– Washington, 1997.– Abstr. 56
31. Stratton P. Obstetric and newborn outcomes in cohort of HIV–infected pregnant women: A report of the Women and Infants Transmission Study / P.Stratton, R.E. Tuomala, R. About // J. Acquire Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovir.–1999. – V.20. – P.179 – 186.
32. Попередження трансмісії ВІЛ від матері до дитини: навч. посібник для акушерів–гінекологів, неонатологів, педіатрів, інфекціоністів, сімейних лікарів, організаторів охорони здоров'я, лікарів–інтернів і студентів/ В.М. Запорожан [та ін.] // – Київ: Акві–К. – 2003. – с. 105.
33. European Collaborative Study: VerticaletransmissionofHIV–1: maternal immune status and obstetric factors // AIDS. – 1996.– №10. – P. 1675–1681.
34. Cox F.D. The AIDS booklet / F.D.Cox – Boston: WCB McCraw– Hill, 1999. – 70 p.

35. Brocklehurst P. The association between maternal HIV – infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis/ P. Brocklehurst, R. French // Br. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – V. 103. – P. 836 –848.
36. Шляхи зниження перинатального інфікування ВІЛ–інфікованих вагітних: метод. рекомендації / укл.: В.Н. Запорожан [та ін.]. – Одеса, 1998 – 13с.
37. Fan H. AIDS: Science and Society/ H. Fan, R. F. Conner, L. P. Villarreal. – Boston; London: Jones and Bartlett publish. –1995. – 252 p.
38. Strategies for same work for Prevention of HIV infection in infants in Europe. –Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2004. – 38p.
39. Thea D.M. The effects of maternal viral load on the risk of perinatal transmission of HIV-1 / D.M. Thea // J. Infect. Dis. – 1997. V. 175. – P. 707–711.
40. Малюта Р.М. Взаємозв'язок і вплив факторів ризику вертикальної трансмісії ВІЛ при обтяженому наркологічному анамнезі у вагітної/ Р.М. Малюта, М.Л. Аряєв, І.В. Сімененко // Здоровье женщины. – 2006. – № 1. – С. 190–192.
41. Запорожан В.Н. ВИЧ–инфекция и беременность / В.Н. Запорожан, С.П. Посохова // Мистецтво лікування. – 2004. – 6. – С. 7–10.
42. Котова Н.В. Факторы, влияющие на перинатальную передачу ВИЧ / Н.В. Котова // Здоровье женщины. – 2007. – № 1. – С. 218–222.
43. Котова Н.В. Оценка значимости факторов риска вертикальной трансмиссии ВИЧ методом моновариантного, кластерного и факторного анализов / Н.В. Котова // Совр. педиатрия. – 2006. – №4. – С. 108–112.
44. Громыко Н.Л. Значение показателей субпопуляций лимфоцитов в ВИЧ–инфицированных беременных / Н.Л. Громыко, Е.И. Барановская, Д.Л. Якушев // Иммунопатология. Аллергология. Инфектология. – 2008. – № 3. – С. 63–68.

45. Покровский В.В. Эпидемиология и профилактика ВИЧ– инфекции и СПИДа / Покровский В.В. – М.: Медицина, 1996. – 246 с.–
46. ЗапорожанВ. Н. Современные аспекты профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку /В.Н.Запорожан, Н. Л. Аряев, Н.В. Котова // Мистецтво лікування. –2010. –№ 5.– С. 65–72.
47. RogersM.F. Reduction the risk of maternal–infant transmission of HIV adoorisopened / M.F. Rogers, H.W. Jaffe // NewEng. JMed. –1994. – V.331, №18.– P.306–308.
48. Nielsen K. 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 / K. Nielsen, M. Dillon, P.Boyer // J.infect. Dis. – 1996 . – V.22.–P.287–294.
49. Ati–KhaledM. Intraparty ummucosal exposure to humanimmunodeficiency virus type 1 of infants born to HIV-1 infected mothers correlates with maternal plasmavirus burden / M. Ati-Khaled, E.G. Lyall, C. Stainsby // J.Infect. Dis.–1998 – V.177.– P.1097–1100.
50. Бабенко О.М. Некоторые аспекты антенатального тестирования на ВИЧ/ О.М. Бабенко, И.А. Могилевкина // Медико–соціальні проблеми сім'ї(Донецьк). – 2006. – Том11, № 1. – С. 37–40.
51. Жилка Н. Я. Медико–соціальне обґрунтування системи профілактики передачі ВІЛ–інфекції від матері до дитини : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д–ра мед. наук : спец.14.02.03 "Соціальна медицина", 14.01.01 "Акушерство та гінекологія" / Жилка Н. Я. – Київ, 2011. – 40 с.
52. Mayaux M.J. Maternal viral load during pregnancy and mother–to–child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French Perinatal Cohort Studies / M.J.Mayaux // J.Infect. Dis.–1997. – V.175.– P.172–175.

53. Semba R.D. Maternal vitamin A deficiency and mother –to–child transmission of HAV–1/R.D. Semba // Lancet.–1994. –V. 343.–P.1593–1597.
54. Fang G. Maternal plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level: a determinant and projected threshold for mother–to–child transmission/ G.Fang, H.Burger, R. Grimson // Proc.Natl. Acad.Sci. USA.–1995.–V. 92.–P.12100–12104.
55. Clemetson D.B. A Detection of HIV DNA in cervical and vaginal secretion / D.B. Clemetson // JAMA.–1995. –V. 269.–P. 2860–2864.
56. John G.C. Mother–to–child transmission of human immunodeficiency virus type 1/ G.C. John, J. Kreiss // Epidemiol. Rev. – 1996. –V. 18. – P. 149–157.
57. Maternal virus load during pregnancy and the mother–to–child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal Cohort Studies / M. J. Mayaux, E. Dussaix, J. Isopet [et al.] // J. Infect. Dis. – 1997. – V. 175. – P. 172–175.
58. Temmerman M. Human immunodeficiencyvirus and woman/ M. Temmerman // J. Obstet. Gynecol. –1994. –V.14 , suppl.2. – P.70–73.
59. Douglas G.S. Maternal–fetal transmission of human immunodeficiency virus: a review of possible routes and cellular mechanisms of infection / G.S. Douglas, B. F. King // Clin. Infect. Dis.–1994. –V.15.–P.678–691.
60. St. Louis M.E. Risk perinatal HIV–1 transmission according to maternal immunologic, virologic and placental factors/ M.E. St. Louis // JAMA.–1993. –V. 169. – P.2853–2859.
61. Duliege A.-M. Birth order, delivery route, and concordance in the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mothers to twins/A.-M.Duliege, C.I. Amos, S.Felton // J. Pediatr.–1995. –V. 126.–P.625–632.

62. MacDonald K.S. Mothers–child class I HLA concordance increases perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission / K.S. MacDonald // *J. Infect. Dis.*– 1998. –V.177. – P.551–556.
63. Burns D.N. Cigarette smoking, premature rupture of membranes, and vertical transmission of HIV–1among women with low CD4+ levels/ D.N. Burns, S.Landesman, L.R. Muens // *J. Acquir Imm. Defic. Syndr.*–1994.–№. – P.718–728.
64. Mofenson L. Risk factors for adverse pregnancy outcomes in HIV–infected pregnant women in PACTG 185 / L. Mofenson, J.S. Lambert, E.R. Stiehm // 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.– Chicago,1999. – P. 23–27.
65. Matheson P.B. Heterosexual behavior during pregnancy and perinatal transmission of HIV–1/ P.B. Matheson // *AIDS.* –1996. –V.10.–P.1249–1256.
66. Mandelbrot L. Obstetric factors and mother–to–child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts / L.Mandelbrot // *Am. J. Obstet. Gynecol.*– 1996. –V. 175. – P.1249–1256.
67. Kuhn L. Timing of maternal–infant HIV transmission: association between intrapartum factors and early PCR results. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group / L.Kuhn, E.J.Abrams, P.B. Matheson // *AIDS.* –1997. –V.11. – P.429–435.
68. Taha T.E. Theeffectofcleans in the birth canal with antiseptic solution on maternal, and newborn orbility and mortality in Malawi: clinical trial / T.E. Taha // *Br. Med. J.* – 1997. – V.315. – P.216–219.
69. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child: The Women and Infants Transmission Study / S. H. Landesman, L.A. Kalish, D. N. Burns [et al.]// *N. Engl. J. Med.* – 1996. – V. 334. – P. 1617–1623.

70. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission / R. Discover, E. M. Garraty, S. Herman [et al.]// JAMA. – 1996. – V. 275. – P. 599–605.
71. The European mode of delivery collaboration. Elective caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial //Lancet –1999. – V.53.– P.1035–1039.
72. European Collaborative Study: Ceasarean section and the risk of vertical transmission of HIV-1 infection // Lancet. –1994. –V.343. – P.1464–1467.
73. Hemostatic Cesarean Section a New Surgical technique in HIV+ Pregnant Women. / M.Pesaresi, S.Hermosid, M.Leguizamon [et al.] // XIII International AIDS Conference, Durban, 9–14 July 2000. – Abstract MoPeB2243
74. Riley L.E. Elective cecarian delivery to reduce the transmission of HIV / L.E.Riley, M.F. Green // N. Engl. J. Med.– 2001.–V. 340. – P.231–235.
75. Запорожан В.Н. ВІЛ-інфекція та СНІД / В.Н. Запорожан, Н.В. Аряев // Київ : Здоров'я, 2004. – 636 с.
76. Cooper E.R. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission / E.R. Cooper, M. Charurat, L. Mofenson // J. Acquir Immune Defic. Syndr. –2002. –V.29. –P. 484–94.
77. Запорожан В. М. Комплексний підхід до зниження рівня материнсько-плодової трансмісії ВІЛ /В. М. Запорожан, С.П. Посохова // Журнал АМН України. – 2004. – Т. 10, № 1. – С. 151–156.
78. Lallemand M. Nevirapine (NVP) during labor and in the neonate significantly improves zidovudine (ZDV) prophylaxis for the prevention of perinatal HIV transmission: Results of PHPT-2 first

- interim analysis / M. Lallemand, G. Jourdain, S. Le Coeur // Abstr. XIV International AIDS Conference. (Barcelona, Spain, July 7–12, 2002). – Barcelona, 2002 – P. 125.
79. Effectiveness of a short course of zidovudine + nevirapine to prevent mother-to-child transmission (PMTCT) of HIV-1: The Ditrane Plus ANRS 1201 Project in Abidjan, Cote d'Ivoire / F. Dabis, V. Leroy, L. Bequet [et al.] // Abstr. XIV International AIDS Conference (Barcelona, Spain, July 7–12, 2002). – Barcelona, 2002 – P. 125.
80. US Public Health Service. Public Health Service Task Force recommendations for the 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 [Electron. Res] // MMWR Recomm Rep. – 2002. – V. 51. – P. 1–40. – Access mode: <http://www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/> (Version current at June 11, 2004).
81. Гепатотоксичность у больных ВИЧ-инфекцией, получавших высокоактивную антиретровирусную терапию / В.Г. Канестри, А.В. Кравченко, Н.Ю. Ганкина [идр.] // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2006. – №6. – С. 31–34.
82. Жилка Н.Я. Організація системи профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини в Україні / Н. Я. Жилка. – Київ: Огляд, 2003. – 213с.
83. Ветров В.П. ВИЧ-инфекция в перинатологии / В.П. Ветров // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 5. – С. 55–56.
84. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml / J.P. Ioannidis, E.J. Abrams, A. Ammann [et al.] // J. Infect. Dis.–2001. V.183. – P.539–545.
85. Белоусова А. К. Инфекционные болезни с курсом ВИЧ-инфекции и эпидемиологии / А. К. Белоусова. – Киев: Здоровье, 2008. – 364 с.

86. Принципы лечения ВИЧ–инфекции (доклад экспертной комиссии национального института здоровья США) // Международный журнал медицинской практики. – 1998. – № 7. – С. 6–26.
87. Диспансерное наблюдение, уход и лечение детей, рожденных ВИЧ–инфицированными женщинами, и детей с ВИЧ–инфекцией. Краткое руководство для специалистов центров по профилактике и борьбе со СПИД–ом/ Е.Е. Воронин [и др.] – Москва: ГЕОТАР, 2006. – 108 с.
88. Про заходи щодо організації профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, медичної допомоги і соціального супроводу ВІЛ– інфікованих дітей та їх сімей. Наказ № 740. – МОЗ. – Офіц. вид. – Київ, 2007. (Нормативний документ МОЗ України. Інструкція).
89. Brodt H.–R. HIV Therapy/ H.–R. Brodt, E.B. Helm, B.S. Kamps. – Frankfurt– Main, 1998. – 100p.
90. Sande A.M. The Stanford Guide to HIV/ A.M. Sande, D.N. Gilbert, R.C. Moelleing. – Stanford, 1998. – 134 p.
91. Вовк А.Д. Принципи лікування хворих на ВІЛ–інфекцію/СНІД / А.Д. Вовк, С.Н. Антоняк // Ліки України. – 1999. – №1. – С. 28– 29.
92. European Collaborative Study. Mother–to–child transmission of HIV Infection in the era of highly active antiretroviral therapy[Internet]. – Available from: <http://www.discovtry.ucl.ac.uk./7687/1/8687>.
93. Котова Н.В. Ефективність та безпека традиційних, альтернативних та компліментарних методів лікування ВІЛ–інфекції в дітей / Котова Н.В., Старець О.О // Здоровье ребенка. – 2009. – № 2. – С. 93–97.
94. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection[Internet]. – Available from: https://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pedarv_recsonly.pdf January 20, 2004. – Title from the screen.

95. Кравченко А.В. Новые лекарственные формы антиретровирусных препаратов – путь повышения эффективности терапии / Кравченко А.В. // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2008. – № 3. – С. 68–69.
96. Облік та ведення дітей, народжених ВІЛ– інфікованими жінками / М.Л Аряєв [та ін.] // ВІЛ – інфекція та СНІД в Україні: зб. тез доп. – Київ, 2001. – С.165.(Конференція, 10квітня 2001р., Київ).
97. Galli L. Is the Interruption of Antiretroviral Treatment During Pregnancy an Additional Major Risk Factor for Mother-to-Child Transmission of HIV Type 1? [Internet] / L. Galli //Clinical Infectious Diseases. – 2009. – V. 48. – P.1310–1317. – Available from: <http://www.biomedsearch.com/nih/interruption-antiretroviral-treatment-during-pregnancy/19309307.html>.–Title from the screen.
98. Sterne J.A. When To Start Consortium. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies /J.A. Sterne // Lancet 2009. – V. 373. – P. 1352–1363.
99. Применение невирапина для профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции / Ю. А. Фомин [и др.] // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2008. – № 6. – С. 45–47. –
100. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIV-NET 012 randomised trial / L.A. Guay [et al.]// Lancet. – 1999. – V. 354. – P.795–802.
101. Малюта Р.М. Комбіноване використання Зидовудину і Невірапіну з метою профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ новонародженому / Р.М. Малюта, М.Л. Аряєв, І.В. Сімененко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – №1. – С. 213–216.
102. Запорожан В. М. Ефективність комбінованої антиретровірусної терапії для запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини /В. М.

Запорожан, С. П. Посохова // Педіатрія акушерство та гінекологія. – 2004. – № 6. – С. 62–65.

103. Аряев Н.Л. Высокоактивная антиретровирусная терапия ВИЧ-инфекции у детей / Н.Л. Аряев, Е.А. Старец, Н.В. Котова // Мистецтво лікування. – 2005. – № 2. – С. 37–45.
104. Котова Н.В. Оценка эффективности и безопасности антиретровирусной профилактики для новорожденных от ВИЧ-инфицированных женщин с учетом экспозиции наркотических веществ / Н.В. Котова // Здоровье женщины. – 2006. – № 3. – С. 243–246.
105. Capparelli E. Pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite in HIV-infected infants following BID or TID administration / E. Capparelli, J. Sullivan, L. Mofenson // 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – Chicago, 2001. – P. 729.
106. Bourezane Y. DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy / Y. Bourezane, D. Salard, B. Hoen // Clin. Infect. Dis. – 1998. – V. 27. – P. 1321–1322.
107. Догляд і підтримка дітей з ВІЛ-інфекцією: навч. посібник для персоналу дитячих установ, батьків, опікунів, соціальних працівників та інших осіб, що доглядають за дітьми з ВІЛ-інфекцією / М. Л. Аряев [та ін.] – Київ: Кобза, 2003. – 341 с.
108. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дітей [Internet] – МФБ “Міжнародний Альянс з ВІЛ/СНІД в Україні”, 2004. – Доступно на : <http://www.aidsalliance.org.ua/ru/library/our/clprotocol/pdf/arv-children.pdf>.
109. Consultation for the development of protocols for HIV care for Ukraine and other Commonwealth Independent States countries [Internet] // WHO HQ, March, 2004. (Available from: <http://who.int>. – Title from the screen).

110. Chadwick E.G. Early therapy with ritonavir, ZDV and 3TC in HIV-1-infected children 1–24 months of age / E.G. Chadwick, P. Palumbo, J. Rodman // 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. – Chicago, 2001. – P.677.
111. Culnane M. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women / M. Culnane, M.G. Fowler, S.S. Lee // JAMA. – 1999. – V.281. – P.151–157.
112. Krogstad P.W.A. Treatment of human immunodeficiency virus 1-infected infants and children with the protease inhibitor nelfinavir mesylate / P.W.A Krogstad, K.Luzuriaga // Clin. Infect. Dis. –1999. – V.28.–P.1109–1118.
113. Mueller B.U., A phase 1/11 study of the protease inhibitor ritonavir in children with human immunodeficiency virus infection / B.U. Mueller, R.P. Nelson, J. Sleasman // Pediatrics. – 1998. – V. 101. – P. 335–343.
114. Самарін Д.В. Формування Т-лімфоцитів пам'яті у ВІЛ-позитивних дітей з прогресуючим перебігом ВІЛ-інфекції / Д.В. Самарін // Соврем. педиатрия. – 2008. – № 1. – С. 93–97.
115. Van Rossu A.M.C. Clinical and virologic response to combination treatment with indinavir, zidovudine and lamivudine in children with human immunodeficiency virus type-1 infection: a multicenter study in the Netherlands / A.M.C. Van Rossu, H.G.M. Niesters, S.P.M. Geelen // J. Pediatr. – 2000. – V. 136. – P.780–788.
116. McKinney R.E. A randomized study of combined zidovudine-lamivudine versus didanosine monotherapy in children with symptomatic therapy-naïve HIV-1 infection / R.E. McKinney, G. M. Johnson, K. Stanley // J. Pediatr. – 1998. – V.133. – P. 500–508.
117. Starr S.E., Spector S.A. Combination therapy with zidovudine, nelfinavir, and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with

umanimmunodeficiency virusType 1 / S.E. Starr, S.A. Spector // N. Engl. J. Med.–1999. –V. 341. – P. 1874–1881.

118. Голиусова М.Д. Определение потребности в противоретровирусных препаратах основной и альтернативных схем у пациентов, начинающих противоретровирусную терапию /М.Д. Голиусова // Эпидемиология и инфекц. болезни. – 2008. – № 3. – С. 28–31.
119. Самарін Д.В. Визначення сироваткових рівнів МІР–1–альфа та ІЛ–7 у перинатально інфікованих ВІЛ дітей для оцінки ефективності антиретровірусної терапії / Самарін Д.В. // Сімейна медицина. – 2008. – № 2. – С. 14–18.
120. Kakuda T.N. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor– induced mitochondrial toxicity / Kakuda T.N. // Clin.Ther. – 2000. – V. 22. – P. 685–708.
121. Cunningham C.K. Development of resistance mutations in women receiving standard antiretroviral therapy who received intrapartum nevirapine to prevent perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission: A substudy of pediatric AIDS clinical trials group protocol 316 /C.K. Cunningham [et al.] // J. Infect. Dis. – 2002. – V.186. – P.181–188.
122. Luzzati R. Riboflavine and severe lactic acidosis / R.Luzzati, P.Del Bravo, G. Perri // Lancet.– 1999.–V.353.– P.901–902.
123. Lonergan J.T. Hiperlactatemia and hepatic abnormalities in10 human immunodeficiency virus–infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens / J.T. Lonergan, C. Behling, H. Pfander // Clin. Infect. Dis. – 2000. –V.31. – P. 162–166.
124. Antinori A. Female sex and the use of anti–allergic agents increase the risk of developing cutaneous rash associated with nevirapine therapy/A. Antinori, F. Baldini, E. Girardi // AIDS. – 2001. –V.15. – P. 1579–1581.

125. Bonfanti P. Risk factors for hepatotoxicity in patients treated with highly active antiretroviral therapy/ P.Bonfanti [et al.] // J. Acquir Immune Defic. Syndr. – 2001. –V. 27. – P.316–318.
126. Gisolf E.H. Prometheus Study Group. Risk factors for hepatotoxicity in HIV-1- infected patients receiving ritonavir and saquinavir with or without stavudine /E.H.Gisolf, C.Dreezen, S.A. Danner // Clin. Infect. Dis. – 2000.–V.31.– P.1234–1239.
127. Sulkowski M.S. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection / M.S.Sulkowski // JAMA. – 2000.– V.283.– P.74–80.
128. Nunez M. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy / M. Nunez,R.Lana, J.L. Mendoza // J.Acquir Immune Defic. Syndr. –200. –V. 27. – P.426–431.
129. Behrens G.Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitors /G.Behrens, A.Degam, H.Schmidt //AIDS. – 1999. –V.13. – P. 63–70.
130. Carr A. Syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors/ A.Carr, K.Samaras, S.Burton // AIDS. –1998. – № 12. – P.51–58.
131. Horn T. Restorative treatment for HIV-associated lipodystrophy / T. Horn //The PRN Notebook. – 2004. – V.9, № 4. – P. 25–28.
132. Thiebaut R. Lipodystrophy, metabolic disorders, and human immunodeficiency virus infection: Aquitaine Cohort, France, 1999. Groupe d'Epidemiologie Clinique du syndrome d'Immunodeficiency Acquis en Aquitaine /R. Thiebaut, V. Dancourt, P.Mercie // Clin. Infect. Dis. – 2000. –V.31. – P.1482–1487.
133. Fagot J.P.Nevirapine and the risk of Stevens– Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis/J.P. Fagot, M. Mockenhaupt, J.N. Bouwes–Bavinck // AIDS. –2001. – № 15. – P.1843–1848.

134. Leonard E. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children /E. Leonard, G. McComsey // *Pediatr Infect Dis J.* – 2003. –V. 22. – P. 77–84.
135. Mora S. Bone mineral loss through increased bone turnover in HIV–infected children treated with highly active antiretroviral therapy / S. Mora, N.Sala, D.Bricalli // *AIDS.*– 2001.– № 15.–P.1823–1829.
136. Белозеров Е.С. ВИЧ–инфекция / Е.С. Белозеров, Е.И. Змушко; – СПб.: «Питер», 2003. – 386 с.
137. Richard N. High prevalence of antiretroviral resistance in treated Ugandans infected with non–subtype B human immunodeficiency virus type 1. / N. Richard // *AIDS Res. Hum. Retroviruses.* –2004. –V. 20. – P.355–364
138. Durant J. Drug–resistance genotyping in HIV– 1 therapy: the VIRADAPT randomized controlled trial / J. Durant, P. Clevenberg, P. Halfon // *Lancet.*– 1999. –V.353. –P.2195–2199.
139. Sande A.M. The Stanford Guide to HIV/AIDS Therapy / A.M. Sande, D.N. Gilbert, R.C. Moellering. – Salt Lake City, 1998. –134 p.
140. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV–Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States.April 29, 2009. [Internet]. – Available from: http://www.cdph.ca.gov/programs/aids/Documents/GLPerinatal_2009-04-29.pdf. – Title from the screen.
141. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV–infection. [Internet]. – April 15, 1999. (Available from: <http://www.aids-etc.org/> (last access: 7.09.11). – Title from the screen.
142. Голохвастова Н.О. Врожденная ВИЧ–инфекция: клиника, диагностика, лечение / Н.О. Голохвастова // *Лечащий врач.* – 2009. – № 1. – С. 73–76.

143. Котова Н.В. Діагностична ефективність визначення кількості CD3+– і CD4+–Т–лімфоцитів у дітей раннього віку, народжених ВІЛ–інфікованими жінками / Н.В. Котова, О.О. Старець // Буковин. мед. вісник. – 2007. – Т.11, №1. – С. 30–33.
144. Диагностика ВИЧ–инфекции/СПИДа. Проблемы остаются/ Л.Л. Сидорова, Н.Н. Сидорова, Н.И. Стефанюк [и др.]// Therapia. Укр, мед. вісник. – 2008. – № 2. – С. 58–63.
145. Туберкульоз, ВІЛ–інфекція та СНІД / Ю.І.Фещенко [та ін.] ; Київ : Здоров'я, 2004. – 197 с.
146. Волоха А.П. Клініко–імунологічні особливості ВІЛ–інфекції у дітей/А.П. Волоха, Л.І. Чернишова // Сучасні інфекції. – 2006. – №1/2. – С. 23–35.
147. ВИЧ/СПИД–инфекция / Ю.П. Спиженко [и др.]// под ред. В.Ф. Олефиренко. – Харьков: С.А.М., 2002. – 597 с.
148. Клинико–морфологическая характеристика ВИЧ–инфекций у детей / Э.Б. Церенова [и др.] // Рос.вестник перинатологии и педиатрии. – 2000. – № 5. – С. 35–38.
149. Кириленко В.А. ВИЧ/СПИД у детей. – Винница: Тезис, 2002. – 48с.
150. Аряев Н.Л. Клинические проявления и факторы прогрессирования ВИЧ–инфекции у детей при перинатальном инфицировании/Н.Л. Аряев, Е.А. Старец // Журн. АМН України. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 103–114.
151. Котова Н.В. Оцінка інформованості та алгоритм консультування з питань вигодовування дітей, народжених ВІЛ–інфікованими жінками, та харчування дітей, хворих на ВІЛ–інфекцію/СНІД / Н.В. Котова, О.О. Старець // Клініч. та експерим. патологія. – 2006. – Т.5, №3. – С. 110–115.
152. ВИЧ–инфекция: клиника, диагностика и лечение /под. ред. Покровского В.В. – Москва: Медицина, 2000. – 496 с.

153. Люди и ВИЧ / под ред. Е. Пурик. – К.: Анна-Т, 2004. – 505 с.
154. Профилактика перинатального заражения детей от ВИЧ-инфицированных матерей. Предварительные результаты / Попова И.А. [и др.] // Педиатрия. – 2000. – № 3. – С. 26–32.
155. Аряєв М.Л. Диференційований підхід до вигодовування на першому році життя ВІЛ-інфікованих дітей / М.Л. Аряєв // Соврем. педиатрия. – 2007. – № 1. – С. 147–150.
156. Bertolli J. HIV Risks from breast- feeding, benefits of breast- feeding, and non breast- feeding. [Internet]. – 2000. – Available from: [http // www.hivpositive.com](http://www.hivpositive.com)(last access: 1.04.11). – Title from the screen.
157. John G.C. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1/G.C. John, J. Kreiss // Epidemiol. Rev. – 1996. –V.18.– P.149–157.
158. MiottiP.G. HIV transmission through breastfeeding: a study in Malawi/ P.G. Miotti, T.E. Taha, N.I. Kumwenda // JAMA.–1999. –V. 28.– P.744–749.
159. Dunn D.T. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breast feeding/D.T.Dunn, M.L. Newell, A.E. Ades // Lancet. –1992. –V.340. – P.585–588.
160. ВИЧ-инфекция / под. ред. А.Г. Рахманова. – СПб, 2004. – 696 с.
161. ВІЛ-інфекція: проблеми жінок та дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями // Аналітичний огляд «СНІД в Україні».– Київ, 2002. – Вип.1. –27с.
162. Spears J. W. Micronutrients and immune function in cattle /J. W. Spears// Proc. Nutr. Soc. – 2000. – Vol. 59. – P. 587–594.
163. Легонькова Т.И. Клиническое значение дефицита цинка для здоровья детей: новые возможности лечения и профилактики / Т.И. Легонькова, Т.Ю. Моисеева, Л.А. Щеплягина //Российский педиатрический журнал. – 2002. – № 16. – С. 39–42.

164. Абатуров А.Є. Микроэлементный баланс и противоинфекционная защита у детей / А.Є. Абатуров // Здоровье ребенка. – 2008.– №1.– С. 47–49.
165. Bonham M. The immune system as a physiological indicator for marginal copper status? / M. Bonham, J.M. O'Connor, B.M. Hannigan / Br. J. Nutr. –2002. –Vol.87. – P.393–403.
166. Failla M. Trace Elements and Host Defense: Recent Advances and Continuing Challenges / M. Failla // J. Nutr. – 2003. –Vol.133. –P. 1443–1447.
167. Клиническое значение нарушений обмена цинка / Р. Бжозовски, Э. Марциновска–Суховерска, А. Интеревич, М. Таталай //Медицинская панорама. – 2003. –№ 5. – С. 33–35.
168. Большова О. В. Цинк і його значення для росту та статевого розвитку дітей / О. В. Большова, В. Г. Пахомова // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2011р. – № 3. – С.77–82.
169. Bahijri S. M. Serum zinc in infants and preschool children in the Jeddah area: Effect of diet and diarrhea in relation to growth / S. M. Bahijri // Annals of Saudi medicine. – 2001. –V.21. – P.324.
170. Hotz C. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its / C. Hotz, K. Brown // Food Nutr Bull . – 2004. – V. 25. – P.94–203.
171. Walker C. Zinc and the risk of infectious diseases / C. Walker, R. Black // Annu Rev Nutr – 2004, – V.24. – P.255–75.
172. Щеплягина Л.А. Дефицит цинка и здоровье детей / Л.А. Щеплягина, Т.И. Легонькова, Т.Ю. Моисеева // Нижегородский медицинский журнал. – 2005. – № 2. –С. 45–48.

173. Легонькова Т. И. Клиническое значение дефицита цинка для матери и ребенка / Т. И. Легонькова // Российский педиатрический журнал. – 2002. – № 5 . – С. 62–64.
174. Biadaoli R. Zinc blood levels in puerperal women. Correlation with obstetric and neonatal complications /R. Biadaoli [et al.] // J. Ginecol. – 1997. – V.49. №9. – P. 371–375.
175. Aartjan J. W. Zn²⁺ inhibits coronavirus and arterivirus RNA polymerase activity in vitro and zinc ionophores block the replication of these viruses in cell culture /J. W. Aartjan [et al.] // J. Plos. Pathogens – 2010. – V. 4. – P. 3–23.
176. Чекман І. С. Цинк і наноцинк: властивості, застосування у клінічній практиці / І. С. Чекман, З. Р. Ульберг, А. Д. Руденко [та ін.] // Український медичний часопис. – 2013. – № 2. – С. 42–47.
177. Ковальчук Л. В. Иммунная реактивность организма в условиях естественного дефицита цинка / Л. В. Ковальчук // Иммунология. – 2004. – Том 25, № 6. – С. 336–339.
178. Ibs K–H. Zinc–Altered Immune Function/K–H. Ibs, L. Rink // J. Nutr.–2003.–V. 133.– P.1452–1456.
179. Wong H.R. Genome–level expression profiles in pediatric septic shock indicate a role for altered zinc homeostasis in poor outcome / H.R. Wong [et al.] // Physiol. Genomics. –2007. – V.30, №2. – P.146–155.
180. Карзакова Л. М. Механизмы развития цинкозависимой недостаточности Т–клеточного звена иммунитета / Л. М. Карзакова // Здравоохранение Башкортостана. – 2004. – № 4 (спец. вып.). – С. 114–115.
181. Особливості вмісту заліза та цинку у різних біосередовищах організму новонароджених із перинатальною патологією. Матеріали научно–практичної конференції с міжнародним участим "Новые технологии в педиатрической науке, практике и образовании", посвященной памяти академика Б.Я. Резника / І. В.

Тарасова, Т. М. Клименко, В. Е. Маркевич [та ін.] // Перинатологія та педіатрія. – 2012. – № 2. – С. 60–64.

182. Field C. J. Nutrients and their role in host resistance to infection / C. J. Field // J. Leukoc.Biol. –2002. – V.71. – P.16–32.
183. Bhutta Z.A. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators Collaborative Group/ Z.A. Bhutta [et al.] // J. Pediatr. –1999. –V.135. – P.689–697.
184. Prasad A.S. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts / A.S. Prasad // J.Infect.Dis. – 2000. – Vol.182,Suppl.1. – P.62–68.
185. FrakerP.J. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status / P.J. Fraker, L. EKing, T.L. Laakko // J. Nutr. – 2000. –V. 130. – P. 1399–1406.
186. Щеплягина Л. А. Цинк в педиатрической практике / Л. А. Щеплягина. – Москва: Медпрактика, 2001. – 52 с.
187. Siberrya G.K. Zinc and human immunodeficiency virus infection/ G.K.Siberrya, A.J. Ruffa, R. Black // Nutrition Research. – 2002. – V. 22. – P. 527—538.
188. Roy S.K. Impact of zinc supplementation on subsequent growth and morbidity in Bangladeshi children with acute diarrhea/ S.K. Roy [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. – 1999. – V.53. –P. 529–534.
189. Надрага О. Б. Препарати цинку в комплексному лікуванні гострих діарей у дітей / О. Б. Надрага, Н. М. Поцілуйко. // Здоровье ребенка. –2011. – № 4. – С.104–106.
190. Mocchegiani E. Therapeutic application of zinc in human immunodeficiency virus against opportunistic infections / E. Mocchegiani, M.Muzzioli // J.Nutr. – 2000. – V.130.–P.1424–1431.
191. King L.E.Apoptosis plays a distinct role in the loss of precursor lymphocytes du ring zinc deficiency in mice / L.E. King, F. Osati–Ashtiani, P.J. Fraker // J. Nutr.–2002. –V.132. – P.974–979.

192. Haase H. The immune system and the impact of zinc during aging / H. Haase, Rink L. // *Immunity & Ageing*. – 2009. – V.6, №9. – P. 4933–4939.
193. Allen L.H. Zinc and micronutrient supplements for children/ L.H. Allen // *Am J Clin Nutr*. – 1998. – V. 68, № 2. – P. 495–498.
194. Sampaio D. Zinc and other micronutrients supplementation through the use of sprinkles: impact on the occurrence of diarrhea and respiratory infections in institutionalized children / D. Sampaio [et. al.] // *J Pediatr*. – 2013. – V.89(. – P.286–293.
195. Марушко Ю. В. Особливості перебігу хронічного гастродуоденіту у дітей із зниженим вмістом цинку : актуальні проблеми педіатрії. Матеріали VIII Конгреса педіатрів України (9–11 жовтня 2012 року, Київ) / Ю. В. Марушко, А. О. Асонов // *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*. – 2012. – Том 2, № 1. – С. 52
196. Применение пастилок, содержащих высокие дозы цинка, сокращает продолжительность простудных заболеваний : дайджест // *Рациональная фармакотерапия*. – 2011. – № 4. – С. 11.
197. Одинаева Н.Д. Цинк и здоровье детей раннего возраста: Пособие для врачей / Н.Д. Одинаева, Г.В. Яцык, А.В. Скальный // Москва: Медицина, 2002. – 35 с.
198. Brooks A.W. Zinc for severe pneumonia in very young children: double-blind placebo-controlled trial / A.W. Brooks [et al.] // *The Lancet*. – 2004. – V.363, Issue 9422. – P. 1683–1688.
199. Meydani S. Serum zinc and pneumonia in nursing home elderly / S. Meydani // *Am. J. Clin. Nutr*. – 2007. – V.86. – P.1167–1173.
200. Ibadova G. Serum Zinc Concentration and Acute Diarrhea in Children from Different Regions of Uzbekistan / G. Ibadova [et. al.] // *J. Public Health*. – 2013. – V. 131. – P. 1294.

201. Brooks A .Efficacy of zinc in young infants with acute watery diarrhea / The American journal of clinical nutrition. – 2005. – V. 82 –№ 3. – P.605–610.
202. Akash M. Short–Course Prophylactic Zinc Supplementation for Diarrhea Morbidity in Infants of 6 to 11 Months / M. Akash, D. K. Taneja, N. Devasenapathy // Pediatrics. – 2013. – V.132. – № 1. – P. 67– 73.
203. Кутасевич Я.Ф. Случай энтеропатического акродерматита / Я.Ф. Кутасевич, И.А. Олейник, И.А. Маштакова // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2015. – № 1.– С.24–25.
204. Мухина Ю. Г. Дефицит микронутриентов в питании ребенка и состояние кожного покрова/ Ю. Г. Мухина, А. С. Боткина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2011. – Т. 56, № 4. – С. 110–117.
205. Van Wouwe J.P. Clinical and laboratory diagnosis of acrodermatitis enteropathica / J.P. Van Wouwe // J. Pediatr. – 1995. – V. 149, №1. – P. 2–8.
206. Darmon N. Zinc and intestinal anaphylaxis to cows milk proteins / N.Darmon // Pediatr Res 1997; 42: 2: 208–213.
207. Успенская И.Д. Содержание цинка в сыворотке крови и морфометрические характеристики слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки при целиакии и хроническом энтерите / И.Д. Успенская, А.В. Новикова // Вопр охр.матер. и детства. – 1999. – № 12. – С. 19–21.
208. Шейбак М.П. Клиническая ценность определения цинка в плазме крови у детей с хроническими гастродуоденитами в условиях санаторно–лесной школы / М.П. Шейбак, О.Ф. Пыжик // Тезисы докладов Всесоюзного совещания (4–5 мая 1990 г., Москва). – Москва, 1990. – С. 139–140.

209. Марушко, Ю. В. Комплексне лікування хронічного гастродуоденіту у дітей з використанням цинку сульфату [] / Ю. В. Марушко, А. О. Асонов // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології : наук.-практ. журн. – 2014. – № 1. – С. 76–79.
210. Prasad A. Zinc deficiency: its characterization and treatment /A.Prasad // Met Ions Biol Syst. – 2004. –V.41. – P.103–137.
211. Lukasik M. A meta-analysis of the effects of Oral Zinc in the Treatment of Acute and persistent Diarrhea / M. Lukasik // Pediatrics. – 2008. – V. 121, №2. – P.326–336.
212. Kipkoech C. Zinc plasma levels and immune responses to mycobacterium tuberculosis: Aspects of tuberculosis and nutrition / C. Kipkoech, S. Mining, G. Ettyang.// Lambert Academic Publishing – 2011. – 104 p.
213. Salgueiro M. J. The role of zinc in the growth and development of children / M. J. Salgueiro // J. Nutrition. – 2002. – V.18, №6. – P.510–519.
214. Tyszka –Czochara M. The role of zinc in the pathogenesis and treatment of central nervous system / M. Tyszka-Czochara // Acta Poloniae Pharmaceutica . – 2014. – V. 71. – № 3. – P. 369–377.
215. Dietary Zinc in Brain Development, Behavior, and Neuropathology / Bray T. M., Levy, M. A // Philadelphia, 2005. –Taylor & Francis. – 16p.
216. Щеплягина Л.А. Возможности и эффективность профилактики дефицита цинка у детей 1-го года жизни / Л. А. Щеплягина// Российский педиатрический журнал. – 2003. – № 6.–С. 35–38.
217. Цинкдефіцитні стани: сучасні погляди на проблему // Український медичний часопис.–1999. – № 5. – С.29 –37.
218. Ozkan T. B. Trace element concentrations in breast milk and sera: relations with lactation / T. B. Ozkan [et al.] // J. Biol. Environ. Sci. – 2007. – № 1. –P. 143–147.

219. Микроэлементный состав грудного молока женщин, проживающих в промышленном городе / С. С. Станкевич, Е. И. Кондратьева, Н. А. Барабаш [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии . – 2011. – Т. 56, № 1. – С. 14–19.
220. Pechová A. Zinc Supplementation and Somatic Cell Count in Milk of Dairy Cows / A. Pechová, L. Pavlata, E. Lokajová // Acta Vet. Brno. – 2006. – № 75. – P.355–361.
221. Рациональное вскармливание детей раннего возраста / Легонькова Т.И., Степина Т.Г., Войтенкова О.В., Сарманова Л.В.; – Смоленск, Медицина. – 2011. – 143с.
222. Hrynewiocki L.Skladniki pokarmowe /L. Hrynewiocki // Kliniczna perinatologia i ginecologia(Poznan). – 1995. – V. XIV. – P. 67–72
223. Fomon S.J. Erythrocyte incorporation of iron is similar in infants fed formulas fortified with 12 mg/l or 8 mg/l of iron / S.J. Fomon // J Nutr. – 1997. – V. 127(l). – P. 83–88.
224. Алтуніна, Н. В. Цинк: клініко–біохімічні паралелі (огляд літератури) / Н. В. Алтуніна, О. М. Бондарчук // Ендокринологія. – 2013. – Том 18, № 4. – С. 71–77.
225. Наказ №551 МОЗ України. Про затвердження клінічного протоколу антиретровірусної терапії ВІЛ–інфекції у дорослих та підлітків. – Київ, 2010. – 59 с.
226. Забор В.С. Референс–стандарти фізичного розвитку новонароджених дітей міста Львова розвитку новонароджених дітей міста Львова та Львівської області / В.С. Забор // Львівський медичний часопис. –2002. – № 2.– С.7–11.
227. Неонатология. Национальное руководство / Володин Н.Н. [и др.]. –Москва: ГЭОТАР - Медиа, 2008. – 749 с.
228. Определение массы и роста плода в III триместре беременности/ В.Н. Демидов, Б.Е. Розенфельд // УЗ–диагностика. – 1996.– №1. – С. 14–19.

229. Котова Н.В. Діагностична цінність дослідження генетичного матеріалу ВІЛ методом полімеразної ланцюгової реакції у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками / Н.В. Котова, О.О. Старець // Одеський медичний журнал. – Одеса, 2006. – № 6. – С. 38–41.
230. Кравченко А.В. Высокоактивная антиретровирусная терапия у больных ВИЧ-инфекцией с множественной резистентностью ВИЧ к антиретровирусным препаратам / А.В. Кравченко // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 3. – С. 51–54.
231. Зефиров Н.С. Спектрофотометрия / Н.С. Зефиров ; Москва : Наука, 2001. – 348 с.
232. Алексеев В.Н. Курс качественного химического полумикроанализа / В.Н. Алексеев. – Москва : Наука, 2004. – 135 с.
233. Новиков Д.К. Оценка иммунного статуса / Д.К. Новиков, В.И. Новикова. – М., 1996. – 282 с.
234. Козинец Г.И. Исследование системы крови в клинической практике / Г.И. Козинец, В.А. Макаров. – Москва: Триада-Х, 1997. – 480с.
235. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. / С. Гланц. – Москва, Практика, 1998. – 459 с.
236. Вороненко Ю.В. Соціальна медицина та організація охорони здоров'я / Ю.В. Вороненко, В.Ф. Москаленко. – Тернопіль: Медкнига, 2001.– 327 с.
237. Thorne C. Prevention of HIV-infection in infants: Documenting and learning from the Ukraine experience / C.Thorne, M.L.Newell, N. Zhyhka. – Kiev: UNICEF; 2007. – 136 p.
238. WHO Clinical Protocol on Paediatric HIV/AIDS. Treatment and Care. World Health Organization [Internet]. – 2006. – Available from:

www.euro.who.int/document/SHA/chap_11_paediatric.pdf.–(last access: 11.04.06). – Title from the screen.

239. Количество ВИЧ–инфицированных в России за 2011 год. – Статистика. – Федеральный Центр по профилактике и борьбе со СПИД.[Internet]. –2011. – Доступно на: <http://www.hivrussia.net/stat/2011.shtml>.
240. Joanna Głazewska. HIV i AIDS w Polsce 2010. [Internet]. – Available from: <http://www.narkomania.org.pl/czytelnia/122,HIV-i-AIDS-w-Polsce>.
241. Последние Эпидемиологические данные по ВИЧ–инфекции в Российской Федерации за 2012 год.[Internet]. Статистика. – Федеральный Центр по профилактике и борьбе со СПИДом. – 2012. – Доступно на: <http://www.hivrussia.org/stat/index.shtml>.
242. Україна планує зупинити передачу ВІЛ від матері до дитини до 2015 року. [Internet]. – Доступно на: [http:// www.hivrussia.org/stat/index.shtml](http://www.hivrussia.org/stat/index.shtml).
243. Missmer S.A. Most common violations following the protocols of prevention of mother–to–child transmission / S.A. Missmer // J. Infect Dis. – 2004. – V. 209. – P.41–49.
244. Singer P. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care / Singer P. // Clinical Nutrition. – 2009. – V. 28 . – P. 387–400.
245. Котова Н. В. Стан здоров'я дітей, народжених ВІЛ–інфікованими жінками, та протокол їх медичного спостереження : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д–ра мед.наук: 14.01.10 «Педіатрія»/ Котова Н.В. – Одеса, 2008. – 48 с.
246. Babat R. Safety and efficacy of zinc supplementation for children with HIV–1 infection in South Africa: a randomised double–blind placebo–controlled trial // The Lancet. – 2005. – V. 366. – P.1862–1867.

247. Carter M. Zinc supplements: a safe, cheap and effective way of preventing dangerous CD4 cell loss in patients with HIV? / M. Carter // Nutrition. – 2010. – V. 33. – P.52–53.
248. Старець О.О. Фактори прогресування ВІЛ–інфекції у дітей / О.О. Старець // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 6. – С. 39–42.
249. Старец Е.А. Анализ факторов, влияющих на темпы прогрессирования ВИЧ–инфекции у детей при перинатальном инфицировании / Е.А. Старец // Перинатология та педіатрія. – 2007. – № 1. – С. 14–18.

ДОДАТКИ

Додаток А

Карта ведення дитини, народженої ВІЛ- інфікованою жінкою

Дата	ВЗЯТТЯ	на	облік
Дата	ЗНЯТТЯ		3
обліку _____			
(при позитивній відповіді ставити «+»)			

1. Відомості про дитину

1.1. П.І.П.	дитини

1.2. Реєстраційни № (шифр)	_____
1.3. Стать	_____
1.4. Термін гестації	_____
1.5	Дата
народження	_____
1.6. Дата смерті	_____

2. Діагноз дитини клінічний або по класифікації ВОЗ

3. Перебіг періоду новонародженості

3.1. Маса тіла	_____
3.2. Зріст	_____
3.3. ЗВУР	_____
3.4. Оцінка по Апгар 1хв/ 5 хв	_____
3.5. Захворювання	_____

4. Вигодовування (штучне ☐ / змішане ☐ / грудне ☐)

5. Відомості про матір

5.1. Вік	_____
5.2. Вживання наркотиків	☐
5.3. Алкоголізм	☐
5.4. Куріння	☐
5.5. Виявлено антитіла до ВІЛ (ІФА ☐ / ПЛР ☐ / Експрес- метод в пологах ☐)	
5.6. Відомості про попередні вагітності та пологи	_____

6. Антиретровірусна терапія

6.1. До пологів	_____
-----------------	-------

6.2. Під час пологів (чим)_____

7. Профілактика перинатальної трансмісії

7.1. Курс ретровіру: мама_____дитина_____

7.2. Курс невірапіну: мама_____дитина_____

7.3. Інша схема_____

7.4. Коректність: повна☐ часткова☐ профілактики не було☐

8. Захворювання грудного віку

Прояв	1 місяць	3 місяці	6 місяців	12 місяців	1,5 року

9. Лабораторні обстеження

9.1. рівень цинку

Вагітна ВІЛ+ жінка	Пуповинна кров	До вигодовування сумішшю	Після вигодовування сумішшю

9.2. Стан імунітету

	1міс	6міс	1 рік
CD 4+ (абсолютна к-ть)			
CD 3+			
Вірусне навантаження			
Індекс цитотоксичності			
Імунорегуляторний індекс			

10. Діагностика ВІЛ (міс)

Час встановлення діагнозу_____

Час початку лікування_____

Час появи першої стадії_____

Час появи другої стадії_____

Час появи третьої стадії_____

Час появи четвертої стадії_____

11. СНІД

є ☐

немає ☐

Додаток Б

АНКЕТА

«Аналіз впливу факторів, що знижують ефективність вертикальної трансмісії ВІЛ та АРТ»

1. Ваш вік (роки) 16-20 ☐ 21-30 ☐ 30-40 ☐ понад 40 років ☐
2. Ваша освіта: неповна середня ☐ середня ☐ спеціальна ☐ вища ☐
3. Чи зрозуміле Вам поняття «ВІЛ»? так ☐ / ні ☐
4. Чи зрозуміле Вам поняття «СНІД»? так ☐ / ні ☐
5. Які препарати для боротьби з ВІЛ –інфекцією Ви приймаєте?
зідовір ☐ ламівір ☐ калетра ☐ абакавір ☐
невімун ☐ інший ☐ не приймаю ☐
6. Якщо Ви не приймаєте ліки для боротьби з ВІЛ-інфекцією, то чому?
боюсь токсичної дії ліків ☐ поганий смак ліків ☐ інше (вказати) ☐
7. Чи дотримувалися Ви під час вагітності правильного прийому ліків? так/ ні
8. Якщо у попередньому питанні відповідь «ні», то чому?
складна, не зрозуміла схема прийому ліків ☐ інше (вказати) ☐
не зручна методика прийому препаратів ☐ велика частота прийому ліків ☐
9. Хто роз'яснював Вам схему прийому ліків проти ВІЛ?
мій акушер –гінеколог ☐ наш педіатр ☐ наш сімейний лікар ☐
☐ сама ознайомилася ☐ спеціаліст центру СНІДу ☐
інше ☐
10. На Вашу думку, АРВ – терапія спрямована на:
 - знищення збудника в організмі ☐
 - запобігання виникнення інших інфекцій ☐
 - припинення розмноження збудника в організмі ☐
 - покращення якості життя ☐

11. Чи вірити Ви в ефективність сучасних ліків проти ВІЛ ? так ☐ ні ☐
12. Чи розумієте Ви механізм дії ліків проти ВІЛ-інфекції ? так ☐ ні ☐
13. Як Ви вважаєте, чи варто приймати людині ліки проти ВІЛ, якщо у неї немає мотивації (віри у непрогресування ВІЛ-інфекції) ? так ☐ ні ☐
14. Що для Вас є найбільш гнітючим у Вашій боротьбі з ВІЛ ?
- я не приймаю усвідомлених рішень, а лише виконую вказівки лікаря ☐
 - мені недостатньо інформації про мою хворобу ☐
 - я один на один з хворобою ☐
 - відношення до мене суспільства ☐
 - невиліковний прогноз ☐
 - результат ефективності терапії щодо ВІЛ –статусу моєї дитини ☐
 - нічого гнітючого ☐
15. Що заохочує Вас виконувати рекомендації щодо старанного прийому АРВ-терапії?
- страх передати вірус дитині ☐
 - бажання видужати ☐
 - бажання підтримувати своє здоров'я та самопочуття на задовільному рівні ☐
 - хвилювання щодо стану здоров'я дитини ☐
 - свій варіант ☐
16. Які з перелікованих препаратів для профілактики /лікування отримувала
Ваша дитина? вірамун(невірапін) ☐ ретровір(зідовудін) ☐
- ЗТС (ламівудін) ☐ не отримувала ☐
17. Як Ви вважаєте, чи може ВІЛ-інфікована мати передати ВІЛ своїй дитині при вигодовуванні її грудним молоком ? так ☐ ні ☐
18. Чи завжди Ви могли отримати у центрі СНІДу потрібні медикаменти чи суміші для годування дитини? так ☐ ні ☐
19. Чи завжди Ви могли отримати у центрі СНІДу потрібну консультативну допомогу? так/ні
20. Чи Ви працюєте? так ☐ ні ☐
21. Яке Ваше матеріальне забезпечення?
погане ☐ середнє ☐ добре ☐
22. Чи відчуваєте ви підтримку рідних? так ☐ ні ☐

23. Як ви налаштовані в боротьбі із ВІЛ?

- позитивно □
- мені байдуже □
- у мене зневіра у власному одужанні □

Додаток В

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Лісний А.Є. Дефіцит цинку в дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями у Львівській області / А.Є. Лісний // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2014. – №2 (Том V). – С. 15–21.
2. Лісний А.Є. ВІЛ-інфекція в перинатології: нові горизонти / А.Є. Лісний, Ю.С. Коржинський, Л.М. Лабарткава // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2009. – №1. – С. 34–36. *(Дисертанту належить методологічне забезпечення, формування висновків, оформлення статті).*
3. Коржинський Ю.С. Проблема дефіциту цинку в дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями / Ю.С. Коржинський, А.Є.Лісний // Acta Medica Leopoliensia. – 2009. – №2 (Том XV). – С. 56–57. *(Дисертанту належить збір, обробка, аналіз та узагальнення даних).*
4. Лісний А.Є. Можлива роль мікроелементів у боротьбі з ВІЛ-інфекцією у дітей / А.Є. Лісний // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2009. – №3(47). – С. 70–73.
5. Коржинський Ю.С. Роль цинку в нормі та при патології / Ю.С. Коржинський, А.Є. Лісний // Здоровье ребенка. – 2009 . – № 1 (16). – С. 88–90. *(Дисертанту належить збір, обробка, аналіз та узагальнення даних).*
6. Korzhynskyy Y. Progress in prevention of mother-to-child transmission of HIV in Ukraine: situation in Lviv region / Y.Korzhynskyy [et al.] // Collection of Scientific Works of 1ST Central and Eastern European

- Summit on preconception health and prevention of birth defects. – 27–30 August 2008. – Budapest. – P. 62. *(Дисертанту належить збір та обробка даних).*
7. Korzhynskyy Y. Is there an association between provision with zinc and mother- to- child transmission of HIV infection? / Y. Korzhynskyy [et al.] // Collection of Scientific Works of XXIst European Congress of perinatal medicine. – 10–13 September 2008. – Istanbul. – The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. – Vol.21, suppl. 1. - P. 259. *(Дисертанту належить збір та обробка даних).*
 8. Korzhynskyy Y. Evaluation of the efficiency of perinatal HIV prevention Lviv region of Ukraine / Y. Korzhynskyy [et al.] // Abstract book 1ST International Congress of Union of European Neonatal and Perinatal Societies. – 17-19 November 2008. – Roma. – P. 63. *(Дисертанту належить збір, обробка та узагальнення даних).*
 9. Коржинський Ю.С. Взаємозв'язок між рівнем цинку у крові ВІЛ-інфікованих дітей та швидкістю розвитку у них опортуністичних інфекцій / Ю.С. Коржинський, А.Є. Лісний // Матеріали XII Конгресу світової федерації Українських лікарських товариств, 25–28 вересня 2008 р., Івано-Франківськ. – К.; Чикаго, 2008. – С. 114. *(Дисертанту належить збір, обробка та узагальнення даних, оформлення тезів).*
 10. Коржинський Ю.С. Оцінка ефективності профілактики перинатальної ВІЛ-інфекції у Львівській області / Ю.С. Коржинський [та ін.] // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Сучасні проблеми перинатальних інфекцій у вагітних та новонароджених» (8–9 грудня 2008 року, м. Львів). – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – С. 53–54. *(Дисертанту належить збір, обробка та узагальнення даних, методологічне забезпечення, доповідь).*
 11. Лісний А.Є. Ефективність застосування сумішей Nestle у вигодовуванні ВІЛ-позитивних дітей / А.Є. Лісний, Ю.С. Коржинський, Т.С. Зазуляк // Матеріали I конгресу федерації педіатрів

країн СНД (19–21 травня 2009 р., м. Київ). – Педіатрія, акушерство та гінекологія (додаток). – № 3. – 2009. – С. 79–80. *(Дисертантом здійснено підбір та узагальнення літератури, проведено клінічні обстеження дітей, аналіз та узагальнення анамнестичних та лабораторних даних, підготував до друку тези, доповідь).*

12. Лісний А.Є. Аналіз впливу факторів, що знижують ефективність профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ та проведення АРТ / А.Є. Лісний, Л.В. Бережна, А.Л. Сороколіт // Матеріали IV конгресу педіатрів країн СНД (25–26 травня 2012, м. Львів). – Львів, 2012. – С. 200. *(Дисертант самостійно провів анкетне опитування та спостереження за дітьми у динаміці, самостійно написані тези).*