

Н. В. Котова, Н. О. Бабій, І. В. Андріанова, М. Г. Люльчук, Н. О. Рингач



**Оцінювання сучасного стану
ранньої діагностики ВІЛ-інфекції
в дітей, народжених
ВІЛ-позитивними матерями**

**Н. В. Котова, Н. О. Бабій,
І. В. Андріанова, М. Г. Люльчук, Н. О. Рингач**

**Оцінювання сучасного стану
ранньої діагностики ВІЛ-інфекції
в дітей, народжених
ВІЛ-позитивними матерями**

Київ – 2013

УДК 616-072.5::616.98:578.828ВІЛ-053.3

ББК 55.148+57.33+53.4

К 73

Автори й укладачі:

Котова Наталія Володимирівна –

доктор медичних наук, професор кафедри педіатрії № 1, неонатології та біоетики
Одеського державного медичного університету;

Бабій Наталія Олександрівна –

кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник відділу ВІЛ
та ВІЛ-асоційованих інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л. В. Громашевського НАМН України»;

Андріанова Ірина Володимирівна –

завідувач Референс-лабораторії діагностики ВІЛ-інфекції/СНІД з відділами
серології ВІЛ-інфекції, імунології ВІЛ-інфекції, вірусології ВІЛ-інфекції
ДУ «Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України»;

Люльчук Марія Геннадіївна –

кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу ВІЛ
та ВІЛ-асоційованих інфекцій ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб
ім. Л. В. Громашевського НАМН України»;

Рингач Наталія Олександрівна –

доктор наук державного управління, головний науковий співробітник
Інституту демографії та соціальних досліджень імені М. В. Птухи НАН України

Оцінювання проведене за підтримки та під керівництвом Наталії Миколаївни Нізової,
директора Державної установи «Український центр контролю за соціально
небезпечними хворобами Міністерства охорони здоров'я України»

Авторський колектив щиро вдячний Державній службі соцзахворювань
за сприяння у проведенні оцінювання

Видано в рамках проекту «Удосконалення ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей,
народжених ВІЛ-позитивними матерями, шляхом упровадження методу сухої краплини
крові (СКК)» за підтримки Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) в Україні.

Координатор проекту – Тетяна Іванівна Тарасова,
керівник проектів з питань ВІЛ/СНІД, ЮНІСЕФ

Котова Н. В., Бабій Н. О., Андріанова І. В., Люльчук М. Г., Рингач Н. О.

К 73

Оцінювання сучасного стану ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей,
народжених ВІЛ-позитивними матерями. – К. : ПЦ «Фоліант», 2013. – 60 с.

ISBN 978-966-8474-81-1

У дослідженні висвітлені сучасний стан і проблеми ранньої діагностики ВІЛ-інфекції
в дітей, народжених ВІЛ-позитивними матерями. Проаналізований міжнародний досвід
та наведені аргументи на користь упровадження сучасних методів, зокрема методу сухої
краплини крові (СКК) з метою забезпечення якомога раннього виявлення ВІЛ у новонаро-
джених та, відповідно, призначення антиретровірусної терапії, що дає змогу знизити
рівень смертності дітей від ВІЛ-інфекції. Дослідження складається із чотирьох розділів,
які послідовно висвітлюють усі аспекти ранньої діагностики ВІЛ-інфекції та оціночні роз-
рахунки вартості впровадження методу СКК у національну систему лабораторної
діагностики ВІЛ-інфекції. Дослідження розраховане на тих, хто приймає рішення з пи-
тань протидії ВІЛ-інфекції/СНІД, організаторів охорони здоров'я, керівників центрів
профілактики та боротьби зі СНІД та всіх тих, хто працює в цій сфері.

ББК 55.148+57.33+53.4

ISBN 978-966-8474-81-1

Зміст

I. Використання технології сухої краплини крові для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей: огляд літератури та світових практик	5
1. Обґрунтування доцільності ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями	5
2. Чутливість і специфічність лабораторних методів діагностики ВІЛ-інфекції	7
3. Переваги й недоліки різних сценаріїв ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей	8
4. Переваги й недоліки використання методики СКК для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей	11
5. Переваги й недоліки використання методики СКК для системи охорони здоров'я	12
6. Узагальнення світової літератури та практик і можливі шляхи впровадження ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей	14
7. Висновки	15
II. Огляд наявної системи раннього виявлення ВІЛ у новонароджених в Україні. Проблеми та прогалини в системі ранньої діагностики	17
III. Оцінювання потенційної потреби в упровадженні технології СКК та розрахунки вартості дослідження аналітичного етапу на національному/регіональному рівні	36
1. Прогноз чисельності жінок репродуктивного віку (абсолютного числа, частки жінок віком 15–49 років у загальній чисельності жіночого населення України) та чисельності народжених живими в Україні до 2030 р.	36
2. Оцінювання прогнозних тенденцій чисельності ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку та народжених ними дітей	39
3. Розрахунки вартості реагентів і витратних матеріалів на здійснення досліджень аналітичного етапу СКК.....	41
IV. Протокол пілотного дослідження «Впровадження методу сухої краплини крові (СКК) з метою вдосконалення ранньої діагностики ВІЛ у новонароджених»	46
Перелік використаних джерел і літератури	52
<i>Додаток.</i> Реєстраційна картка зразка	58

I. Використання технології сухої краплини крові для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей: огляд літератури та світових практик

Н. В. Котова

1. Обґрунтування доцільності ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями

Діагностика ВІЛ-інфекції в дорослих і дітей, народжених ВІЛ-негативними матерями, здійснюється серологічними методами на підставі виявлення у крові антитіл до ВІЛ методом імуноферментного аналізу (ІФА) з підтвердженням позитивних результатів імуноним блотом (ІБ) або іншою тест-системою ІФА [84, 87].

У дітей раннього віку, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, діагностувати ВІЛ-інфекцію серологічними методами неможливо. Це зумовлено наявністю в сироватці їхньої крові материнських антитіл – імуноглобулінів класу G (Ig G), які внутрішньоутробно передаються плоду через плаценту. Тому в перші 9–18 місяців життя у крові в усіх дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, під час обстеження методом ІФА та ІБ одержують позитивні результати, тоді як справді інфікованими є лише 2–31% дітей [72, 84, 87]. Терміни елімінації з крові дитини материнських антитіл до ВІЛ вивчалися у країнах Африки: частка серонегативних серед неінфікованих ВІЛ дітей віком 9 місяців становила 40%, віком 12 місяців – 93%, 18 місяців – 100% [47]. Аналіз зникнення материнських антитіл до ВІЛ у 313 неінфікованих дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями в Україні, продемонстрував таку динаміку частки серонегативних дітей із числа тих, хто справді не був неінфікований ВІЛ: у 12 місяців – 44%, у 15 місяців – 76%, у 18 місяців – 88%, у 21 місяць – 99%. Причини більш пізнього зникнення материнських антитіл не вивчалися, але, ймовірно, це зумовлено більшою напруженістю імунітету у ВІЛ-інфікованих жінок в Україні [75].

Таким чином, серологічними методами (на підставі виявлення у крові антитіл до ВІЛ) дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями, діагноз ВІЛ-інфекції можна встановити лише у віці після 18 місяців. Серологічними методами (на підставі негативних результатів тестів на антитіла до ВІЛ) їм можна виключити діагноз ВІЛ-інфекції у віці після 9–18 місяців [72, 84, 87].

Рання діагностика ВІЛ-інфекції в дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, здійснюється за допомогою вірусологічних тестів – виявлення генетичного матеріалу або антигенів вірусу (настійність і доказовість рекомендацій – 1А). Генетичний матеріал ВІЛ (провірусну ДНК або РНК вірусу) виявляють методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Провірусну ДНК виявляють якісно

в білих клітинах крові (у мононуклеарах). РНК ВІЛ виявляють якісно та кількісно у плазмі крові [19, 72, 84, 87]. До вірусологічних методів діагностики ВІЛ-інфекції відносять також метод ІФА (ELISA) для виявлення антигену ВІЛ – р24 у сироватці або плазмі крові. У світовій практиці цей тест використовують значно рідше, ніж визначення генетичного матеріалу ВІЛ методом ПЛР, оскільки в дітей перших 4–6 тижнів життя він дає значно більше неспецифічних реакцій (хибно негативних або хибно позитивних), що зумовлено, з одного боку, зв'язком антигену р24 ВІЛ-інфікованої дитини з антитілами матері з утворенням імунного комплексу, з другого – перехресною реакцією Іg-специфічних антитіл з антитілами, міченими ферментом, та антитілами твердої фази тест-системи ІФА. Останнім часом з'явився ультрачутливий тест на антиген р24, заснований на термічній деструкції імунних комплексів та Іg-специфічних антитіл, і доведена можливість його використання для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції [72].

Доцільність ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей, перинатально інфікованих ВІЛ, зумовлена тим, що без своєчасного початку антиретровірусної (АРВ) терапії у віці до одного року помирають 20–35% хворих на ВІЛ немовлят, а до двох років – половина ВІЛ-інфікованих дітей [40, 87]. Ранній початок АРВ-терапії зберігає ВІЛ-інфікованим дітям здоров'я та життя. Доведено, що початок АРВ-терапії в перинатально інфікованих ВІЛ дітей у віці до трьох місяців значно знижує ризик прогресування ВІЛ-інфекції до стадії СНІД і смертність, пов'язану з імунодефіцитом [20, 32, 83]. У немовлят, які починали приймати АРВ-терапію у віці до трьох місяців, спостерігалось стійкіше і триваліше зниження вірусного навантаження, ніж у дітей, які починали специфічне лікування у віці після трьох місяців [1, 32, 83]. Рання діагностика ВІЛ-інфекції та ранній початок АРВ-терапії знижують смертність малюків на 76%, скорочують частоту захворювань, які виникають унаслідок прогресування ВІЛ-інфекції та призводять до інвалідності дитини (ВІЛ-енцефалопатія, опортуністичні інфекції), на 75%, тобто зберігають життя і здоров'я ВІЛ-інфікованим дітям [14, 83]. Рання діагностика захворювання поліпшує медичний нагляд за ВІЛ-інфікованими дітьми та економить ресурси на лікування опортуністичних інфекцій [71].

Раннє виключення діагнозу ВІЛ-інфекції має психологічні переваги для родини; зменшує ризик стигми й дискримінації дітей, збільшує шанс для дітей-сиріт бути усиновленими, а також оптимізує медичне ведення неінфікованих дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями – дає можливість раніше відмовитися від профілактики пневмоцистної пневмонії котримоксазолом, вакцинувати дітей проти туберкульозу, що дуже важливо, враховуючи поширеність цього захворювання серед ВІЛ-інфікованих дорослих [17]. Раннє уточнення ВІЛ-статусу дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, дає можливість швидко оцінити ефективність програм профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини (ППМД) і посилити контроль за їх виконанням [72, 84].

2. Чутливість і специфічність лабораторних методів діагностики ВІЛ-інфекції

Діагностична чутливість (ДЧ) лабораторного методу характеризує ймовірність позитивного результату за умови наявності захворювання. Діагностична специфічність (ДС) лабораторного методу характеризує ймовірність одержання негативного результату за відсутності захворювання. Для розрахунку ДЧ і ДС результати дослідження на основі порівняння із «золотим стандартом діагностики» трактуються як позитивні (А), хибно позитивні (В), хибно негативні (С) та негативні (D). ДЧ обчислюють за формулою: $ДЧ = A : (A + C)$. ДС обчислюють за формулою: $ДС = D : (B + D)$ [79].

У разі дотримання стандартів збирання зразків крові й технології проведення досліджень кількості хибно позитивних і хибно негативних результатів тестування на ВІЛ залежать від чутливості та специфічності тест-систем до субтипів вірусу, який циркулює в досліджуваній популяції. ВООЗ рекомендує використовувати вірусологічні тести для діагностики ВІЛ-інфекції, які за дотримання лабораторних стандартів мають мінімальну чутливість 95% (в ідеалі – 98%) і специфічність 98% (настійність і доказовість рекомендацій – 1В) [72, 83]. «Технічні» причини хибно позитивних результатів зумовлені високою чутливістю тестів і виникають унаслідок контамінації біологічних зразків, частіше на переданалітичному етапі. Хибно негативні результати частіше є наслідком порушення умов зберігання і транспортування біологічних зразків [30, 59, 78, 88].

Абсолютна кількість хибно позитивних і хибно негативних результатів зумовлена поширеністю ВІЛ-інфекції серед осіб, яких обстежують. Наприклад, при ДЧ вірусологічного тесту 95% і ДС – 98% за умови поширеності ВІЛ-інфекції 5% серед 10 тис. дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями (500 дітей – ВІЛ-інфіковані, 9500 – не інфіковані ВІЛ), позитивні результати будуть виявлені у 665 випадках (475 дітей – істинно позитивні, 190 – хибно позитивні), негативні результати – у 9335 випадках (9310 – істинно негативні, 25 – хибно негативні). У такому разі при першому тестуванні прогностична цінність позитивного результату дорівнює 71,4%, прогностична цінність негативного результату – 99,7%. За цих умов при однократному тестуванні 25 дітей із хибно негативними результатами у зв'язку з несвоєчасним початком лікування мають високий ризик смерті, а 190 дітей із хибно позитивними результатами можуть безпідставно отримати АРВ-терапію, що буде шкідливо для їхнього здоров'я та економічно невигідно. Друге тестування тим самим тестом дає можливість з високим ступенем вірогідності встановити діагноз ВІЛ-інфекції: прогностична цінність другого позитивного результату дорівнюватиме 99,2%, а другого негативного результату – 88,7% [72].

Слід зазначити, що чим нижча поширеність ВІЛ-інфікованих у популяції, яку обстежують на ВІЛ, тим нижча прогностична цінність першого результату тесту. Так, у разі зниження рівня перинатальної трансмісії ВІЛ до 2% прогностична цінність першого позитивного результату тесту на ВІЛ дитини, народженої ВІЛ-інфікованою матір'ю, знижується до 50,3%, а прогностична цінність другого позитивного результату дорівнює 98% [72].

Таким чином, два позитивні результати вірусологічних тестів, отримані в окремих зразках крові, підтверджують діагноз ВІЛ-інфекції, незалежно від віку дитини (настійність і доказовість рекомендації – 1А).

3. Переваги й недоліки різних сценаріїв ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей

Перше принципове запитання ранньої діагностики на ВІЛ-інфекцію: коли вперше тестувати вірусологічними методами дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями: на першому тижні життя чи у віці 4–6 тижнів життя? ВООЗ наполегливо рекомендує проводити перше тестування дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, якомога раніше. За можливості, перше вірусологічне дослідження слід провести через 48 годин після народження дитини; крім того, всім дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями, рекомендоване тестування вірусологічними методами у віці 4–6 тижнів (настійність і доказовість рекомендації – 1А) [71, 83, 84].

Відомо, що за умови штучного вигодовування дитина може інфікуватися ВІЛ від матері внутрішньоутробно або під час пологів. Про внутрішньоутробне інфікування дитини ВІЛ свідчить позитивний результат тесту на наявність генетичного матеріалу ВІЛ методом ПЛР у перші 48 годин після народження. Негативний результат тесту на першому тижні життя й позитивний результат, отриманий у віці після першого тижня життя, свідчать про інфікування під час пологів [42, 48]. За умови відсутності перинатальної профілактики передачі ВІЛ імовірність внутрішньоутробного інфікування дорівнює 27–35%, а ймовірність інфікування під час пологів сягає 65% [23, 48, 56, 66]. Дослідження, проведені у 90-ті рр. ХХ ст., продемонстрували, що при тестуванні методом ПЛР крові дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, на наявність провірусної ДНК ВІЛ у перші 48 годин ДЧ вірусологічних методів становить 38% (95%, довірчий інтервал (ДІ) – 29–46%). Протягом першого тижня життя ДЧ дослідження підвищується несуттєво. На другому тижні життя ДЧ методу зростає й у 14 днів сягає 93% (95%, ДІ – 76–97%). У віці 28 днів ДЧ дослідження провірусної ДНК досягає 96%, ДС – 99% [65]. Подальші дослідження у США встановили, що в 1990–1992 рр., коли перинатальна трансмісія ВІЛ дорівнювала 18,1%, рівень внутрішньоутробного інфікування становив 27%; у 1999–2000 рр. у результаті впровадження комплексу перинатальної профілактики передачі ВІЛ на тлі зниження рівня трансмісії ВІЛ до 1,6%, частка дітей, інфікованих ВІЛ внутрішньоутробно, зросла до 80% [56]. Дослідження в Україні у 2002–2004 рр. виявило, що в дітей на першому тижні життя ДЧ дослідження провірусної ДНК тест системою «Амплісенс ДНК ВІЛ» становила 87% (95%, ДІ – 73–100%) [81].

Таким чином, ДЧ вірусологічних тестів при тестуванні дітей на першому тижні життя нижча 95% і стає високою у віці 4–6 тижнів. Проте діти, інфіковані ВІЛ внутрішньоутробно, потребують передусім ранньої діагностики й негайного початку АРВ-терапії. При проведенні перинатальної профілактики передачі ВІЛ частка дітей, інфікованих під час пологів, зменшується, а частка дітей, інфікованих внутрішньоутробно, зростає. Із цього випливає, що в разі успішної дії програм профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини дедалі інформативнішим стає обстеження на ВІЛ дітей у перші дні життя (у пологовому будинку).

Доведено, що внутрішньоутробне інфікування дітей ВІЛ характеризується вищим вірусним навантаженням і тяжчим природним перебігом ВІЛ-інфекції. У таких дітей раніше, ніж у дітей, інфікованих ВІЛ під час пологів, з'являються симптоми ВІЛ-інфекції та тяжкого імунодефіциту, раніше настає смерть. Для

запобігання несприятливим наслідкам та зниження смертності в результаті тяжкого імунodefіциту всі ці діти потребують раннього початку АРВ-терапії. Тобто діти з внутрішньоутробним інфікуванням ВІЛ передусім потребують ранньої діагностики захворювання для негайного початку АРВ-терапії [23, 42, 53, 66, 89]. У США перше тестування на ВІЛ дитині проводять у перші два тижні життя [54].

Ранній початок АРТ у дітей, інфікованих ВІЛ перинатальним шляхом, вважається настільки значущим, що немовлятам з позитивним результатом першого вірусологічного дослідження (зокрема отриманого через 48 годин після народження) настійно рекомендують невідкладно починати АРТ й одночасно набирати новий зразок крові для підтвердження позитивного результату першого дослідження. Негайний початок АРТ рятує життя ВІЛ-інфікованим немовлятам, тому терапію не можна відкладати до підтвердження першого позитивного результату вірусологічного дослідження другим позитивним результатом (настійність і доказовість рекомендацій – 1А) [32, 83]. Доведено, що своєчасне інформування батьків та лікаря, який здійснює медичний нагляд за дитиною, про позитивний результат вірусологічного тесту сприяє ранньому початку АРТ, саме тому інформація надається якнайшвидше, але не пізніше чотирьох тижнів після взяття зразка крові (настійність і доказовість рекомендацій – 1А) [32, 83].

Друге принципове запитання ранньої діагностики дітей на ВІЛ: які вірусологічні тести використовувати?

ВООЗ наполегливо рекомендує використовувати такі вірусологічні методи й відповідні їм зразки біологічних рідин для дослідження: визначення ДНК ВІЛ у цільній крові або в сухій краплині крові (СКК); визначення РНК ВІЛ (якісне або кількісне) у плазмі або у СКК; ультрачутливі методи визначення антигену р24 з дисоціацією імунних комплексів у плазмі або у СКК (настійність і доказовість рекомендацій – 1А) [32, 72, 83, 84].

Провірусну ДНК якісно визначають методом ПЛР у білих клітинах крові – мононуклеарах. Це один з найпоширеніших та найчутливіших тестів для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей з перинатальним контактом з ВІЛ. Він надійно виявляє інфікування ВІЛ як за умови відсутності АРВ-профілактики або АРВ-терапії, які отримують мати та/або немовля, так і в разі перинатальної дії АРВ-препаратів. Цей метод дає змогу виявляти ВІЛ в уражених клітинах, навіть у випадках, коли в результаті АРВ-терапії у ВІЛ-інфікованої людини вірусне навантаження у плазмі крові не визначається. Існуючі тест-системи мають достатньо високу ДЧ для виявлення різних субтипів ВІЛ, зокрема В, С, D, Е, Г та Н [46, 63, 65, 88]. Для якісного визначення провірусної ДНК методом ПЛР кров із вени дитини натщесерце набирають у пробірки з 1/10 об'єму антикоагулянту – 3% розчину ЕДТА. Щоб уникнути руйнування клітин, зразок крові в лабораторію транспортують при температурі +2...+80С. Від моменту взяття крові до надходження її в лабораторію повинно пройти не більше як 24–48 годин [78].

РНК ВІЛ виявляють у плазмі крові, а також у зразках СКК або краплині плазми крові на фільтрувальному папері, використовуючи різноманітні методи дослідження. Більшість методів визначають «вірусне навантаження» – кількість РНК ВІЛ в 1 мл плазми крові; їх використовують для моніторингу прогресування ВІЛ-інфекції та контролю ефективності АРВ-терапії. Існують такі методики виявлення РНК ВІЛ: Real-time-ПЛР, В-DNA, transcription-mediated amplification (ТМА)

та Nucleic acid sequence-based amplification (NASBA) [44, 72, 84, 87]. Якісне визначення РНК ВІЛ методом ТМА і деякі інші методи можуть використовуватися як альтернатива для раннього діагностування ВІЛ-інфекції [15, 84]. Методики дослідження РНК ВІЛ можуть виявити широкий діапазон вірусних субтипів [2, 21, 32]. Кров для дослідження РНК ВІЛ забирають у пацієнтів уранці натщесерце у пробірку з тривідсотковим розчином ЕДТА. Для отримання плазми цільну кров центрифугують при 800–1600 g впродовж 20 хвилин. Плазму піддають глибокому заморожуванню і зберігають у замороженому вигляді до проведення аналізу [87].

У 90-х рр. ХХ ст. були отримані дані, що методи виявлення РНК ВІЛ у плазмі на перших тижнях життя демонструють таку саму, а іноді й вищу ДЧ, ніж методи виявлення провірусної ДНК [17, 18, 22, 45]. Проте відомо, що під дією АРВ-препаратів вірусне навантаження у плазмі крові знижується й може не визначатися (рівень, нижчий, ніж чутливість тест-системи, наприклад, нижчий від 40 копій/мл). Тому виникали сумніви в надійності методу визначення РНК ВІЛ для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей на тлі проведення перинатальної АРВ-профілактики передачі ВІЛ. Низка досліджень не виявила значного зниження ДЧ методу у ВІЛ-інфікованих дітей, які зазнали дії АРВ-препаратів [44, 53, 55, 64]. Утім, слід зазначити, що в разі, якщо дитина отримує АРВ-препарати на момент взяття крові та має вірусне навантаження, яке не визначається, це не виключає інфікування ВІЛ [37].

Таким чином, хоча у ВІЛ-інфікованих дітей у перші місяці життя, як правило, дуже високе вірусне навантаження (значно вище, ніж у дорослих), щоб виключити мінімальну можливість помилок стосовно немовлят, які зазнали профілактичної дії АРВ-препаратів, як перший тест для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції частіше визначають провірусну ДНК. Методику кількісного визначення РНК ВІЛ доречно використовувати як другий, підтверджуючий вірусологічний тест. Поряд з підтвердженням факту інфікування ВІЛ цей тест надасть важливу інформацію про рівень вірусного навантаження у плазмі ВІЛ-інфікованої дитини, що допоможе оцінити ризик прогресування захворювання й ризик смерті [50, 70, 72, 83].

Слід зазначити, що коли ВІЛ-інфікована мати годує свою дитину грудьми, інфікування малюка може відбутися в будь-який час. Тому позитивний результат вірусологічного дослідження на фоні грудного вигодовування вказує на інфікування ВІЛ, а негативний результат не виключає наявності захворювання. Виключення діагнозу ВІЛ-інфекції вірусологічними методами доцільно проводити через шість тижнів після закінчення грудного вигодовування [72, 84].

Якщо перший результат вірусологічного тесту позитивний, а другий негативний, необхідно провести третє дослідження. Дослідження нового зразка біологічного матеріалу тим самим методом, як і попередній, може пояснити причину отримання хибного результату – контамінація, порушення умов збирання, транспортування, зберігання зразків, процедури аналізу. Повторне дослідження першого та другого зразків біологічного матеріалу не виключає тих самих помилок, які вже мали місце [72, 84, 87].

Виключення діагнозу ВІЛ-інфекція здійснюється на підставі отримання двох негативних результатів вірусологічних тестів (один з яких отриманий у дитини віком після двох тижнів, а другий – віком після 4–6 тижнів життя) або на підставі отримання двох негативних серологічних тестів у віці 6–18 місяців, або одного негативного результату серологічного тесту у віці після 18 місяців [54, 72, 84, 87].

4. Переваги й недоліки використання методики СКК для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей

У багатьох дослідженнях порівнювали ДЧ і ДС різних методик визначення генетичного матеріалу ВІЛ у цільній крові та у СКК. Дослідження продемонстрували високу ДЧ та ДС тестування СКК і довели можливість використання СКК для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей [18, 46, 49, 57, 68]. Виявлення провірусної ДНК методом ПЛР зі зразків СКК демонструє такі самі ДЧ і ДС, як із цільної крові [50]. Зіставлення методів дослідження провірусної ДНК і РНК ВІЛ у СКК показало їх однаково високі ДЧ (96–100%) і ДС (100%) [18]. Зіставлення результатів ПЛР цільної крові (Ampligor ДЧ 94%, Multiplex ДЧ 100%, ДС 100%) і ПЛР зразка СКК (S&S IsoCode ДЧ 94%, Whatman ДЧ 89,4%, ДС 100%) виявило однаково високу ДЧ та ДС методів у дітей віком 2–6 місяців. Метод ПЛР дослідження РНК ВІЛ, проведений з плазми, витягнутої із СКК (QL NASBA), продемонстрував ДЧ 89,7% і ДС 97,5% [68]. Проте є дані, що під час використання СКК у дітей з малою кількістю провірусної ДНК у крові можуть бути одержані хибно негативні результати [7]. Є потенційна можливість отримання негативного результату тесту на РНК ВІЛ із СКК у ВІЛ-інфікованих дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, на тлі профілактичного приймання АРВ-препаратів. Частіше нижня межа кількісного виявлення РНК ВІЛ для СКК дорівнює 3000–5000 копій/мл [70, 72].

Методику СКК або сухої краплини плазми на фільтрувальному папері використовують для визначення вірусного навантаження з метою моніторингу ефективності АРВ-терапії та для встановлення генотипічної резистентності ВІЛ до ліків [9, 12, 35, 39]. Рівень вірусного навантаження у СКК не істотно відрізняється від рівня, виявленого в нативній плазмі крові [24]. Проте існують певні обмеження у використанні СКК для моніторингу вірусного навантаження. Малий обсяг біологічного матеріалу в сухій краплині зменшує ДЧ визначення РНК ВІЛ при низькому вірусному навантаженні (<1000–4000 копій/мл) [5, 11, 41]. Визначення рівня вірусного навантаження під час тестування зразків цільної крові, зібраних на фільтрувальний папір, може дати в осіб з ефективною АРВ-терапією при рівні вірусного навантаження, що не визначається, хибно позитивні результати за рахунок контамінації провірусною ДНК з білих клітин крові [25, 27]. Виявлення РНК ВІЛ у зразках цільної крові на фільтрувальному папері менш чутливі, ніж зразки плазми на фільтрувальному папері, що пояснюється меншим обсягом плазми у зразку цільної СКК. Кількість копій РНК вірусу в зібраному зразку пропорційна до його обсягу [73].

Установлено, що для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції із СКК можна також використовувати ультрочутливий метод визначення антигену р24. ДЧ методу в перші дні становила 50%, упродовж 1–6 тижнів життя зростала до 80% і до 95% – у дітей віком понад шість тижнів життя. Хибно негативні результати виявлені як у дітей, котрі отримували АРВ-профілактику, так і в дітей, які її не отримували. ДС тесту дорівнювала 100% [28, 67].

5. Переваги й недоліки використання методики СКК для системи охорони здоров'я

Збирання крові новонароджених на фільтрувальний папір – технологія сухої краплі крові (СКК) – використовується у світі вже понад 40 років. Уперше цю методику запропонував у 1963 р. R. Guthrie для проведення скринінгу новонароджених на фенілкетонурію [33]. Зі зразка СКК можна досліджувати цілу низку біохімічних або генетичних маркерів: амінокислоти, ферменти, гормони, генетичний матеріал (ДНК, РНК), ліки, наркотики тощо [69].

Метод збирання зразків СКК визнаний найзручнішим для проведення скринінгу – обстеження великої кількості осіб у централізованих лабораторіях, які віддалені від пацієнтів і тому потребують транспортування зразків [69].

Метод СКК має суттєві переваги для обстеження новонароджених та дітей раннього віку, оскільки береться малий обсяг крові, який не потребує пункції вени, є менш травматичним, тому більш прийнятний для матері. Персонал пологових будинків має багаторічний досвід збирання СКК для проведення неонатального скринінгу на фенілкетонурію та гіпотиреоз [11, 78].

Технологія збирання зразків СКК проста, зручна, але потребує навичок медичного персоналу, забезпечення картками фільтрувального паперу, спеціальних пристроїв для висушування зразків і витратних матеріалів для їх транспортування. Для отримання зразка СКК кров збирають з п'ятки або пальця дитини на спеціальний фільтрувальний папір, заповнюють кров'ю п'ять плям (приблизно по 50 мкл) відповідно до правил – повністю виділений кружок на папері. Папір зі зразками крові ретельно висушують при кімнатній температурі не менше 4–12 годин. Під час висушування зразка слід уникати його контакту з іншими фільтрувальними картками, запобігати дії сонячного світла й пилу. Сухі зразки відокремлюють один від одного тонким папером та упаковують у пластикові пакети зі спеціальною зір-застібкою разом зі спеціальним осушувачем та індикатором вологості. Пакет може транспортуватися в лабораторію при кімнатній температурі протягом двох тижнів (можливе транспортування кур'єром або поштою). В один пакет можуть бути упаковані 10 проб (10 осушувачів та один індикатор вологості). Висушені зразки крові на фільтрувальному папері можуть зберігатися при температурі +2...+80С протягом шести тижнів (можливо, і більше) [11, 69, 78].

У лабораторії проводиться додаткова підготовка зразка для дослідження – виділення біологічного матеріалу з фільтрувального паперу для його тестування, що потребує спеціального устаткування (ножиць або компостерів, шейкера-струшувача) [11, 69, 78].

Можливість збирати кров з п'ятки, виключення пункції вени в дітей раннього віку зменшує ризик контакту медичного персоналу з біологічною рідиною, яка містить ВІЛ, знижує ризик аварій на робочому місці. На відміну від транспортування в централізовану лабораторію пробірок із кров'ю, транспортування сухих зразків крові є безпечним і цілком виключає ризик аварії та контакту з біологічною рідиною під час транспортування [41].

На відміну від визначення провірусної ДНК ВІЛ, транспортування і зберігання зразків СКК не потребує холододового ланцюга; немає необхідності в терміновій доставці зразків СКК до лабораторії [41]. Вивчалися умови й термін зберігання

зібраних зразків СКК для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції, визначення вірусного навантаження та генетичної резистентності ВІЛ. Провірусна ДНК стабільно виявляється у зразках СКК, які зберігалися при кімнатній температурі впродовж дев'яти місяців. Проте є дані, що вірусне навантаження після 1–3 місяців зберігання зразків при кімнатній температурі знижувалося [8]. Водночас в іншому мультицентровому дослідженні, проведеному в Північній Америці, встановлено стійкий рівень РНК ВІЛ у зразках СКК, які зберігалися при кімнатній температурі щонайменше впродовж одного року [41]. Екстремальне зберігання зразків СКК при температурі 37°C і вологості 100% призвело до швидкого (за два тижні) пошкодження зразків і неможливості провести дослідження генотипічної резистентності вірусу [53].

За даними фахівців [26, 43], витрати на збирання СКК є меншими за 1 дол. США за одне випробування, а транспортні витрати помітно менші порівняно з транспортуванням пробірок з кров'ю або плазмою. При цьому фактичні витрати на процес тестування в лабораторії залишаються незмінним, але для проведення аналізу із СКК необхідний додатковий час для виділення зразка та проведення екстракції біологічного матеріалу [26, 43].

Результати дослідження методом ПЛР зразка СКК можна надсилати поштою, електронною поштою, кур'єром. Позитивні результати можна негайно повідомляти телефоном, що скорочує час інформування. Ураховуючи, що результати дослідження повідомляються в лікувальний заклад за місцем проживання дитини, скорочується кількість дітей, які випадають з-під медичного спостереження [10, 35].

Використання для дослідження методом ПЛР зразків СКК дає можливість здійснювати ранню діагностику ВІЛ-інфекції на первинному рівні медико-санітарної допомоги, децентралізує не лише забір крові, а й медичну допомогу дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями, розширює доступ таких дітей до ранньої діагностики ВІЛ-інфекції та лікування. Своєчасне призначення АРВ-лікування ВІЛ-інфікованим дітям, у свою чергу, є ключовим моментом для збереження здоров'я та зниження смертності дітей, хворих на ВІЛ-інфекцію [9, 10, 14, 58].

Зручність збирання крові, необхідність малого обсягу крові, який не потребує пункції вени в дитини раннього віку, низька вартість збирання і транспортування зразків у центральну лабораторію, децентралізація медичної допомоги дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями, дало багатьом країнам з обмеженими економічними ресурсами змогу стандартизувати вірусологічне тестування на ВІЛ із СКК, запровадити його, поліпшити охоплення дітей з метою ранньої діагностики ВІЛ-інфекції та своєчасного призначення АРВ-терапії [9, 10, 14, 58, 72].

6. Узагальнення світової літератури та практик і можливі шляхи впровадження ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей

Дослідження генетичного матеріалу ВІЛ методом ПЛР для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей зі зразків СКК порівняно з дослідженням цільної крові при рівній діагностичній чутливості та специфічності має такі переваги: зручність і безпека збирання крові, необхідність малого об'єму крові, що не потребує пункції вени в дитини раннього віку, низька вартість збирання та легкість і безпека транспортування зразків у центральну лабораторію, відсутність потреби в холододовому ланцюзі. Недоліки дослідження СКК порівняно з дослідженням цільної крові: потребує витратних матеріалів, додаткового етапу обробки зразка в лабораторії та додаткового обладнання для цього, навчання медичного персоналу збиранню зразків СКК.

Простота збирання СКК дає можливість здійснювати ранню діагностику ВІЛ-інфекції на рівні первинної ланки та в пологовому будинку. Тому впровадження СКК є важливим кроком до децентралізації медичної допомоги дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями, значно розширює доступ дітей до ранньої діагностики ВІЛ-інфекції та своєчасного призначення лікування, що знизить інвалідність і смертність хворих на ВІЛ-інфекцію дітей та зумовлені цим витрати.

Разом з упровадженням СКК потрібно реформувати й ранню діагностику ВІЛ-інфекції в країні. Є кілька шляхів розвитку ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей.

Варіант 1. Порядок і терміни ранньої діагностики *залишаються попередніми* – у центрі СНІД збирають зразки СКК (перший тест – у віці 1–2 місяці; у разі негативного результату першого тесту другий проводиться у 3–4 місяці; у разі дискордантного результату здійснюється третій тест). Зразки СКК із центру СНІД відправляють на тестування в лабораторію для визначення провірусної ДНК методом ПЛР. Це «централізований» варіант, за якого основними перевагами СКК є простота забору крові та зручність транспортування; основний недолік – треба везти дитину до центру СНІД.

Варіант 2. Терміни діагностики залишаються попередніми, збирання зразків СКК передається на *первинний рівень*, де кров набирають, висушують, упаковують і відправляють до лабораторії. Основні переваги цього варіанта – реальна «децентралізація» ранньої діагностики, «звільнення» центру СНІД від неінфікованих дітей, відсутність ризику хибно позитивних результатів на доаналітичному етапі; недоліки – можливі труднощі з постачанням витратних матеріалів, відсиленням зразків по одному (оскільки пацієнти географічно «розсіяні» за місцями проживання), відсутність навичок у медичних працівників первинного рівня медико-санітарної допомоги тощо.

Варіант 3. Виявлення дітей з антенатальним інфікуванням ВІЛ починають *у пологовому відділенні (будинку)*: для першого тесту забирають кров дитини з п'ятки методом СКК на другий-четвертий день життя дитини; подальша рання діагностика ВІЛ-інфекції в дітей здійснюється в центрі СНІД згідно з уже запровадженим алгоритмом ранньої діагностики. Такий варіант дає можливість виявляти дітей з високим ризиком летальності в перші місяці життя і сприяє ранньому початку АРТ. Дотестове консультування матері в пологовому будинку,

її мотивування звернутися за результатом тесту до центру СНІД буде додатковим фактором, що може реально підвищити охоплення дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, ранньою ПЛР-діагностикою та своєчасним початком АРТ. На користь цього варіанта використання методу свідчить також те, що медичний персонал пологових будинків має досвід збирання СКК для неонатального скринінгу на спадкові хвороби, тому запровадження методу не викликає труднощів. Недоліки варіанта: у 20% ВІЛ-інфікованих дітей (які інфікувалися під час пологів) перший результат буде істинно негативним, другий – позитивним, тому буде потрібне третє тестування. Цей варіант алгоритму ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей з додатковим обстеженням у віці 48 годин для виявлення антенатального інфікування ВІЛ включений до Клінічної настанови з медичної допомоги дітям, хворим на ВІЛ-інфекцію (затвердженої форумом спеціалістів 19 березня 2013 р.) та до уніфікованого клінічного протоколу медичної допомоги з діагностики та лікування ВІЛ-інфекції в дітей (рис. 1).

7. Висновки

1. Як свідчить аналіз спеціальної літератури, метод СКК перевірений часом і багатьма дослідженнями; він виявляє однакову з методом дослідження цільної крові діагностичну чутливість та специфічність; при цьому він є доступнішим для пацієнтів та економічнішим для системи охорони здоров'я порівняно з методом дослідження цільної крові, тому його можна рекомендувати до випробування в пілотному дослідженні в Україні.

2. Запровадження в Україні методу СКК доцільно здійснювати одночасно з переглядом алгоритму ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей з проведенням першого тестування в пологовому будинку. Очікувані результати від такої зміни – своєчасна рання діагностика ВІЛ-інфекції в дітей з антенатальним інфікуванням ВІЛ, своєчасний початок АРТ, зниження захворюваності, інвалідності та летальності ВІЛ-інфікованих дітей та зумовлених цим витрат.

3. У разі успішного випробування методу СКК наступним кроком може бути поступова децентралізація забору крові шляхом залучення у процес збирання СКК мобільних лабораторій, які існують у деяких центрах СНІД, кабінетів інфекційних захворювань за місцем проживання ВІЛ-інфікованих дітей, що реально наблизить ранню діагностику ВІЛ-інфекції до пацієнтів та підвищить їх охоплення ПЛР-тестуванням.

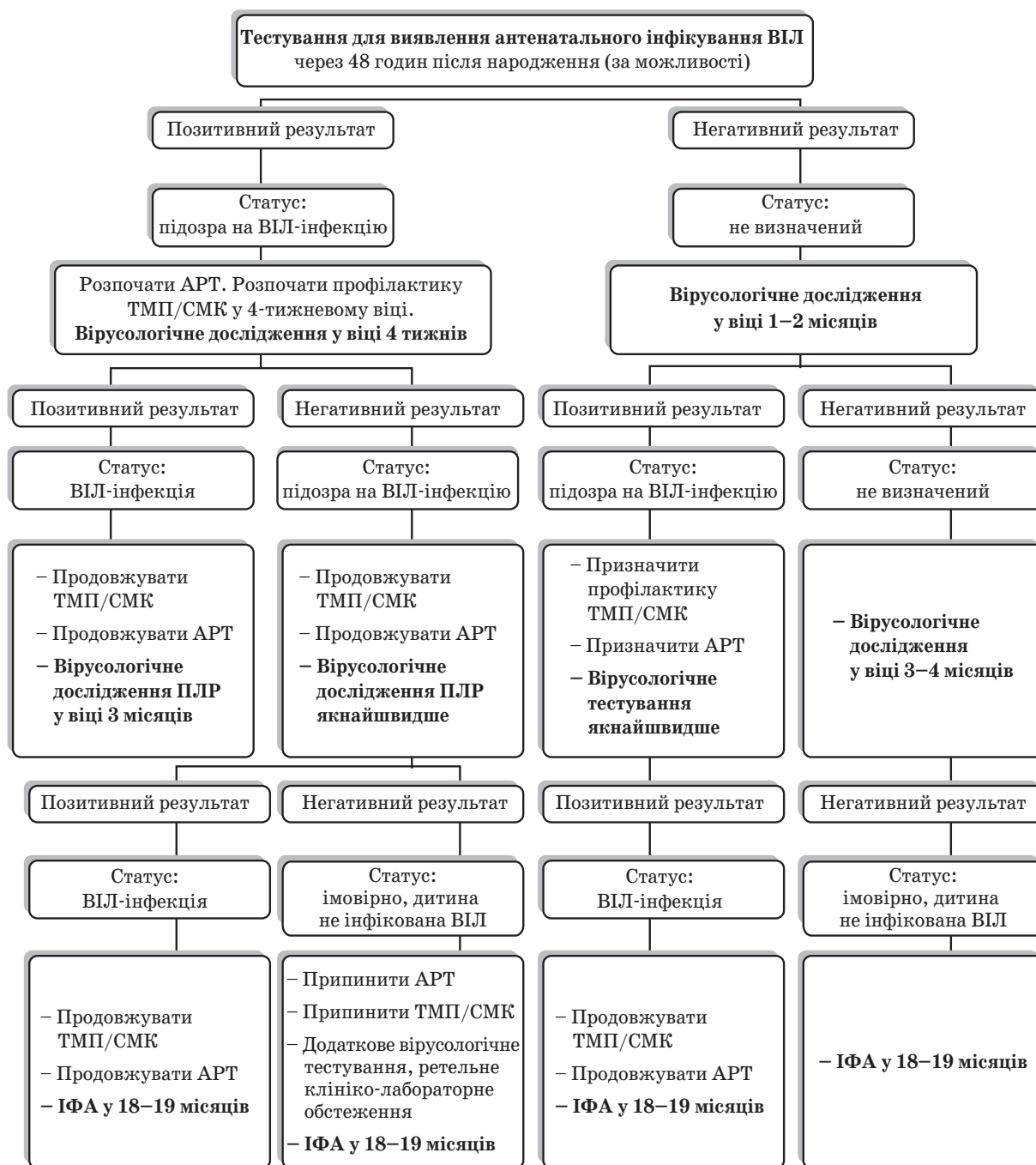


Рис. 1. Алгоритм ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей, які народжені ВІЛ-інфікованими матерями й вигодовуються штучно

II. Огляд наявної системи раннього виявлення ВІЛ у новонароджених в Україні. Проблеми та прогалини в системі ранньої діагностики

Н. О. Бабій, І. В. Андріанова

За даними ДУ «Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України», в Україні серед ВІЛ-інфікованих осіб постійно зростає частка жінок – у 2012 р. вона становила майже 45,0%. Зростання гетеросексуального шляху передачі та кількості ВІЛ-інфікованих жінок дітородного віку спричинило збільшення кількості дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями: в останні роки щорічно реєструється понад чотири тисячі випадків народження дітей ВІЛ-інфікованими жінками. Так, протягом 2010 р. в Україні від ВІЛ-інфікованих матерів народилося 4049 дітей, 2011 р. – 4010 дітей, 2012 р. – 4048 дітей. І хоча рівень інфікованості ВІЛ серед вагітних упродовж останніх років має тенденцію до зниження (у 2009 р. – на 0,33%, у 2010 р. – на 0,28%, у 2011 р. – на 0,26%, у 2012 р. – на 0,24%), абсолютна кількість вагітних, у яких було виявлено ВІЛ-інфекцію, протягом останніх трьох років зберігається на рівні понад дві з половиною тисячі осіб. Серед них є жінки, які інфікувалися ВІЛ у другій половині вагітності, що, як правило, призводить до високого рівня передачі ВІЛ від матері до дитини. Це твердження є правомірним також за умови відсутності будь-яких профілактичних заходів під час вагітності та пологів (ризик народження ВІЛ-інфікованої дитини становить від 25% до 40%) [3, 6]. Водночас запровадження низки науково обґрунтованих заходів профілактики (специфічної хіміопротекції АРВ-препаратами, вибору оптимальної тактики пологів, відмови від грудного вигодовування) дає змогу знизити ризик вертикальної трансмісії до рівня менше, ніж 2% [4].

На думку фахівців МОЗ України, нині профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини залишається єдиною у країні профілактичною програмою, яка забезпечує досить повне охоплення цільової групи. Практика обстеження кожної вагітної жінки (яка вирішила зберегти вагітність) двічі протягом вагітності на наявність антитіл до ВІЛ-1/2 дала змогу виявити у 2012 р. 2696 ВІЛ-інфікованих жінок (зокрема 63 жінки, які інфікувалися ВІЛ у другій половині вагітності) та вчасно вжити відповідних профілактичних заходів.

У результаті ефективно діючої програми з профілактики вертикальної трансмісії ВІЛ від матері до дитини в Україні вдалося досягти суттєвого зниження показника частоти передачі ВІЛ від матері до дитини – з 27,8% у 2001 р. до 6,3% у 2008 р. та до 4,94% (177 дітей) у 2010 р. (рис. 2) [76].

Проте ще багато слід зробити, щоб наблизити до нуля кількість випадків передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини, як це визначено Загальнодержавною цільовою соціальною програмою протидії ВІЛ-інфекції/СНІД на 2014–2018 рр.

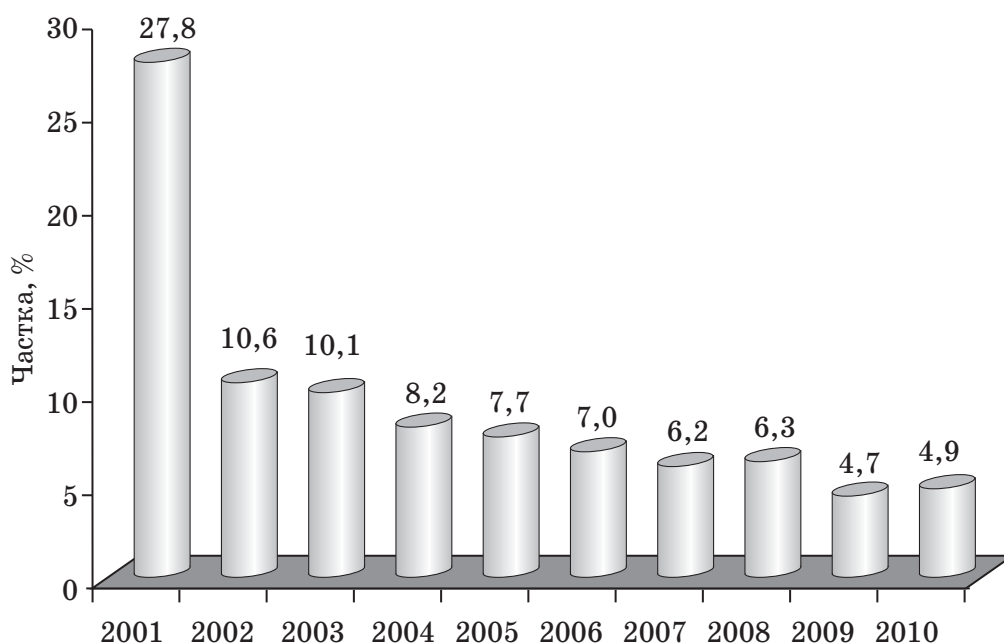


Рис. 2. Динаміка вертикальної трансмісії ВІЛ в Україні

Як відомо, використання методу ІФА для встановлення статусу дитини протягом перших 18 місяців життя є недоцільним, оскільки у крові дитини до зазначеного віку циркулюють материнські антитіла. У наш час найкращим методом діагностики ВІЛ-інфекції в дітей, молодших 18 місяців, є виявлення вірусів або їхніх компонентів у зразках крові: визначення провірусної ДНК ВІЛ-1 або РНК ВІЛ-1 за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) та високочутливий тест на антиген р24. Використання методики виявлення РНК ВІЛ-1 не набуло поширення, оскільки це більш вартісний метод порівняно з іншими, а крім того, для здійснення цих досліджень використовується плазма крові, яку досить важко отримувати від немовлят. Ультрочутливий тест для виявлення р24 антигену раніше вважався дещо менш чутливим порівняно з ПЛР-тестами [31], хоча нова вдосконалена версія цього тесту є такою самою за чутливістю та специфічністю, як і ПЛР-тести [62]. Однак він досить трудомісткий у виконанні. Тому для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями, найбільшого поширення у світовій лабораторній практиці набув саме метод визначення провірусної ДНК у зразках крові. Чутливість такого методу зростає з віком дитини: через 48 годин після народження вона становить 38%, на 28-й день після народження – 98% [13, 60].

В Україні встановлення ВІЛ-статусу дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями, протягом перших 18 місяців життя проводиться з кінця 2005 р. шляхом тестування зразків крові на наявність провірусної ДНК ВІЛ-1 методом ПЛР. Дещо пізніше, у 2007 р., на основі чинних на той час рекомендацій ВООЗ та з урахуванням економічної ситуації в країні, був розроблений та затверджений наказом МОЗ України № 740 від 23 листопада 2007 р. алгоритм ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей віком до 18 місяців. Цей нормативний документ є чинним і до сьогодні. Відповідно до вказаного алгоритму, тестування зразків

крові дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, на наявність провірусної ДНК проводиться двічі: уперше після досягнення дитиною одно-двомісячного віку, повторне тестування – у віці 3–4 місяці за умови, якщо перший результат був негативним. У разі, якщо перший результат тестування був позитивним, рекомендується провести повторне тестування через 1–2 тижні (рис. 3). Для остаточної постановки діагнозу зразки сироватки крові дітей тестуються на наявність антитіл до ВІЛ методами ІФА та імунного блоту після досягнення дитиною віку 18 місяців.

Установлення діагнозу ВІЛ-інфекції в дитини без перинатального контакту з ВІЛ за наявності клінічних ознак, лабораторних проявів імуносупресії та епідеміологічних показань проводиться шляхом визначення антитіл до ВІЛ у зразку венозної крові на підставі позитивного результату ІФА, який підтверджується методом імунного блоту.

Упродовж 2005–2006 рр. тестування зразків крові дітей методом ПЛР на наявність провірусної ДНК ВІЛ-1 проводилося лише в лабораторії Українського центру профілактики та боротьби зі СНІД, куди направлялися зразки крові дітей,

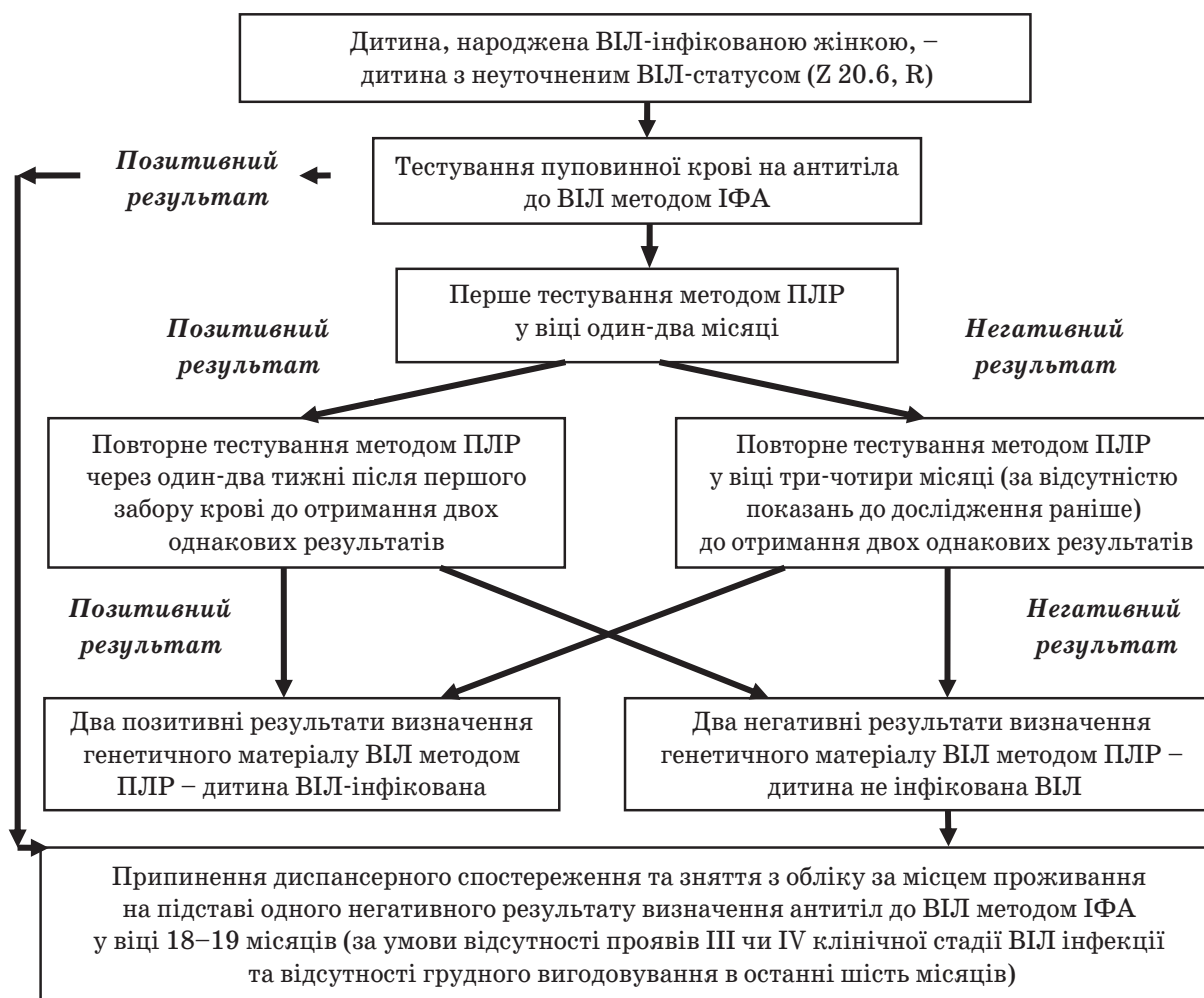


Рис. 3. Алгоритм ранньої діагностики та виключення діагнозу ВІЛ-інфекції в дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями (наказ МОЗ України № 740 від 23 листопада 2007 р.)

народжених ВІЛ-інфікованими жінками, з усіх регіонів України, хоча, як відомо, протягом указанного періоду проблема доставки зразків крові дітей до цієї лабораторії з інших, особливо віддалених, областей України, стояла досить гостро. Крім того, забір крові для проведення зазначеного дослідження здійснювався в більшості регіонів лише в маніпуляційних кабінетах при обласних (іноді міських) центрах СНІД, що, у свою чергу, зумовлювало необхідність приїзду в обласні центри СНІД дітей та їхніх батьків з віддалених регіонів. Небажання батьків привозити дитину на обстеження, цілковита відмова від обстеження, брак коштів на оплату проїзду, відсутність постійного місця проживання – ось далеко не повний перелік проблем, які обумовили низький рівень охоплення дітей тестуванням у перші роки запровадження зазначеної методики в Україні. Так, наприклад, упродовж 2006 р. жоден зразок крові від дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями в АР Крим та в Івано-Франківській області, не був направлений до лабораторії Українського центру СНІД для проведення досліджень на наявність провірусної ДНК ВІЛ-1.

Слід зауважити, що в інших країнах, зокрема в Російській Федерації, однією з вагомих причин неповного охоплення дітей тестуванням також вважають відмову батьків від лікування дитини та спостереження за нею. Так, за даними МОЗ РФ, близько 12% дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, недосяжні для спостереження, 5–8% батьків відмовляються від обстеження дитини для діагностики ВІЛ-інфекції, 7% батьків відмовляються від обстеження і спостереження за ВІЛ-інфікованими дітьми, 4% батьків відмовляються від лікування ВІЛ-інфікованих дітей [77].

Крім того, у перші рік-два після запровадження в Україні вказаної методики спостерігався низький рівень якості зразків крові, надісланих для проведення досліджень, через порушення правил і вимог переданалітичного етапу досліджень: кров забиралася у пробірки з гепарином, що неприпустимо при застосуванні методу ПЛР; забір крові здійснювався не за допомогою спеціальних вакуумних систем типу «Venoject» (з ЕДТА) або «Vacuett®» (з КЗЕДТА або К2ЕДТА), а за допомогою шприців; при транспортуванні зразків порушувався температурний режим зберігання і т. ін.

З 2007 р., згідно з наказом МОЗ України № 516 від 25 липня 2006 р., дослідження з ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, були запроваджені, крім Українського центру профілактики та боротьби зі СНІД, в Одеському обласному та в Кримському республіканському центрах профілактики і боротьби зі СНІД. При цьому лабораторія Одеського обласного центру СНІД була визначена міжрегіональною для Миколаївської та Кіровоградської областей, лабораторія Кримського республіканського центру СНІД – для м. Севастополя та Херсонської області. Решта регіональних центрів СНІД (у 20 областях та м. Києві) залишалися прикріпленими до лабораторії Українського центру СНІД.

У перші місяці після запровадження в лабораторії Одеського центру СНІД досліджень методом ПЛР з ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, спостерігалася відсутність злагодженої роботи системи доставки крові для проведення досліджень з ранньої діагностики з районів області, м. Одеси та прикріплених до лабораторії областей (Миколаївської

та Кіровоградської). У зв'язку із цим фахівці лабораторії не встигали використати діагностичні набори до закінчення терміну їх придатності, тому три із 28 тест-систем для виявлення провірусної ДНК ВІЛ-1, виділених для Одеського центру СНІД, були повернені до Українського центру профілактики та боротьби зі СНІД. Однак, за даними фахівців Одеського центру СНІД, частка дітей, охоплених зазначеним тестуванням, була досить високою: із 374 дітей, які народилися від ВІЛ-позитивних матерів в Одеській області, у 2007 р. методом ПЛР були обстежені одноразово 349 дітей (що становить 93% від загальної кількості), дворазово – 186 (49%). У Миколаївській області частка охоплення дітей тестуванням у 2007 р. становила 96,1%, і лише в Кіровоградській області цей показник був нижчим – 66,7%.

Дані щодо діяльності міжрегіональної лабораторії на базі Кримського республіканського центру СНІД досить обмежені, але, відповідно до інформації, наданої фахівцями лабораторії, рівень охоплення дітей тестуванням перевищував 90%.

У лабораторії Українського центру СНІД упродовж 2005–2007 рр. на наявність у крові ДНК ВІЛ були обстежені 3050 дітей. Позитивні результати тесту були встановлені для 314 дітей, тобто рівень вертикальної трансмісії ВІЛ становив $10,3 \pm 0,5\%$. Варто зауважити, що, за даними тестування методом ІФА, цей показник був нижчим і становив 7,7% у 2005 р. та 6,2% у 2008 р. (рис. 2).

У зв'язку зі щорічним зростанням кількості дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, яке спостерігалось в Україні, суттєво збільшилося навантаження на фахівців міжрегіональних лабораторій. Так, у 2008–2009 рр. в Український центр профілактики та боротьби зі СНІД протягом одного робочого дня іноді надходило понад 200 зразків крові дітей віком до 18 місяців, які потребували обстеження на наявність провірусної ДНК. Як відомо, під час здійснення цього виду досліджень використовується цільна кров, придатна для аналізу лише протягом 48 годин від моменту забору до моменту проведення тестування, що обмежує термін проведення досліджень зразків крові до 24 годин. Надмірне навантаження й неможливість опрацювання такої кількості зразків крові протягом одного робочого дня (у зв'язку з обмеженням часу на проведення тестування й технічних можливостей обладнання, яке використовується для цього) змусили фахівців лабораторії ввести графік прийому клінічних зразків з точною регламентацією їх кількості та пропорційно до потреб кожного регіону в цьому виді досліджень. Однак вимога працювати за графіком створювала додаткові проблеми для педіатрів щодо організації процесу збирання й доставки біологічного матеріалу до лабораторії. Так, у деяких регіонах дотримання графіка відвідування дітьми маніпуляційних кабінетів для забору крові виявилось проблематичним. Обмеження коштів на відрядження також ускладнювало доправлення зразків крові з регіональних центрів СНІД (наприклад, з Донецького та Харківського обласних центрів СНІД) до міжрегіональних лабораторій відповідно до запропонованого графіка.

Зазначені проблеми потребували оперативного їх розв'язання. У 2009 р. удалося налагодити поставку обладнання, необхідного для проведення досліджень з визначення провірусної ДНК ВІЛ-1, ще в декілька регіональних центрів СНІД, і тому у 2009 р. вдалося провести подальшу децентралізацію цього виду досліджень.

Відповідно до наказу МОЗ України № 673 від 16 вересня 2009 р., були визначені шість міжрегіональних лабораторій для проведення досліджень з ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей віком до 18 місяців (табл. 1).

Таблиця 1

**Перелік центрів профілактики і боротьби зі СНІД
для проведення лабораторного моніторингу за ВІЛ-інфекцією
та антиретровірусною терапією з переліком областей,
закладам охорони здоров'я яких проводимуться дослідження
(вірусологічні дослідження – визначення провірусної ДНК ВІЛ-1)**

№ з/п	Установа, у якій розташована міжрегіональна лабораторія	Перелік областей
1	Кримський республіканський центр профілактики та боротьби зі СНІД	АР Крим, Херсонська область, м. Севастополь
2	Івано-Франківський обласний центр профілактики і боротьби зі СНІД	Івано-Франківська, Волинська, Закарпатська, Львівська, Рівненська, Чернівецька, Тернопільська, Хмельницька області
3	Дніпропетровський обласний центр профілактики і боротьби зі СНІД	Дніпропетровська область
4	Одеський обласний центр профілактики та боротьби зі СНІД	Одеська, Кіровоградська, Миколаївська області
5	Київський міський центр профілактики та боротьби зі СНІД	Вінницька, Черкаська, Житомирська області, м. Київ
6	Український центр профілактики і боротьби зі СНІД	Київська, Полтавська, Сумська, Харківська, Чернігівська, Донецька, Луганська, Запорізька області

Для забезпечення виконання вимог цього наказу та з метою оволодіння методикою виявлення провірусної ДНК ВІЛ-1 у зразках крові, у лабораторії Українського центру профілактики та боротьби зі СНІД за потребою проводилося навчання і стажування фахівців регіональних центрів СНІД. Так, протягом 2009 р. у лабораторії УкрЦентру СНІД пройшли навчання і стажування фахівці Дніпропетровського обласного та Київського міського центрів СНІД.

Загалом, згідно з поданими до ДУ «Український центр профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗ України» звітами про кількість і результати проведених досліджень з виявлення провірусної ДНК ВІЛ-1, протягом 2009 р. в Україні проведені 8904 дослідження з визначення провірусної ДНК ВІЛ-1, з яких 5216 досліджень були виконані безпосередньо фахівцями цієї установи. Рівень вертикальної трансмісії ВІЛ, за їхніми даними, на цей період становив $5,61 \pm 0,96\%$. Надалі під час обстеження дітей, яким виповнилося 18 місяців, на наявність у них антитіл до ВІЛ методами ІФА та імуного блоту цей показник знизився і становив $4,7\%$ (рис. 2).

Відповідно до наказу № 673 Міністерства охорони здоров'я України від 16 вересня 2009 р. (у редакції наказу № 469 МОЗ України від 8 червня 2010 р.), з квітня 2010 р. дослідження з ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в Україні проводяться на базі семи міжрегіональних лабораторій (табл. 2).

Таблиця 2

**Перелік центрів профілактики і боротьби зі СНІД
для проведення лабораторного моніторингу за ВІЛ-інфекцією
та антиретровірусною терапією з переліком областей,
зкладами охорони здоров'я яких проводитимуться дослідження
(вірусологічні дослідження – визначення провірусної ДНК ВІЛ-1)**

№ з/п	Установа, у якій розташована міжрегіональна лабораторія	Перелік областей
1	Кримський республіканський центр профілактики та боротьби зі СНІД	АР Крим, Херсонська область, м. Севастополь
2	Дніпропетровський обласний центр профілактики і боротьби зі СНІД	Дніпропетровська область
3	Івано-Франківський обласний центр профілактики і боротьби зі СНІД	Івано-Франківська, Волинська, Закарпатська, Львівська, Рівненська, Чернівецька, Тернопільська, Хмельницька області
4	Одеський обласний центр профілактики та боротьби зі СНІД	Одеська, Кіровоградська, Миколаївська області
5	Полтавський обласний центр профілактики та боротьби зі СНІД	Полтавська область
6	Київський міський центр профілактики та боротьби зі СНІД	Вінницька, Черкаська, Житомирська області, м. Київ
7	Український центр профілактики і боротьби зі СНІД	Київська, Сумська, Харківська, Чернігівська, Донецька, Луганська, Запорізька області

З метою вдосконалення процедури збирання даних щодо кількості дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, та охоплення їх тестуванням з визначення провірусної ДНК ВІЛ-1 фахівцями референс-лабораторії Українського центру СНІД були розроблені та з 2011 р. запроваджені нові обліково-звітні форми. Отримана інформація дала змогу встановити кількість досліджень, які проводилися для дітей, народжених протягом року, що передуює звітному, а також кількість дітей, які ще не досягли віку один-два місяці й не потребували досліджень протягом звітного року (табл. 3).

Хоча ДУ «Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України» не отримав дані щодо кількості дітей, народжених у 2011 р. та обстежених у 2012 р., не з усіх областей України, з таблиці 6 видно, що всього протягом 2012 р. була обстежена 4291 дитина, що більше, ніж народилося у 2012 р. Причиною такої розбіжності є те, що протягом 2012 р. обстежувалися діти, народжені як наприкінці 2011 р., так і поточного року. При цьому із 4048 дітей, народжених у 2012 р., були обстежені лише 3245 дітей, що становить 80,2% від загальної кількості. Серед них переважна кількість дітей (2397) були обстежені двічі, оскільки на кінець року вони встигли досягти віку 3–4 місяці, та 826 дітей обстежені лише один раз. Ще 803 дитини, народжені у 2012 р., мають бути обстежені протягом 2013 р. У зв'язку з отриманням дискордантних (13) та сумнівних (9) результатів досліджень, трічі були обстежені 22 дитини, що становить 0,68% від усіх обстежених.

Таблиця 3

**Кількість зразків крові, досліджених протягом 2012 р.
на наявність провірусної ДНК ВІЛ-1 з метою ранньої діагностики
ВІЛ-інфекції в дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями**

№ з/п	Регіон (область) України	Усього обстежено дітей протягом 2012 р.	Діти, народжені у 2011 р., обстежені				Діти, народжені у 2012 р., обстежені				
			Усього	Один раз	Двічі	Позитивні результати	Усього	Один раз	Двічі	Тричі	Позитивні результати
1	АР Крим	263	77	33	44	1	186	45	139	2	5
2	Вінницька	48	0	0	0	0	48	17	31	0	2
3	Волинська	32	2	2	0	0	30	23	7	0	0
4	Дніпропетровська	592	144	162	9	0	448	137	305	6	26
5	Донецька	772	219	84	135	8	553	134	414	5	24
6	Житомирська	51	0	0	0	0	51	21	30	0	0
7	Закарпатська	20	9	6	3	0	11	3	8	0	0
8	Запорізька	128	42	36	6	0	86	20	66	0	2
9	Івано-Франківська	25	0	0	0	0	25	3	22	0	0
10	Київська	174	29	3	26	1	145	37	108	0	3
11	Кіровоградська	121	13	1	12	2	108	8	99	1	4
12	Луганська	176	50	28	22	3	126	30	96	0	3
13	Львівська	46	5	0	5	0	41	19	22	0	0
14	Миколаївська	278	81	41	40	1	197	27	170	0	9
15	Одеська	480	104	55	49	5	376	66	310	0	19
16	Полтавська	58	9	8	1	0	49	36	13	0	1
17	Рівненська	68	27	21	6	0	41	7	27	7	2
18	Сумська	34	0	0	0	0	34	2	32	0	0
19	Тернопільська	11	0	0	0	0	11	1	10	0	0
20	Харківська	112	38	16	22	1	74	30	44	0	0
21	Херсонська	150	41	23	18	0	109	13	96	0	1
22	Хмельницька	87	37	24	13	1	50	15	35	0	1
23	Черкаська	123	35	22	13	0	88	22	66	0	2
24	Чернівецька	45	9	6	2	0	36	18	18	0	0
25	Чернігівська	112	34	21	13	2	78	14	63	1	2
26	м. Київ	245	40	3	37	1	205	48	157	0	2
27	м. Севастополь	40	1	1	0	0	39	30	9	0	1
	Усього	4291	1046	596	476	26	3245	826	2397	22	109

У таблиці 4 наведені дані про рівень охоплення дітей тестуванням стосовно визначення провірусної ДНК ВІЛ-1 у 2012 р. у розрізі регіонів.

Таблиця 4

**Кількість дітей, обстежених протягом 2012 р.
на наявність провірусної ДНК ВІЛ-1
з метою ранньої діагностики ВІЛ-інфекції**

№ п/п	Регіон (область)	Кількість народжених дітей	Кількість обстежених дітей	Охоплення, %
1	АР Крим	222	186	83,8
2	Вінницька	63	48	76,2
3	Волинська	53	30	56,6
4	Дніпропетровська	558	448	80,3
5	Донецька	722	553	76,6
6	Житомирська	108	51	47,2
7	Закарпатська	18	11	61,1
8	Запорізька	104	86	82,7
9	Івано-Франківська	32	25	78,1
10	Київська	163	145	89,0
11	Кіровоградська	106	108	101,9
12	Луганська	149	126	84,6
13	Львівська	84	41	48,8
14	Миколаївська	241	197	81,7
15	Одеська	469	376	80,2
16	Полтавська	72	49	68,1
17	Рівненська	50	41	82,0
18	Сумська	46	34	73,9
19	Тернопільська	13	11	84,6
20	Харківська	104	74	71,2
21	Херсонська	105	109	103,8
22	Хмельницька	64	50	78,1
23	Черкаська	103	88	85,4
24	Чернівецька	25	36	144,0
25	Чернігівська	90	78	86,7
26	м. Київ	242	205	84,7
27	м. Севастополь	42	39	92,9
	Усього	4048	3245	80,2

Як видно з таблиці, у різних регіонах рівень охоплення дітей зазначеним тестуванням коливався від 47,2% (у Житомирській області) до 144,0% (у Чернівецькій області).

Серед причин недообстеження дітей найчастіше називають проблеми, пов'язані з:

- порушенням системи безперервного постачання тест-систем і витратних матеріалів в обласні лабораторії, зумовленим періодичними порушеннями своєчасності процесів централізованої закупівлі цих матеріалів за кошти державного бюджету;
- невчасною диспансеризацією дитини, народженої від ВІЛ-інфікованої жінки;
- відмовою батьків від обстеження дитини тощо.

Слід, однак, зауважити, що за відсутності загальної комп'ютерної бази даних ВІЛ-інфікованих у країні, а також повної та об'єктивної інформації щодо кількості та кратності обстежень тієї чи іншої дитини, наведені у таблиці 4 дані є орієнтовними.

Ці дані можуть свідчити також про те, що точно визначити рівень охоплення тестуванням дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками, а також потреби кожного регіону в тестуванні з визначення провірусної ДНК ВІЛ-1 практично неможливо. Ситуація ускладнюється тим, що певна частка дітей, народжених протягом минулого року (як правило, ті, хто народився восени та взимку), потребує проведення другого тестування вже в поточному році; крім того, діти, яким до кінця року ще не виповнився один місяць, повинні проходити двократне тестування також у поточному році. Водночас розрахункові потреби мають включати також реагенти, необхідні для здійснення додаткових досліджень у разі отримання дискордантних або сумнівних результатів досліджень. На момент формування потреби в закупівлі тест-систем доступні дані щодо народжуваності лише за минулий рік, але вони не враховують додаткової кількості дітей, народжених наприкінці минулого року, яким має бути забезпечене обстеження, а також кількості дітей, котрі не встигнуть пройти таке обстеження протягом поточного року. Тому існує необхідність у розробці й узгодженні методики визначення потреб, з урахуванням перелічених вище факторів.

За кошти державного бюджету у 2013 р. планується закупівля реагентів з витратними матеріалами для обстеження 5430 дітей (табл. 5), що на 31,1% більше порівняно з 2012 р.

За попередніми даними, відповідно до результатів проведених досліджень та прогностичних розрахунків, рівень вертикальної трансмісії у 2012 р. може становити в середньому 3,36%, що нижче, ніж у 2009 р. У деяких регіонах цей показник значно відрізняється від середнього (табл. 6). Але остаточні висновки про рівень вертикальної трансмісії можна буде зробити тільки після отримання даних щодо обстеження всіх дітей, народжених протягом 2012 р., а також після здійснення досліджень методами ІФА та імунного блоту після досягнення ними віку 18 місяців.

Таблиця 5

**Кількість зразків крові, які можуть бути протестовані
на наявність провірусної ДНК ВІЛ-1 у 2013 р.**

№ п/п	Установа, у якій розташована міжрегіональна лабораторія	Перелік прикріплених регіональних центрів СНІД	Приблизна кількість зразків крові, які можуть бути досліджені протягом року (до 8 листопада 2013 р.)
1	Кримський республіканський центр СНІД	Кримський республіканський	446
		Херсонський обласний	254
		Центр СНІД м. Севастополь	68
		Усього	768
2	Дніпропетровський обласний	Дніпропетровський обласний	1305
		Усього	1305
3	Івано-Франківський обласний	Івано-Франківський обласний	58
		Волинський обласний	74
		Закарпатський обласний	46
		Львівський обласний	106
		Рівненський обласний	156
		Чернівецький обласний	103
		Тернопільський обласний	25
		Хмельницький обласний	200
Усього	768		
4	Одеський обласний	Одеський обласний	587
		Кіровоградський обласний	148
		Миколаївський обласний	340
		Усього	1075
5	Полтавський обласний	Полтавський обласний	
		Усього	80
6	Київський міський	Вінницький обласний	87
		Житомирський обласний	92
		Черкаський обласний	223
		Київський міський	443
		Усього	845
7	Український центр СНІД	Донецький обласний	1394
		Запорізький обласний	231
		Київський обласний	314
		Луганський обласний	318
		Сумський обласний	62
		Харківський обласний	202
		Чернігівський обласний	202
		НДСЛ «ОХМАТДИТ»	41
Усього	2764		

Таблиця 6

**Кількість дітей України,
яким проводилася рання діагностика ВІЛ-інфекції методом ПЛР у 2012 р.**

№ п/п	Регіон, звідки були направлені зразки	Кількість обстежених дітей	Кількість дітей, у крові яких виявлено ДНК ВІЛ-1	
			Абсолютна	Відносна, %
1	АР Крим	186	5	2,69
2	Вінницька область	48	2	4,17
3	Волинська область	30	0	0
4	Дніпропетровська область	448	26	5,80
5	Донецька область	553	24	4,34
6	Житомирська область	51	0	0
7	Закарпатська область	11	0	0
8	Запорізька область	86	2	2,33
9	Івано-Франківська область	25	0	0
10	Київська область	145	3	2,07
11	Кіровоградська область	108	4	3,70
12	Луганська область	126	3	2,38
13	Львівська область	41	0	0
14	Миколаївська область	197	9	4,57
15	Одеська область	376	19	5,05
16	Полтавська область	49	1	2,04
17	Рівненська область	41	2	4,88
18	Сумська область	34	0	0
19	Тернопільська область	11	0	0
20	Харківська область	74	0	0
21	Херсонська область	109	1	0,92
22	Хмельницька область	50	1	2,00
23	Черкаська область	88	2	2,27
24	Чернівецька область	36	0	0
25	Чернігівська область	78	2	2,56
26	м. Київ	205	2	0,95
27	м. Севастополь	39	1	2,56
	Усього	3245	109	3,36

Слід зауважити, що на сьогодні якість клінічних зразків, які надсилаються в міжрегіональні лабораторії з обласних та міських центрів СНІД, значно вища порівняно з 2005–2006 рр., коли цей вид досліджень тільки запроваджувався в Україні, однак і нині деяка частина зразків крові в дослідження не береться у зв'язку з їх низькою якістю. Так, із 2580 зразків крові, надісланих на дослідження в лабораторію Українського центру СНІД у 2012 р., 87 (3,4%) зразків були відбраковані (згустки, гемоліз, мало матеріалу) (табл. 7).

Під час моніторингових візитів до маніпуляційних кабінетів у деяких регіональних центрах СНІД було виявлено, що правила забору зразків крові в дітей іноді порушуються: медичні сестри використовують шприци для забору крові, а не вакуумні системи, мотивуючи свої дії складністю венопункції та забору венозної

Таблиця 7

**Частота відбраковки зразків крові
під час проведення досліджень з виявлення провірусної ДНК ВІЛ-1
в лабораторії Українського центру СНІД (за 2012 р.)**

№ п/п	Регіон, звідки були направлені зразки	Кількість направлених на тестування зразків крові	Кількість відбракованих зразків крові	
			Абсолютна	Відносна, %
1	м. Біла Церква	69	2	2,9
2	Донецька область	1236	41	3,3
3	Запорізька область	229	5	2,2
4	Київська область	276	23	8,3
5	Луганська область	298	6	2
6	Сумська область	87	1	1,1
7	Харківська область	179	5	2,8
8	Чернігівська область	183	3	1,6
9	НДСЛ «ОХМАТДИТ»	23	1	4,3
	Усього	2580	87	3,4

крові в немовлят; після відбору крові у шприц вони відкривають кришку пробірки з антикоагулянтом і переносять у неї кров, що порушує вимоги дотримання стерильності під час досліджень методом ПЛР; відібрана кров деякий час зберігається при кімнатній температурі; іноді трапляються випадки неправильного маркування клінічних зразків. За відсутності етапу ретельного змішування крові з антикоагулянтом у зразках крові формуються фібринові згустки, що робить ці зразки непридатними для дослідження. Як показує багаторічна практика, наявність фібринових згустків є основною причиною відбраковування зразків крові, направлених на ПЛР-дослідження з виявлення провірусної ДНК ВІЛ-1. Порушення температурного режиму зберігання і транспортування зразків крові, прямий контакт пробірок, які містять біологічний матеріал, з охолоджувальними елементами призводять до гемолізу крові та, знову ж таки, до виключення даних зразків з дослідження.

Оцінюючи ситуацію щодо ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, яка склалася в Україні, виявлені проблеми, котрі ускладнюють проведення тестування з високою ефективністю та доступністю:

1. Відсутність затвердженого і запровадженого в Україні алгоритму встановлення ВІЛ-статусу дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями, який передбачав би проведення вірусологічного дослідження зразків крові дітей (на наявність або ДНК ВІЛ, або РНК ВІЛ, або антигену р24) для виявлення маркерів ВІЛ-інфекції протягом перших 48 годин після народження, тоді як протоколом ВООЗ таке дослідження рекомендується [72]. Зазначений тест давав би змогу виявити дітей, які були інфіковані ВІЛ внутрішньоутробно, оскільки саме такі діти найбільше потребують раннього встановлення їхнього ВІЛ-статусу для вчасного призначення лікування, оскільки існують дані, що в дітей, інфікованих внутрішньоутробно, перебіг ВІЛ-інфекції характеризується більшою агресивністю, важкими клінічними проявами, раннім виявленням важкого імунодефіциту й ранньою летальністю [74].

**Дискордантні результати лабораторних досліджень
з діагностики ВІЛ-інфекції в дітей, народжених ВІЛ-інфікованими жінками**

№ п/п	Область	Дата наро- дження дитини	Перше дослідження з визначення провірусної ДНК		Друге дослідження з визначення провірусної ДНК		Третє дослідження з визначення провірусної ДНК		Результат дослідження мето- дом ІФА, імуного блоту (ІБ) (підтвердження ВІЛ-статусу); рівень вірусного навантаження ВІЛ (ВН) (якщо визначався)	
			Дата	Результат	Дата	Результат	Дата	Результат	Дата	Результат
1	Дніпро- петровська	27.02.2009	14.04.2009	Негативний	02.06.2009	Негативний	-	-	02.09.2010	Антитіла до всіх білків (ІБ); ВН – 54424 копій/мл*
2		11.01.2009	16.02.2010	Негативний	28.05.2010	Негативний	-	-	05.11.2010 01.12.2010	
3		27.04.2009	02.06.2010	Позитивний	09.07.2010	Негативний	21.07.2009	Негативний		Знятий з обліку в 1,5 року
4		16.03.2009	31.03.2009	Негативний	27.07.2009	Позитивний	18.08.2009	Позитивний	з 10.10.2009	Отримує ВААРТ
5		04.01.2010	19.01.2010	Негативний	03.06.2010	Позитивний	08.06.2010	Позитивний	08.06.2010	ВН – 54424 копій/мл
6		19.03.2009	19.05.2009	Негативний	09.07.2009	Позитивний	21.07.2009	Позитивний	з 05.08.2009	Отримує ВААРТ
7		25.05.2009	17.07.2009	Позитивний	28.08.2009	Негативний	11.09.2009	Негативний	03.12.2010	Негативний
8		05.06.2009	23.07.2009	Негативний	11.09.2009	Позитивний	24.09.2009	Позитивний	з 09.10.2009	Отримує ВААРТ
9		14.02.2010	15.04.2010	Позитивний	01.07.2010	Негативний	26.10.2011	Позитивний		Не підлягає обсте- женню за віком
10	Херсонська	10.12.2007	21.02.2008	Негативний	19.03.2008	Негативний	-	-	17.06.2009	Антитіла до всіх білків (ІБ)
11		28.02.2009	25.06.2009	Негативний	22.10.2009	Негативний	-	-	02.03.2011	Антитіла до всіх білків (ІБ)

Продовження таблиці 8

№ п/п	Область	Дата народження дитини	Перше дослідження з визначення провірусної ДНК		Друге дослідження з визначення провірусної ДНК		Третє дослідження з визначення провірусної ДНК		Результат дослідження методом ІФА, імуного блоту (ІБ) (підтвердження ВІЛ-статусу); рівень вірусного навантаження ВІЛ (ВН) (якщо визначався)	
			Дата	Результат	Дата	Результат	Дата	Результат	Дата	Результат
12	Чернігівська	02.07.2008	13.10.2008	Негативний	08.12.2008	Негативний	21.06.2010	Негативний	19.05.2010 13.09.2010	Антитіла до всіх білків (ІБ); ВН – 605 копій/мл
13	Полтавська	02.09.2008	23.04.2009	Негативний	–	–	–	–	30.08.2010 26.10.2010	ІФА-позитивний ІФА-позитивний
14	Запорізька	24.07.2008	23.10.2008	Негативний	22.01.2009	Позитивний	–	–	–	–
15		16.02.2010	25.03.2010	Негативний	20.05.2010	Позитивний	–	–	–	–
16	Хмельницька	01.06.2009	13.07.2009	Негативний	12.10.2009	Позитивний	–	–	06.05.2011	Антитіла до всіх білків (ІБ)
17	Харківська	17.09.2009	26.09.2009	Негативний	22.02.2010	Позитивний	–	–		Отримує ВААРТ
18	Закарпатська	23.09.2009	11.06.2010	Позитивний	12.08.2010	Негативний	–	–	–	–
19		07.05.2010	11.06.2010	Позитивний	12.08.2010	Негативний	13.09.2010	Негативний	–	–
20	Донецька	09.11.2010	23.12.2010	Негативний	18.04.2011	Позитивний				Не підлягає обстеженню за віком
21		09.07.2008	04.08.2008	Негативний	20.10.2008	Негативний	–	–	01.02.2011	ВН – 1158562 копій/мл
22		02.08.2009	05.10.2009	Негативний	02.02.2010	Позитивний	–	–	14.11.2009	ВН – 899 копій/мл
23	Черкаська	13.10.2007	10.04.2008	Негативний	19.06.2008	Негативний	–	–	13.08.2009	Антитіла до всіх білків (ІБ)
24		05.05.2009	13.08.2009	Негативний	08.10.2009	Негативний	–	–	15.11.2010	Антитіла до всіх білків (ІБ)
25		17.06.2009	13.08.2009	Негативний	22.10.2009	Позитивний	–	–	22.03.2011	Антитіла до всіх білків (ІБ)
26		24.07.2009	12.08.2010	Негативний	–	–	–	–	07.02.2011	Антитіла до всіх білків (ІБ)
27		08.09.2009	22.04.2010	Негативний	–	–	–	–	31.03.2011	Антитіла до всіх білків (ІБ)

№ п/п	Область	Дата народження дитини	Перше дослідження з визначення провірусної ДНК		Друге дослідження з визначення провірусної ДНК		Третє дослідження з визначення провірусної ДНК		Результат дослідження методом ІФА, імунного блоту (ІБ) (підтвердження ВІЛ-статусу); рівень вірусного навантаження ВІЛ (ВН) (якщо визначався)	
			Дата	Результат	Дата	Результат	Дата	Результат	Дата	Результат
28	Чернівецька	11.03.2010	18.05.2010	Позитивний	15.06.2010	Негативний	–	–		Не підлягає обстеженню за віком
29	м. Київ	01.11.2006	05.02.07	Негативний	16.04.2007	Позитивний	07.05.2007	Позитивний	22.04.2008, 24.03.2009, 30.06.2010	Антитіла до білків gp160, gp120, р68, р55, р52 (ІБ)
30		13.07.2007	13.08.07	Позитивний	27.08.2007	Негативний	05.11.2007	Негативний		ІФА-негативний
31		11.03.2009	18.06.09	Позитивний	28.08.2009	Негативний	10.09.2009	Позитивний	06.11.2009	ВН більше 10 млн копій/мл. Отримує ВААРТ
32		09.07.2009	26.08.09	Позитивний	10.09.2009	Негативний	20.01.2010	Негативний		ІФА-негативний
33		16.03.2010	28.04.10	Негативний	25.06.2010	Позитивний	06.07.2010	Позитивний		Отримує ВААРТ
34	Одеська	10.04.2008	10.04.08	Негативний	03.10.2008	Негативний	04.02.2010	Позитивний	11.10.2009	Антитіла до всіх білків (ІБ)
35		25.09.2007	08.08.08	Негативний	05.09.2008	Негативний	–	–	14.05.2009	Антитіла до всіх білків (ІБ)
36		26.04.2009	26.11.09	Негативний	–	–	–	–	06.12.2010	Антитіла до всіх білків (крім р18) (ІБ)

* Значення рівня вірусного навантаження ВІЛ указане в кількості РНК-копій ВІЛ-1 у 1 мл плазми крові.

2. Дискордантні, хибнонегативні та хибнопозитивні результати досліджень, що перешкоджає ранньому й достовірному встановленню ВІЛ-статусу дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями (табл. 7 та 8). Без сумніву, зазначені випадки потребують детального аналізу й визначення проблем, пов'язаних з отриманням хибнонегативних та дискордантних результатів під час проведення тестування з визначення провірусної ДНК ВІЛ.

Варто зауважити, що в разі отримання лабораторією дискордантного чи сумнівного результату дослідження дуже часто немає можливості негайно провести повторне тестування, оскільки необхідно знову викликати дитину в обласний чи міський центр СНІД для повторного забору крові та направлення зразка на тестування. Практика свідчить, що часто між повторними тестами проходить кілька місяців. Так, у діяльності лабораторії Українського центру СНІД був випадок, коли зразки крові дитини направлялися на тестування двічі – 20 березня 2008 р. та 16 вересня 2008 р. – і обидва рази вони не бралися в дослідження через їхню неприйнятну якість. У результаті дитина обстежувалася вже після досягнення 18-місячного віку методом ІФА й виявилася ВІЛ-інфікованою.

3. Неможливість проведення порівняння характеристик тест-системи лише одного виробника, а саме «АмплиСенс® ДНК ВІЧ FRT» виробництва ФДУН «Центральний науково-дослідний інститут епідеміології» (Російська Федерація), які використовуються для ранньої діагностики ВІЛ-інфекції дітям, народженим ВІЛ-інфікованими матерями, від часу запровадження в Україні до сьогодні. У зв'язку із цим оцінити чутливість і специфічність зазначених діагностичних наборів з тест-системами інших виробників неможливо.

4. Відсутність у країні досконалої системи забезпечення якості лабораторних досліджень, що ускладнює отримання результатів досліджень з виявлення провірусної ДНК ВІЛ-1 гарантованої якості, перешкоджає ранньому й достовірному встановленню ВІЛ-статусу дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями.

5. Нерівномірність поставок реагентів до лабораторій. Термін придатності реагентів для визначення провірусної ДНК торгової марки «АмплиСенс» становить один рік. На момент отримання цих виробів медичного призначення лабораторіями центрів СНІД термін їхньої придатності становитиме близько 10 місяців (відповідно до медико-технічних вимог до закупівлі виробів медичного призначення за кошти державного бюджету, термін придатності має бути не меншим 75%). Тому вкрай важливим є вирішення питання про безперебійність поставок цих реагентів до лабораторій для забезпечення використання їх у повному обсязі відповідно до запланованої потреби, а саме не рідше двох разів на рік – у II та IV кварталах.

6. Відсутність достатньої кількості обладнання, необхідного для проведення діагностичних тестів, що перешкоджає подальшій децентралізації досліджень з ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями.

7. Недостатня комплектація міжрегіональних лабораторій кадрами відповідної кваліфікації. Проведення тестування з виявлення провірусної ДНК з використанням тест-систем виробництва «АмплиСенс» потребує високої кваліфікації спеціалістів для проведення ручної пробопідготовки зразків та обмежує можливості лабораторій щодо кількості досліджень, яку можна здійснити

протягом одного робочого дня. Таким чином, для забезпечення лабораторій висококваліфікованими спеціалістами потрібно проводити систематичні тренінги для лабораторних фахівців з опанування практичних і теоретичних навичок із цього питання.

8. Дефіцит коштів на проїзд пацієнтів і кур'єрів, які доставляють зразки крові до лабораторій. Це, з одного боку, призводить до порушень установлених термінів обстеження дітей, з другого – збільшує навантаження на фахівців міжрегіональних лабораторій у зв'язку з нерегулярністю доставок зразків крові на дослідження. Така практика загалом веде до недостатнього охоплення дітей цим видом тестування. Тому потребує розв'язання проблема пошуку коштів для оплати проїзду дітей з батьками в регіональні центри СНІД для проведення процедури забору зразків крові та їх доставки до міжрегіональних лабораторій для проведення досліджень.

9. Недосконала система розрахунків показника рівня вертикальної трансмісії ВІЛ, отриманих у результаті використання методів ПЛР та ІФА, результатом чого є значна відмінність у розрахованих на основі цих методів діагностичних показниках. Очевидно, ця відмінність пов'язана, з одного боку, з недосконалістю статистичного оцінювання фактичного охоплення дітей ПЛР-тестуванням. У зв'язку з недостатньою інформацією про народжуваність та кількість обстежених протягом року дітей, проблематично оцінити фактичний рівень охоплення дітей; не відомо, обстежувалися вони один раз, двічі або більше. З другого боку, відмінність у показниках може пояснюватися відсутністю зворотного зв'язку з фахівцями регіональних центрів – не відомо, чи всі позитивні й негативні результати досліджень, установлені методом ПЛР, підтверджуються методом ІФА після досягнення дитиною віку 18 місяців. Загалом, недоліки звітності регіональних центрів СНІД, складність перевірки та контролю звітних даних призводять до неможливості адекватного оцінювання ситуації щодо вертикальної трансмісії ВІЛ в Україні. Потребує вдосконалення взаємодія різних ланок закладів охорони здоров'я, задіяних в організації забезпечення дітей ранньою діагностикою ВІЛ-інфекції.

Окремо хотілося б зупинитися на оцінці доцільності запровадження в лабораторну практику служби СНІД України використання біологічних зразків типу сухої краплини крові. Суха краплина крові (СКК) – це висушений на спеціальній картці фільтрувального паперу зразок капілярної крові. Серед переваг такого зразка біологічного матеріалу порівняно зі зразком венозної крові – легкість його отримання, менша вартість і простота транспортування. Використання зразків СКК, очевидно, до певної міри допомогло б у розв'язанні наявних проблем.

Запровадження в лабораторну практику зразків СКК передусім спростить процедуру забору крові і зробить можливим проведення зазначеної процедури в маніпуляційних кабінетах будь-яких найближчих до місця проживання пацієнта закладах охорони здоров'я. Крім того, завдяки можливості транспортування зразків СКК поштою, буде ліквідована проблема доставки їх до міжрегіональних лабораторій. Використання СКК уможливить запровадження тестування на провірусну ДНК протягом 48 годин після народження дитини, що дасть змогу якнайраніше виявити дітей, інфікованих внутрішньоутробно. Запровадження в лабораторну практику роботи зі зразками СКК надало б можливість оперативніше

проводити повторне тестування в разі отримання дискордантних та сумнівних результатів, а також у разі відбраковки неякісних клінічних зразків.

Однак упровадження СКК для скринінгу на наявність генетичного матеріалу ВІЛ у лабораторну практику потребує вирішення низки питань.

1. Прийняття рішення щодо використання нових тестів, обладнання та нових діагностичних методів в Україні можливе після проведення випробувальних досліджень (валідації), що ґрунтується на існуючій у світі практиці лабораторної діагностики. Проведення валідації тест-систем не можна замінити випробуваннями, які здійснюються під час реєстрації виробів медичного призначення. Відповідно до міжнародних стандартів, валідація нових тест-систем відбувається до початку їх використання в діагностичних лабораторіях. Дані світової спеціальної літератури підтверджують, що чутливість і специфічність діагностичних наборів для визначення провірусної ДНК ВІЛ-1 практично однакова як при використанні зразків венозної крові, так і при використанні СКК [29, 61]. Однак усі ці дослідження проводилися з використанням діагностичних наборів, які не застосовуються в нашій країні. Тому існує потреба у проведенні аналогічного порівняння характеристик тест-систем, призначених для тестування цільної крові та СКК, які планується використовувати саме в Україні.

2. Запровадження в лабораторну практику зразків СКК ще більше загострить проблему дефіциту кваліфікованого персоналу. Адже методика виділення ДНК ВІЛ-1 із СКК відрізняється від методики виділення нуклеїнової кислоти із зразків цільної крові, тому різні зразки не можуть оброблятися одночасно. У зв'язку із цим, а також урахувавши досить високий рівень навантаження, варто розглянути можливість закупівлі для міжрегіональних лабораторій діагностичних наборів та устаткування інших виробників, які розраховані на автоматичне виділення нуклеїнових кислот із клінічних зразків.

3. Попри спрощену процедуру забору СКК порівняно з процесом отримання зразків венозної крові, все ж існує ряд правил, порушення яких може призвести до незадовільної якості зразків СКК та, відповідно, неможливості їх дослідження. Тому існує потреба у проведенні на місцях семінарів і тренінгів для персоналу, який буде задіяний у процесах забору, зберігання і транспортування СКК, а також у постійному моніторингу дотримання правил та вимог переданалітичного етапу під час приготування таких клінічних зразків.

III. Оцінювання потенційної потреби в упровадженні технології СКК та розрахунки вартості дослідження аналітичного етапу на національному/регіональному рівні

1. Прогноз чисельності жінок репродуктивного віку (абсолютного числа, частки жінок віком 15–49 років у загальній чисельності жіночого населення України) та чисельності народжених в Україні до 2030 р.

Фахівці Інституту демографії та соціальних досліджень ім. М. В. Птухи НАН України здійснили багатоваріантний прогноз загальної чисельності і статевовікового розподілу населення України до 2050 р. [80], у якому надали обґрунтування найвірогідніших траєкторій основних компонентів, котрі визначають чисельність і вікову структуру населення. Були здійснені розрахунки прогнозованої чисельності жінок репродуктивного віку (15–49 років) за версією прогнозу, оновленого влітку 2010 р. з урахуванням актуальних реальних статистичних даних. Автори оперували обчисленнями на середньострокову перспективу (до 2030 р.) за трьома варіантами (високим, середнім та низьким). За всіма варіантами прогнозується зменшення кількості жінок в інтервалі репродуктивного віку, з відмінністю лише за величиною такої зміни (відповідно до зменшення чисельності населення у межах 38,4–45,7 млн). Так, за найбільш оптимістичним варіантом, число таких жінок може становити 8941,1 тис. осіб за низьким, 9571,9 тис. осіб за середнім та 9614,1 тис. осіб за високим варіантами прогнозу.

Ураховуючи, що найбільша частка народжень відбувається у віці до 35 років (за офіційними статистичними даними, 91,2% немовлят 2010 р. народження народилися в матерів, молодших за 35 років, і лише 8,8% новонароджених припадало на старших жінок), ми також окремо розраховали прогнозні зміни жіночого населення віком 15–34 роки. До 2030 р. число таких «потенційних матусь» прогнозується в межах від 4628,12 до 4275,68 тис. осіб. Як відомо, ризик ВІЛ-інфікування для жінок найвищий саме в молодших вікових групах репродуктивного періоду.

Крім того, були обчислені ймовірні зміни частки цього контингенту в загальній чисельності жіночого населення. Очікується, що до 2030 р. від 39,96% до 43,63% усіх жінок перебуватимуть у репродуктивному віці (рис. 5).

Були також проаналізовані можливі зміни чисельності народжених (рис. 6), кількість яких за всіма варіантами прогнозу поступово скорочується.

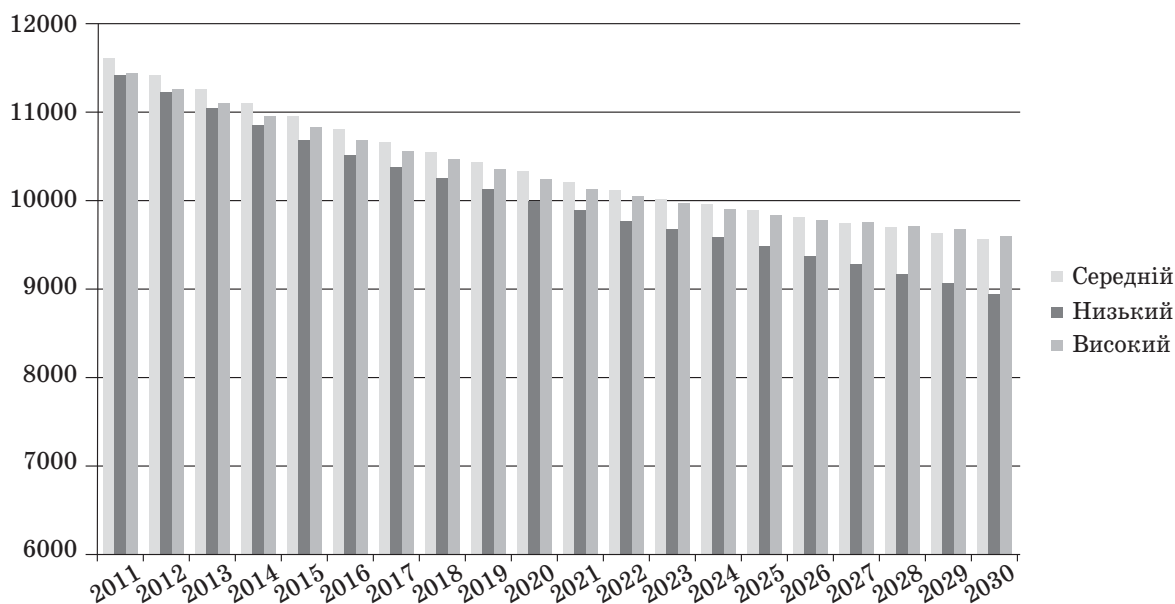


Рис. 4. Прогноз чисельності жінок репродуктивного віку (15–49 років) в Україні до 2030 р. за високим, середнім та низьким варіантами прогнозу, тис. осіб

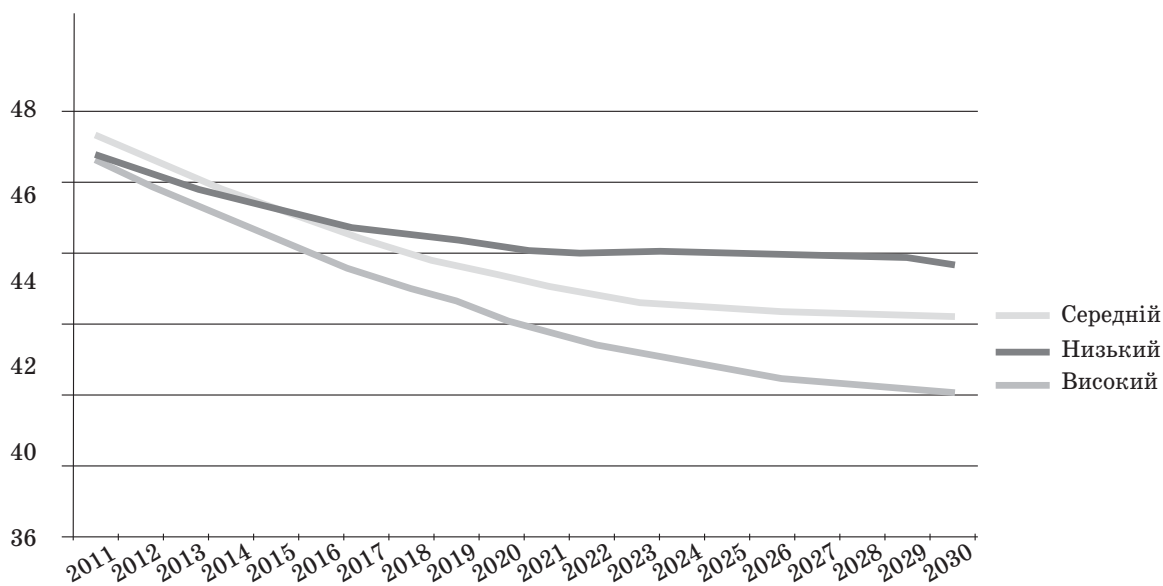


Рис. 5. Прогноз частки жінок віком 15–49 років у загальній чисельності жіночого населення України до 2030 р. за високим, середнім та низьким варіантами прогнозу, %

Поширення епідемії ВІЛ також може стати детермінантою очікуваного зниження народжуваності, адже, за оцінкою фахівців [82], зниження фертильності серед ВІЛ-інфікованих жінок може досягати 30%.

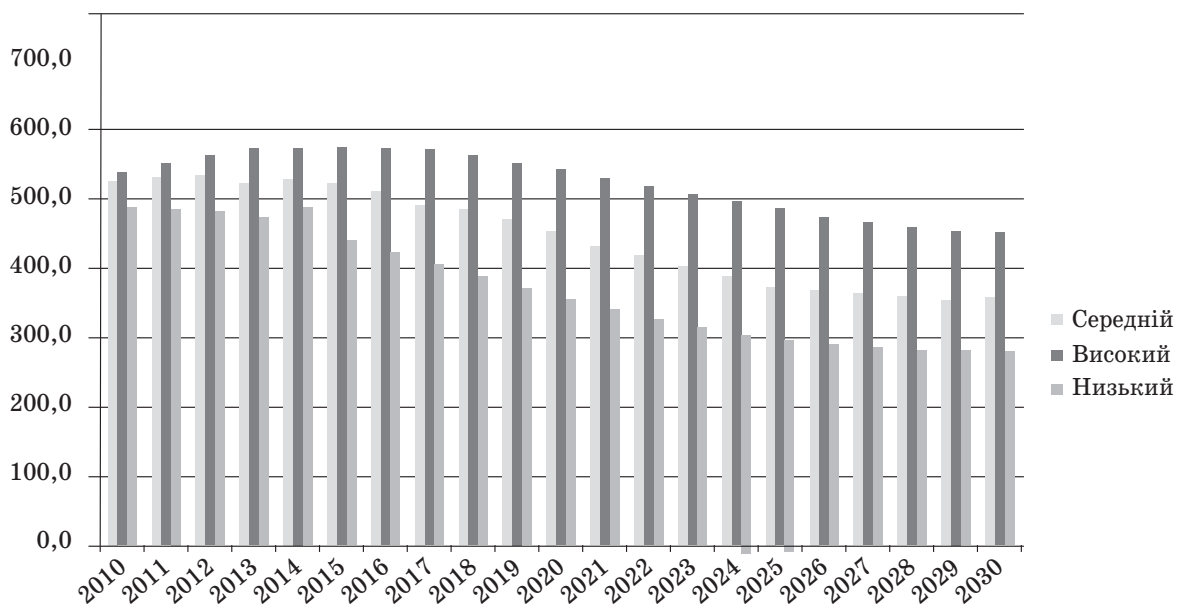


Рис. 6. Прогноз чисельності народжених живими в Україні до 2030 р. за високим, середнім та низьким варіантами прогнозу, тис. осіб

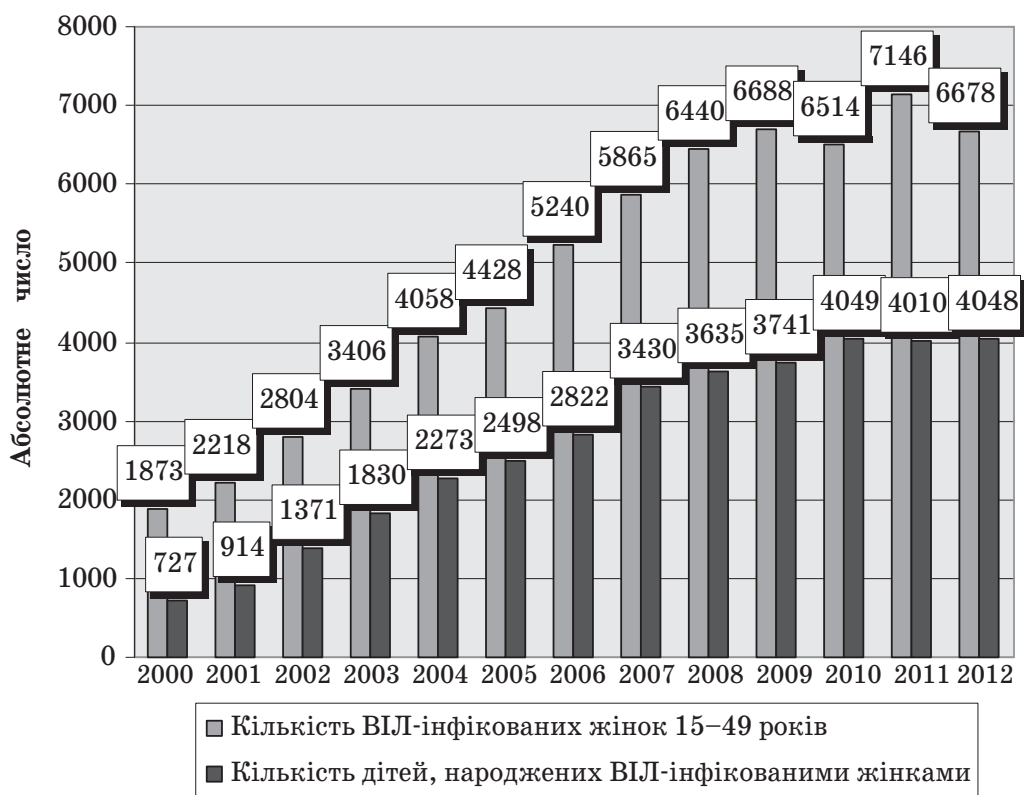


Рис. 7. Динаміка кількості ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку та народженими ними дітей в Україні

2. Оцінювання прогнозних тенденцій чисельності ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку та народжених ними дітей

Статистика свідчить, що зростання питомої ваги гетеросексуального шляху передачі ВІЛ-інфекції та кількості ВІЛ-інфікованих жінок дітородного віку сприяло поступовому збільшенню числа дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями (рис. 7).

За результатами науково-дослідницької роботи «Прогноз економічних наслідків епідемії ВІЛ/СНІД на середньострокову та довгострокову перспективу», виконаної науковим колективом Інституту економіки та прогнозування (ІЕП, 2008) [86], у 2008 р. загальна кількість ВІЛ-інфікованих громадян оцінювалася, за різними припущеннями, в інтервалі 477–485 тис. осіб, а оцінковий рівень інфікування ВІЛ серед вікової групи 15–49 років становив 1,85% за песимістичним сценарієм та 1,81% – за оптимістичним. Прогнозні дані до 2014 р. представлені в таблиці 9.

Таблиця 9

Прогнозна кількість ВІЛ-інфікованих осіб та рівень поширення ВІЛ-інфекції серед дорослих

	2010 р.	2011 р.	2012 р.	2013 р.	2014 р.
Песимістичний сценарій					
Усього	544 599	591 195	639 246	674 870	709 039
Чоловіки	290 496	311 325	333 705	347 879	362 476
Жінки	254 103	279 870	305 541	326 991	346 563
Рівень поширеності ВІЛ-інфекції (15–49 років), %	2,08	2,28	2,49	2,66	2,82
Оптимістичний сценарій					
Усього	507 105	531 456	557 536	570 827	582 416
Чоловіки	270 834	280 446	291 908	295 314	298 936
Жінки	236 271	251 009	265 628	275 513	283 479
Рівень поширеності ВІЛ-інфекції (15–49 років), %	1,92	2,03	2,14	2,21	2,28

Використавши як оптимістичні, так і песимістичні припущення дослідників та виходячи із середнього варіанта багатоваріантного прогнозу загальної чисельності та статеві-вікового розподілу населення України до 2050 р., можна розрахувати, що, наприклад, у 2014 р. кількість ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку (зазначимо, що, порівняно з 2010 р., найближчими роками спостерігатиметься зменшення кількості жінок цієї вікової групи), може коливатися в межах від 6–7 тис. (що малоймовірно за найоптимістичніших припущень стосовно перебігу епідемії) до 283–346 тис. осіб.

Відповідно, зростатиме частка народжених такими жінками дітей, адже з поширенням епідемії за межі груп ризику та зростанням частки жінок, які живуть із ВІЛ, порівняно з минулими роками збільшуватиметься частка вагітних жінок, котрі прийматимуть рішення про народження дитини та виховання її в родині.

З генералізацією епідемії серед населення загалом змінюється психологічний портрет ВІЛ-інфікованої вагітної – скорочується частка жінок з груп ризику, часто не налаштованих на народження дитини, чому сприяють і умови їхнього життя, а частка «благополучних» жінок зростає, і дедалі більше з них зберігатимуть вагітність та залишатимуть дитину в родинному колі.

Цьому сприятиме і зростаюча поінформованість населення про можливість запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини та народження здорового малюка. Так, дані репрезентативного національного Медико-демографічного обстеження України (МДОУ-2007) серед населення віком 15–49 років з усіх регіонів країни засвідчили: про те, що ВІЛ передається при грудному вигодовуванні, знали 60% жінок та 39% чоловіків; про зниження ризику передачі ВІЛ у разі застосування спеціальної терапії під час вагітності – 33% жінок і 31% чоловіків. Обізнаність стосовно запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини виявилась вищою серед жінок, що підтверджує ефективність роботи з вагітними медичних і соціальних працівників [85].

Можна припустити, що за умови збереження наявного співвідношення загальної чисельності новонароджених в Україні та дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями (приблизно 0,8%), нереальної гіпотези про «консервування» сучасної епідеміологічної ситуації стосовно ВІЛ/СНІД і здійснення сучасних припущень щодо основних демографічних процесів, навіть за прогнозного варіанта з найнижчим рівнем народжуваності до 2020 р. можна очікувати на щорічне народження щонайменше від 4 до 2,5 тис. немовлят у ВІЛ-інфікованих матерів. За умови, що справдиться прогноз ІЕП стосовно поширення ВІЛ-інфекції серед жінок репродуктивного віку, кількість таких дітей може зрости в рази.

Навіть якщо вдасться запровадити для всіх ВІЛ-інфікованих вагітних весь комплекс науково-обґрунтованих заходів профілактики в повному обсязі (специфічну хіміопрфілактику АРВ-препаратами, вибір оптимальної тактики пологів, відмову від грудного вигодовування), це, на думку фахівців [4], дасть змогу знизити ризик вертикальної трансмісії до мінімального рівня, але залишається ймовірність вертикальної трансмісії менше ніж у 2% випадків. Це означає, що, щиро поділяючи віру, висловлену на засіданні високого рівня по СНІД (Нью-Йорк, 2011 р.) в оптимістичній заяві виконавчого директора ЮНЕЙДС М. Сідібе в те, що «до 2015 р. усі діти народжуватимуться без ВІЛ», ми усвідомлюємо, що потреба в якомога ранній і надійній діагностиці статусу дитини, народженої ВІЛ-інфікованою матір'ю, зберігатиметься.

3. Розрахунки вартості реагентів і витратних матеріалів на здійснення досліджень аналітичного етапу СКК

Для розрахунку потреб на проведення аналітичного етапу методом СКК згідно з порядком, визначеним наказом МОЗ України № 740 від 23 листопада 2007 р. (тестування двічі, а в разі дискордантного результату – тричі до досягнення віку 18 місяців), запропоновано робочий варіант формули:

$$F = S \times (2 + k_1) \times (1 + k_2),$$

де:

F – вартість аналітичного етапу дослідження на 1 дитину, народжену ВІЛ-інфікованою матір'ю;

S – вартість реагентів і витратних матеріалів для одного тестування СКК;

k_1 – частка дискордантних результатів (*уточнюється залежно від рівня вертикальної трансмісії*);

k_2 – частка відбракованих зразків, які не відповідають критеріям якості (*у середньому близько 2%*).

Згідно з результатами спостережень, відображених у рекомендаціях ВООЗ щодо ранньої діагностики ВІЛ у новонароджених, частка дискордантних результатів між першим та другим тестом залежить від рівня трансмісії по регіонах [72].

Для України загалом результати тестів у приблизно 2% дітей дають дискордантний результат, тобто k_1 дорівнює 0,02. Число дискордантних результатів залежить також від вибору сценарію ранньої діагностики. За умови вибору сценарію з першим тестуванням у пологовому будинку кількість дискордантних результатів може виявитися вищою порівняно з іншими сценаріями, адже відомо, що у 20–40% ВІЛ-позитивних дітей (у тих, хто інфікувався саме під час пологів, за рівня трансмісії 5% – в одного-двох зі 100 дітей) при першому дослідженні в 48 годин буде отриманий істинно негативний результат, який стане істинно позитивним до кінця першого місяця.

Як свідчить практика, не відповідають критеріям якості в середньому майже 2% зразків. Таким чином, k_2 не перевищує 0,02.

Відповідно, вартість аналітичного етапу дослідження на всіх дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями поточного року, до досягнення ними віку 18 місяців дорівнює $S \times (2 + k_1) \times (1 + k_2)$. В усередненому варіанті формула набирає вигляду:

$$S \times (2 + k_1) \times 1,02.$$

У разі використання іншого алгоритму стратегії впровадження СКК формулу можна відповідним чином коригувати, змінюючи кратність досліджень.

Сформовано порівняльну таблицю розрахунків вартості реагентів і витратних матеріалів на здійснення досліджень аналітичного етапу із цільної крові та методом СКК (курсивом виділені однакові для обох методик витрати, які становили 98,42 грн за умови використання відносно дорожчих систем, та 33,3 грн у разі вибору систем за ціною, вказаною у варіанті 2).

Робоча група запропонувала не враховувати на цьому етапі такі витрати, як амортизацію обладнання та обсяг часу, витраченого медичним співробітником на обробку одного тесту, оскільки це не враховується при плануванні закупівель на інші методи досліджень. Запропоновано врахувати тільки «матеріальну частину» – матеріали для аналітичного етапу СКК (фільтрувальний папір, осушувачі, пакети тощо) та орієнтовну вартість тест-систем. Розрахунки представлено для обстежень 80 дітей з 1 т/с, ураховуючи контролю.

Таблиця 10

**Порівняльна таблиця вартості реагентів і витратних матеріалів
на здійснення досліджень аналітичного етапу**

Цільна кров			Метод СКК		
Назва реагентів і витратних матеріалів	Потрібна кількість	Загальна сума, грн*	Назва реагентів і витратних матеріалів	Потрібна кількість	Загальна сума, грн
Тест-система	100	840,00 / або 6050,00	Тест-система	100	840,00 / або 6050,00
Пробірки «Еппендорф», 1,5 мл	100	197,00	Пробірки «Еппендорф», 1,5 мл	100	197,00
Пробірки для ПЛР, 0,2 мл	100	55,00	Пробірки для ПЛР, 0,2 мл	100	55,00
Універсальні наконечники до автоматичних дозаторів:			Універсальні наконечники до автоматичних дозаторів:		
• 1000 мкл, з фільтром	8	864,00	• 1000 мкл, з фільтром	8	864,00
• 200 мкл, з фільтром	3	324,00	• 200 мкл, з фільтром	3	324,00
• 200 мкл, без фільтра	8	384,00	• 200 мкл, без фільтра	8	384,00
Вакутайнери з КЗЕДТА з голкою-метеликом	80	636,00	Пробірки «Еппендорф»**	100	197,00
			Універсальні наконечники до автоматичних дозаторів, 1000 мкл, з фільтром	8	864,00
			Картки (фільтрувальний папір)	0,8	2100,80
			Осушувачі	0,8	32,00
			Пакети із zip-застібкою	0,08	5,36
			Папір пергаментний для пакування карт	0,88	4224,00
			Індикатори вологості	1,6	2352,00
Усього		3300	Усього		12439,20
Ціна за одне дослідження		41,30 / або 106,00	Ціна за одне дослідження		155,50 / або 220,60

* Вартість у гривнях наведена станом на 2011 р.

** При тестуванні зразка зі СКК першим етапом підготовки проби до аналізу є екстракція крові з паперу, для чого потрібні додаткові пробірка і наконечник.

Для дослідження потрібні також компостери для отримання зразків та шейкер-струшувач, однак у таблиці їхня вартість не врахована, оскільки вони належать до обладнання лабораторії та використовуються багаторазово.

Примітка. Щодо пакетів із зір-застібкою враховано найдешевшу можливу пропозицію, однак можливі зміни ціни через уточнення потрібної кількості пакетів. У цьому варіанті кількість передбачена в розрахунку на кожен пробу, однак при пакуванні, згідно з протоколом, можна класти по 5–10 штук карток Whatman 903® у герметичні пластикові пакети, тобто пакетів знадобиться менше. Решта все одно буде використана, адже може виникнути потреба замінити пакет у разі надмірної вологості (коли індикатор вологості змінює колір на рожевий) або пошкодження пакету.

Початковий варіант розрахунків здійснений з використанням доступних з мережі Інтернет прайсів.

Таблиця 11

**Розрахунки вартості реагентів і витратних матеріалів
на здійснення досліджень аналітичного етапу СКК (варіант 1)**

Назва реагентів і витратних матеріалів	Одиниця виміру	Ціна за одиницю, грн	Потреба (кількість одиниць)	Загальна сума, грн
Тест-система	Набір, 96 досл.	6050,00	1	6050,00
Пробірки «Еппендорф», 1,5 мл	Шт.	1,97	100	197,00
Пробірки для ПЛР, 0,2 мл	Шт.	0,55	100	55,00
Універсальні наконечники до автоматичних дозаторів:				
• 1000 мкл, з фільтром	Штатив, 100 шт.	108,00	8	864,00
• 200 мкл, з фільтром	Штатив, 96 шт.	108,00	3	324,00
• 200 мкл, без фільтра	Штатив, 96 шт.	48,00	8	384,00
Пробірки «Еппендорф»	Шт.	1,97	100	197,00
Універсальні наконечники до автоматичних дозаторів, 1000 мкл, з фільтром	Штатив, 96 шт.	108,00	8	864,00
Картки Whatman 903®	Упаковка 100 шт.	84160,00	0,8	67328,00
Осушувачі	Упаковка 100 шт.	10560,00	0,8	8448,00
Пакети із зір-застібкою	Упаковка 100 шт.	14400,00	0,08	1152,00
Фольга для пакування карт	Упаковка 100 шт.	23600,00	0,88	20768,00
Індикатори вологості	Упаковка 1000 шт.	1470,00	1,6	2352,00
Усього				108983,00
Ціна за одне дослідження				1362,29

Однак надмірно висока ціна змусила шукати інші джерела, тим більше, що в низці публікацій наведені дані про дуже низьку вартість дослідження СКК (за даними фахівців [26, 43], витрати на збирання СКК є меншими за 1 дол. США за одне випробування).

Для другого варіанта розрахунків були використані інші пропозиції стосовно карток, осушувачів, індикаторів вологості та пакетів. За умови заміни фольги дешевшим пергаментним папером вартість падає більш як у кілька разів, що істотно вплинуло на ціну одного дослідження, яка в підсумку становила 155,5 грн (див. *табл. 12*).

Таблиця 12

**Розрахунки вартості реагентів і витратних матеріалів
на здійснення досліджень аналітичного етапу СКК (варіант 2)**

Назва реагентів і витратних матеріалів	Одиниця виміру	Ціна за одиницю, грн	Потреба (кількість одиниць)	Загальна сума, грн
Тест-система	100 шт.	8,40	1	840,00
Пробірки «Ешпендорф», 1,5 мл	Шт.	1,97	100	197,00
Пробірки для ПЛР, 0,2 мл	Шт.	0,55	100	55,00
Універсальні наконечники до автоматичних дозаторів:				
• 1000 мкл, з фільтром	Штатив, 100 шт.	108,00	8	864,00
• 200 мкл, з фільтром	Штатив, 96 шт.	108,00	3	324,00
• 200 мкл, без фільтру	Штатив, 96 шт.	48,00	8	384,00
Пробірки «Ешпендорф»	Шт.	1,97	100	197,00
Універсальні наконечники до автоматичних дозаторів, 1000 мкл, з фільтром	Штатив, 96 шт.	108,00	8	864,00
Картки фільтрувальні	Упаковка 100 шт.	2626,00	0,8	2100,80
Осушувачі	Упаковка 100 шт.	40,00	0,8	32,00
Пакети із zip-застібкою	Упаковка 1000 шт.	67,00	0,08	5,36
Папір для пакування карт	Упаковка 100 шт.	4800,00	0,88	4224,00
Індикатори вологості	Упаковка 1000 шт.	1470,00	1,6	2352,00
Усього				12439,20
Ціна за одне дослідження				155,50

Якщо розраховувати витрати на матеріали для доаналітичного етапу СКК відповідно до потреб пілотного проекту, то, з одного боку, вилучаються витрати на тест-систему, яка надається фірмою «АмпліСенс» (Росія) безкоштовно, а з другого – додаються витрати на вакутайнери із КЗЕДТА з голкою-метеликом – адже здійснюється забір периферичної (венозної) крові в дітей у системи для закритого забору крові (до складу яких входять пробірки типу вакутайнер із КЗЕДТА, утримувачі, голки-метелики).

Таким чином, використовуючи наведений алгоритм розрахунку та визначаючи потребу (залежну від кількості народжених ВІЛ-інфікованими матерями дітей у країні/регіоні), рівень вертикальної трансмісії та вибраний сценарій ранньої діагностики, а також конкретну вартість реагентів і витратних матеріалів, можна вирахувати величину витрат на здійснення досліджень аналітичного етапу СКК на національному/регіональному рівні.

Таблиця 13

**Розрахунки вартості реагентів і витратних матеріалів
на здійснення досліджень аналітичного етапу СКК – пілот (варіант 3)**

Назва реагентів і витратних матеріалів	Одиниця виміру	Ціна за одиницю, грн	Потреба (кількість одиниць)	Загальна сума, грн
Вакутайнери із КЗЕДТА з голкою-метеликом	Шт.	7,95	80	636,00
Пробірки «Еппендорф», 1,5 мл	Шт.	1,97	100	197,00
Пробірки для ПЛР, 0,2 мл	Шт.	0,55	100	55,00
Універсальні наконечники до автоматичних дозаторів:				
• 1000 мкл, з фільтром	Штатив, 100 шт.	108,00	8	864,00
• 200 мкл, з фільтром	Штатив, 96 шт.	108,00	3	324,00
• 200 мкл, без фільтра	Штатив, 96 шт.	48,00	8	384,00
Пробірки «Еппендорф»	Шт.	1,97	100	197,00
Універсальні наконечники до автоматичних дозаторів, 1000 мкл, з фільтром	Штатив, 96 шт.	108,00	8	864,00
Картки фільтрувальні	Упаковка 100 шт.	2626,00	0,8	2100,80
Осушувачі	Упаковка 100 шт.	40,00	0,8	32,00
Пакети із зір-застібкою	Упаковка 1000 шт.	67,00	0,08	5,36
Папір пергаментний для пакування карток	Упаковка 100 шт.	4800,00	0,88	2352,00
Індикатори вологості	Упаковка 1000 шт.	1470,00	1,6	2352,00
Усього				12235,16
Ціна за одне дослідження				152,93

IV. Протокол пілотного дослідження «Впровадження методу сухої краплини крові (СКК) з метою вдосконалення ранньої діагностики ВІЛ у новонароджених»

М. Г. Люльчук

У рамках співробітництва ДУ «Український центр профілактики і боротьби зі СНІД Міністерства охорони здоров'я України», Представництва Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) в Україні та Центрів США з контролю та профілактики захворювань (ЦКЗ) був розроблений протокол дослідницького проекту «Оцінка дієвості тест-систем Roche COBAS Ampliprep/COBAS Taqman HIV-1 Qual, Abbott Real-Time HIV-1 Qualitative, AmpliSens® DNA-HIV-FRT, та HIV-1 Ultrasensitive p24 ELISA у ранній діагностиці ВІЛ у новонароджених (РДН) методом сухої краплини крові (СКК) в Україні».

Загальна мета проекту

Оцінити діагностичну цінність чотирьох тест-систем: CAP-CTM HIV-1 Qual (Roche), Abbott Real-Time HIV-1 Qualitative, AmpliSens® DNA-HIV-FRT PCR та HIV-1 ultrasensitive p24 ELISA (PerkinElmer) з використанням СКК.

Специфічна мета

1. Порівняти чутливість та специфічність чотирьох тест-систем, а саме CAP-CTM HIV-1 Qual (Roche), Abbott Real-Time HIV-1 Qualitative, AmpliSens® DNA-HIV-FRT PCR (Росія) та HIV-1 ultrasensitive p24 ELISA (PerkinElmer) при дослідженні зразків СКК, з показниками чутливості і специфічності тест-системи AmpliSens® DNA-HIV-FRT PCR, де для дослідження використовується цільна кров з антикоагулянтом ЕДТА.

2. Порівняти аналітичну чутливість або нижній поріг чутливості (limit of detection – LOD) чотирьох тест-систем, які використовуються для тестування зразків СКК, з нижнім порогом чутливості системи AmpliSens® DNA-HIV-FRT PCR, котра нині використовується для дослідження зразки цільної крові.

3. Оцінити відтворюваність результатів досліджень на кожній тест-системі з використанням СКК у ролі зразків для дослідження.

Дизайн і методологія

У рамках цього протоколу оцінюється діагностична цінність чотирьох різних тест-систем, а саме CAP-CTM HIV-1 Qual (Roche), Abbott Real-Time HIV-1, AmpliSens® DNA-HIV-FRT PCR (Росія) та HIV-1 p24 ELISA (PerkinElmer), де

в ролі зразків для РДН використовуються СКК; ці тест-системи порівнюються також із системою AmpliSens® DNA-HIV-FRT PCR, де як зразки для РДН застосовується цільна кров.

Первинна діагностика ВІЛ-інфекції в новонароджених проводиться на базі шести регіональних центрів СНІД, а картки СКК готуються та зберігаються в референс-лабораторії в ДУ «Український центр профілактики і боротьби зі СНІД Міністерства охорони здоров'я України». Лабораторія ДУ «Український Центр СНІД МОЗ України» отримала свідоцтво про атестацію від Головної організації метрології та стандартизації НДСЛ «ОХМАТДИТ» Міністерства охорони здоров'я України – національного виконавчого органу, відповідального за атестацію лабораторій в Україні.

Цей протокол є недослідницьким протоколом визначення. Зразки крові, які використовуються для підготовки карток СКК для цього дослідження, отримують із залишків зразків крові немовлят віком до 18 місяців, чию цільну кров (чинна стандартна процедура РДН в Україні) збирають для діагностики ВІЛ-інфекції в шести пілотних регіональних закладах в Україні (центрах СНІД).

Оцінка ефективності використання СКК у тест-системах Roche CAP-CTM, Abbott M2000, AmpliSens® DNA-HIV-FRT PCR та HIV-1 ультрачутливий p24 ELISA (PerkinElmer) здійснюється відповідно до керівних принципів на основі Федеральних стандартів клінічних лабораторних досліджень США (CLIA) для аналізів середньої та високої складності. Такі оцінки охоплюють:

- а) чутливість і специфічність чотирьох тест-систем з використанням СКК як зразків;
- б) аналітичну чутливість або нижній поріг чутливості кожної із чотирьох тест-систем із застосуванням СКК;
- в) відтворюваність результатів досліджень на чотирьох тест-системах з використанням СКК.

Досліджувана група

Сьогодні в Україні для РДН використовують зразки цільної крові. Зразки крові в рамках цього протоколу для приготування СКК отримують із залишкової венозної крові, взятої в немовлят (віком до 18 місяців), яка надходить до обласних центрів СНІД для діагностики ВІЛ-інфекції. Всього в дослідженні беруть участь шість регіональних центрів СНІД (Кримський республіканський, Дніпропетровський, Донецький, Миколаївський, Одеський обласні та Київський міський).

Критерії включення зразків

1. Залишкова цільна кров новонароджених, для яких отримані два незалежні і збіжні результати тестування РДН під час обстеження в лабораторіях регіональних центрів СНІД, включається в дослідження: у новонароджених має бути або два ВІЛ-позитивні, або два ВІЛ-негативні результати, отримані за допомогою чинного методу РДН (AmpliSens® DNA-HIV-FRT PCR з використанням цільної крові). Відповідно до українського алгоритму РДН, повторне дослідження з виявлення провірусної ДНК ВІЛ проводиться приблизно через три місяці після першого тестування (для ВІЛ-негативних новонароджених). У випадках, коли перший результат дослідження позитивний, повторне дослідження проводиться через один-два тижні.

2. Наявність достатньої кількості залишкової крові – для приготування 10 СКК необхідно приблизно 800 мкл.

3. Для дослідження приймаються тільки зразки цільної крові, зібрані з використанням вакуумних пробірок, які містять антикоагулянт ЕДТА.

4. Залишкова кров немовляти віком до 18 місяців.

5. Дитина постійно проживає в одному із шести регіонів, охоплених дослідженням.

Критерії виключення зразків

1. Не приймаються зразки крові, зібрані з використанням інших пробірок, окрім тих, що містять ЕДТА.

2. Не приймаються зразки крові, у яких спостерігаються будь-які ознаки забруднення (наприклад, ріст плісняви чи бактерій).

Розмір вибірки і тривалість дослідження. Для досягнення статистичної значущості з метою порівняння AmpliSens® DNA HIV-FRT PCR, де використовується цільна кров, із чотирма іншими тест-системами, на кожній платформі потрібно проаналізувати як мінімум 100 ВІЛ-позитивних і 100 ВІЛ-негативних зразків сухих краплин крові (СКК). Збирання ВІЛ-позитивних та ВІЛ-негативних зразків СКК здійснюється на основі результатів досліджень, отриманих під час аналізу зразків цільної крові з використанням системи AmpliSens® DNA-HIV-FRT PCR.

З кожного центру СНІД (ділянки дослідження) необхідно отримати не менше 40 зразків крові, з яких:

- **20 зразків** крові дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, у яких попередньо встановлена **наявність** провірусної ДНК ВІЛ;
- **20 зразків** крові дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, у яких попередньо встановлена **відсутність** провірусної ДНК ВІЛ.

Загалом із шести ділянок дослідження мають бути зібрані не менше 240 зразків крові.

Дозорні ділянки: дослідження проводяться в Кримському, Дніпропетровському, Донецькому, Миколаївському, Київському та Одеському регіонах. Конкретними місцями, де відбувається відбір зразків крові у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, є поліклінічні відділення Кримського республіканського, Дніпропетровського, Донецького, Миколаївського, Одеського обласних та Київського міського центрів профілактики і боротьби зі СНІД, де діти, народжені ВІЛ-інфікованими матерями, перебувають під диспансерним наглядом та отримують медичну допомогу.

Збирання зразків. У кожній ділянці дослідження місцевий координатор організує забір периферичної (венозної) крові в дітей, котрі відповідають зазначеним критеріям включення у вибірку. У кожної дитини – учасника дослідження у стерильних умовах відбирається по 3 мл крові з периферичної вени в системи для закритого забору крові (до складу системи входять пробірки типу вакутайнер із КЗЕДТА, утримувачі, голки-метелики). Якщо в пробірці після планового аналізу на наявність провірусної ДНК ВІЛ залишиться щонайменше 800 мкл залишкової крові, то кожний регіон передає по 20 ВІЛ-позитивних і 20 ВІЛ-негативних зразків залишкової крові немовлят до ДУ «Український центр контролю за соцхворобами

МОЗ України». Під час забору крові не дозволяється відкривати кришки пробірок, кров повинна потрапляти до вакутайнеру за рахунок вакууму системи.

Пробірки з відібраною кров'ю кілька разів акуратно перевертають для перемішування крові з ЕДТА, після чого їх транспортують до ДУ «Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України». Транспортування здійснюється протягом 24 годин у термоконтейнері з охолоджуючими елементами. Після надходження зразків залишкової крові до ДУ «Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України» щонайменше 10 краплин СКК (приблизно 70 мкл крові у краплині) негайно наносяться на фільтри Whatman 903® та ідентифікуються за допомогою унікальних кодів (ідентифікаторів). Зразки СКК висушують до повного висихання при кімнатній температурі (близько 25°C) протягом не менше 24 годин.

Зразки цільної крові без супроводжувальних документів (або з документами, заповненими невідповідним чином) виключаються з дослідження. Відповідальність за якість зразків та супроводжувальної документації несе місцевий координатор дослідження, призначений керівником регіонального центру СНІД, який бере участь у дослідженні.

Зберігання зразків та їх транспортування. Усі зразки цільної крові мають бути зібрані і транспортовані (у термоконтейнері з охолоджуючими елементами) до референс-лабораторії ДУ «Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України» протягом не більше 24 годин.

Висушені фільтри перекладають пергаментним папером (якщо фільтр не має власної обгортки) та по 5–10 штук поміщають у герметичні пластикові пакети. Для пакування СКК використовують пакети із zip-застібкою. Пакети мають бути зроблені з матеріалу, який перешкоджає потраплянню повітря (харчові пакети не придатні для використання). У кожний пакет додають декілька осушувачів (щоб позбутися зайвої вологи) і картку індикатора вологості.

Підготовлені зразки СКК можуть зберігатися при кімнатній температурі (+15°C...+30°C) протягом максимум двох тижнів (за умови відсутності прямого опромінення світлом). Для тривалішого зберігання зразки СКК слід перенести до морозильної камери та зберігати при температурі –20°C терміном до шести місяців.

Під час зберігання необхідно постійно контролювати індикатор вологості – щоденно протягом першого тижня зберігання, далі – один раз на тиждень. Якщо індикатор вологості змінює колір на рожевий, слід помістити фільтри в новий пластиковий пакет з новими осушувачами та новим індикатором вологості (надмірна вологість призводить до зниження якості зразка і, відповідно, результатів тестування). Якщо пакет, у якому зберігалися фільтри, пошкоджено, його треба замінити на новий. Дані стосовно контролю зберігання зразків СКК заносять до спеціального журналу.

Тестування зразків СКК на наявність провірусної ДНК ВІЛ з метою оцінювання діагностичної цінності тест-систем Roche COBAS Ampliprep/COBAS Taqman HIV-1 Qual, Abbott RealTime HIV-1 Qualitative, AmpliSens® DNA-HIV-FRT та HIV-1 Ultrasensitive p24 ELISA у ранній діагностиці ВІЛ-інфекції в новонароджених методом СКК в Україні здійснюється в лабораторії Центру контролю і профілактики захворювань (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) у США. Відправка зразків СКК відбувається у два етапи: перший – у серпні 2012 р., другий – у травні 2013 р. після отримання всіх зразків, придатних для тестування.

Конфіденційність даних

Мінімальний набір даних стосовно кожного зразка, отриманого від ВІЛ-позитивної дитини, вносять у реєстраційну картку зразка. Ця картка не зберігатиметься в історії хвороби пацієнта, а результати тестування СКК не повідомлятимуться батькам дитини.

Електронна база даних результатів тестування захищена паролем, і доступ до неї обмежений виключно місцевим координатором проекту. Результати дослідження будуть використані в узагальненому вигляді для звітування та інформування зацікавлених керівників установ і закладів системи охорони здоров'я, керівників програм боротьби з ВІЛ/СНІД щодо ситуації в країні стосовно питання ранньої діагностики, а також підготовки звітів і розробки стратегій та не повинні використовуватися для цілей індивідуального моніторингу пацієнтів.

Інформація щодо зразків

Референс-лабораторія ДУ «Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України» на підставі даних реєстраційної картки зразка створила власну базу даних зразків, отриманих з пілотних закладів (регіональних центрів СНІД). Інформація, яка вноситься до реєстраційної картки зразка:

- номер зразка / код;
- дата народження дитини;
- стать дитини;
- дати й результати двох попередніх досліджень щодо виявлення провірусної ДНК ВІЛ у зразках цільної крові дитини;
- назва установи, де зразок було відібрано;
- місце проживання дитини;
- дата й час забору зразка;
- дата заморожування й температура зберігання зразка;
- дата транспортування.

Реєстраційна картка зразка заповнюється місцевими координаторами центрів СНІД, залученими до виконання проекту. Місцеві координатори несуть відповідальність за повноту, достовірність і конфіденційність даних, наведених у картці.

Створення національної бази даних

У національній лабораторії, відповідальній за зберігання зразків СКК, створено базу даних, які стосуються дитини й містять, зокрема, інформацію про попередні результати її лабораторного обстеження. Зазначаються також дані про дату занесення даних до бази та інформація про особу, яка робила запис.

Спостереження за процесом збирання зразків СКК, аналіз і поширення результатів дослідження

Експерт з лабораторних питань дослідження відповідає за якість дослідження на кожній стадії. Він співпрацює з місцевими координаторами для недопущення системних помилок під час забору крові в пацієнтів, залучених до дослідження. Проблеми забезпечення якості зразків обговорюються з відповідним персоналом з метою запобігання помилок на етапах відбору дітей для дослідження та приготування зразків СКК.

Дослідження стосовно наявності провірусної ДНК ВІЛ під час тестування зразків СКК, відібраних у ВІЛ-інфікованих дітей віком до 18 місяців, має на меті провести валідацію розроблених для СКК тест-систем, оцінити ефективність відбору зразків біологічного матеріалу у вигляді СКК та, в разі отримання позитивних результатів, прийняти рішення щодо запровадження вказаної технології в Україні з метою вдосконалення існуючої системи ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей, народжених в Україні ВІЛ-інфікованими матерями.

Після завершення дослідження на кінець 2013 р. буде підготовлений звіт, результати якого в узагальненому вигляді будуть використані для інформування тих, хто ухвалює рішення, зацікавлених керівників установ і закладів системи охорони здоров'я та керівників програми боротьби з ВІЛ/СНІД щодо ситуації в країні з питань ранньої діагностики ВІЛ у новонароджених та розробки подальших стратегій.

Перелік використаних джерел та літератури

1. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children / K. Luzuriaga, M. McManus, L. Mofenson et al. PACTG 356 Investigators // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – № 350 (24). – P. 2471–2480.
2. Comprehensive comparison of the VERSANT HIV-1 RNA 3.0 (bDNA) and COBAS AMPLICOR HIV-1 MONITOR 1.5 assays on 1,000 clinical specimens / Galli R. et al. // *J. Clin. Virology.* – 2005. – № 34 (4). – P. 245–252.
3. Connor E. M., Sperling R. S., Gelber R. et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group / E. M. Connor, R. S. Sperling, R. Gelber et al. // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 331. – P. 1173–1180.
4. Cooper E. R., Charurat M., Mofenson L. et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. Women and Infants' Transmission Study Group / E. R. Cooper, M. Charurat, L. Mofenson et al. // *J. AIDS.* – 2002. – Vol. 29. – P. 484–494.
5. Correlation between human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA measurements obtained with dried blood spots and those obtained with plasma by use of Nuclisens EasyQ HIV-1 and Abbott RealTime HIV load tests / C. Garrido N. Zahonero, A. Corral et al. // *J. Clin. Microbiology.* – 2009. – № 47 (4). – P. 1031–1036.
6. De Cock K. M., Fowler M. G., Mercier E. et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries / K. M. De Cock, M. G. Fowler, E. Mercier et al. // *JAMA.* – 2000. – Vol. 283 (9). – P. 1175–1182.
7. Detection of Low Levels of Human Immunodeficiency Virus (HIV) May Be Critical for Early Diagnosis of Pediatric HIV Infection by Use of Dried Blood Spots / J. Walter, L. Kuhn, K. Semrau et al. // *J. Clin. Microbiology.* – 2009. – № 47 (9). – P. 2989–2991.
8. Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in Dried blood spots for the diagnosis and quantitation of HIV-1: stability studies and evaluation of sensitivity and specificity for the diagnosis of infant HIV-1 infection in Thailand / W. Leelawiwat, N. L. Young, T. Chaowanachan et al. // *J. Virol. Methods.* – 2009. – № 155. – P. 109–117.
9. Dried blood spots can expand access to virological monitoring of HIV treatment in resource-limited settings / A. Johannessen, M. Trøeid, A. Calmy // *J. Antimicrob. Chemotherapy.* – 2009. – № 64. – P. 1126–1129.
10. Dried blood spots improve access to HIV diagnosis and care for infants in low-resource settings / G. G. Sherman, G. Stevens, S. A. Jones et al. // *J. AIDS.* – 2005. – № 38 (5). – P. 615–617.
11. Dried blood spots perform well in viral load monitoring of patients who receive antiretroviral treatment in rural Tanzania / A. Johannessen, C. Garrido, N. Zahonero et al. // *Clin. Infect. Dis.* – 2009. – № 49. – P. 976–981.

12. Dried fluid spots for HIV type-1 viral load and resistance genotyping: a systematic review / R. L. Hamers, P. W. Smit, W. Stevens et al. // *Antivir. Ther.* – 2009. – № 14 (5). – P. 619–629.

13. *Dunn D. T. et al.* The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission / D. T. Dunn et al. // *J. AIDS.* – 1995. – Vol. 9 (9). – P. 7–11.

14. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants / *CHER Study Team. A. Violari, M. F. Cotton, et al.* // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – № 359 (21). – P. 2233–2244.

15. Early detection of HIV infection in children born to HIV positive mothers by real time PCR / W. Khamduang et al. ; XV International AIDS Conference. – Bangkok, Thailand, 2004. – Available: http://www.iasociety.org/ejias/show.asp?abstract_id=2168753.

16. Early detection of HIV infection in infants and children. Guidance note on the selection of technology for the early diagnosis of HIV in infants and children. Summary of recommendations. – WHO, May 2007.

17. Early detection of reverse transcriptase activity in plasma of neonates infected with HIV-1: a comparative analysis with RNA-based and DNA-based testing using polymerase chain reaction / R. B. Reisler et al. // *J. AIDS.* – 2001. – № 26 (1). – P. 93–102.

18. Early diagnosis of HIV-1-infected infants in Thailand using RNA and DNA PCR assays sensitive to non-B subtypes / N. L. Young et al. // *J. AIDS.* – 2000. – № 24 (5). – P. 401–407.

19. Early infant HIV-1 diagnosis programs in resource limited settings: opportunities for improved outcomes and more cost-effective interventions / A. L. Ciaranello, J.-E. Park, L. Ramirez-Avila, et al. // *BMC Medicine.* – 2011.

20. Effect of Early Antiretroviral Therapy on the Risk of AIDS/Death in HIV-infected Infants / T. Goetghebuer, E. Haelterman, J. Le Chenadec, et al.; The European Infant Collaboration group // *J. AIDS.* – 2009. – № 23 (5). – P. 597–604.

21. Effects of specimen collection, processing, and storage conditions on stability of human immunodeficiency virus type 1 RNA levels in plasma / C. C. Ginocchio et al. // *J. Clin. Microbiology.* – 1997. – № 35 (11). – P. 2886–2893.

22. Efficiencies of four versions of the AMPLICOR HIV-1 MONITOR test for quantification of different subtypes of human immunodeficiency virus type 1 / K. Triques et al. // *J. Clin. Microbiology.* – 1999. – № 37 (1). – P. 110–116.

23. European Collaborative Study: Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors // *J. AIDS.* – 1996. – № 10. – P. 1675–1681.

24. Evaluation of a Dried Blood Spot HIV-1 RNA Program for Early Infant Diagnosis and Viral Load Monitoring at Rural and Remote Healthcare Facilities / S. M. Lofgren, A. B. Morrissey, C. C. Chevallier // *J. AIDS.* – 2009. – № 23 (18). – P. 2459–2466.

25. Evaluation of different RNA extraction methods and storage conditions of dried plasma or blood spots for human immunodeficiency virus type 1 RNA quantification and PCR amplification for drug resistance testing / M. Monleau, C. Montavon, C. Laurent et al. // *J. Clin. Microbiology.* – 2009. – № 47. – P. 1107–1118.

26. Evaluation of dried whole blood spots obtained by heel or finger stick as an alternative to venous blood for diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection in vertically exposed infants in the routine diagnostic laboratory / J. C. Patton, E. Akkers, A. H. Coovadia et al. // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2007. – № 14. – P. 201–203.

27. Evaluation of filter paper transfer of whole-blood and plasma samples for quantifying HIV RNA in subjects on antiretroviral therapy in Uganda / L. Waters, A. Kambugu, H. Tibenderana et al. // *J. AIDS.* – 2007. – № 46. – P. 590–593.

28. Evaluation of the ultrasensitive human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) p24 antigen assay performed on dried blood spots for diagnosis of HIV-1 infection in infants /

J. C. Patton, A. H. Coovadia, T. M. Meyers, G. G. Sherman // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2008. – № 15. – P. 388–391.

29. Garrido C., Zahonero N., Corral A. et al. Correlation between Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) RNA Measurements Obtained with Dried Blood Spots and Those Obtained with Plasma by Use of Nuclisens EasyQ HIV-1 and Abbott RealTime HIV Load Tests / C. Garrido, N. Zahonero, A. Corral et al. // *J. Clin. Microbiology.* – 2009. – Vol. 47. – № 4. – P. 1031–1036.

30. Genetic evaluation of suspected cases of transient HIV-1 infection of infants / L. M. Frenkel, J. I. Mullins, G. H. Learn et al. // *Science.* – 1998. – № 280. – P. 1073–1077.

31. Greek T. L., Sherman G. G., Nkeengason J. et al. Infant human immunodeficiency virus diagnosis in resource-limited setting: issues, technologies, and country experiences / T. L. Greek, G. G. Sherman, J. Nkeengason et al. // *American Journal of Obstetrics Gynecology.* – 2007. – P. 64–71.

32. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, (Developed by the HHS Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children-A Working Group of the Office of AIDS Research Advisory Council – OARAC) update the August 11, 2011. – Available: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/html/2/pediatric-arv-guidelines/45/whats-new-in-the-guidelines>.

33. Guthrie R., Susi A. A Simple Phenylalanine Method for Detecting Phenylketonuria in Large Populations of Newborn Infants // *Pediatrics.* – 1963. – № 32. – P. 338–343.

34. High correlation of human immunodeficiency virus type-1 viral load measured in dried-blood spot samples and in plasma under different storage conditions / M. T. Alvarez-Munoz et al. // *Archives of Medical Research.* – 2005. – № 36 (4). – P. 382–386.

35. HIV-1 Viral Load Assays for Resource-Limited Settings / S. A. Fiscus, B. Cheng, S. M. Crowe et al. // *PLoS Med.* – 2007. – № 3 (10). – P. 1743–1750.

36. Infants by Use of Dried Blood Spots and an Ultrasensitive p24 Antigen Assay / A. Cachafeiro, G. G. Sherman, A. H. Sohn et al. // *J. Clin. Microbiology.* – 2009. – № 47 (2). – P. 459–462.

37. Influence of mother and infant zidovudine treatment duration on the age at which HIV infection can be detected by polymerase chain reaction in infants / S. Prasitwattanaseree et al. // *Antivir. Therapy.* – 2004. – № 9 (2). – P. 179–185.

38. Intrauterine and intrapartum transmission of HIV / A. Ehrnst, S. Lindgren, E. Belfrage et al. // *Lancet.* – 1992. – № 339 (8787). – P. 245–246.

39. Johannessen A. Dried blood spots can expand access to virological monitoring of HIV treatment in resource-limited settings / A. Johannessen, M. Træeid, A. Calmy // *J. Antimicrob. Chemotherapy.* – 2009. – № 64. – P. 1126–1129.

40. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis / M. L. Newell, H. Coovadia, M. Cortina-Borja et al.; International AIDS Society (IAS) Working Group on HIV Infection in Women and Children // *Lancet.* – 2004. – № 364 (9441). – P. 1236–1243.

41. Multicenter evaluation of use of dried blood and plasma spot specimens in quantitative assays for human immunodeficiency virus RNA: measurement, precision, and RNA stability / D. Brambilla, C. Jennings, G. Aldrovandi et al. // *J. Clin. Microbiology.* – 2003. – № 41. – P. 1888–1893.

42. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease / M. J. Mayaux, M. Burgard, J. R. Teglas et al. The French Pediatric HIV Infection Study Group // *J. Am. Med. Assoc.* – 1996. – № 275 (8). – P. 606–610.

43. No evidence for crosscontamination of dried blood spots excised using an office hole-punch Leading article for HIV-1 drug resistance genotyping / A. J. Buckton, D. P. Prabhu, P. A. Cane et al. // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2009. – № 63. – P. 615–616.

44. Pediatric viral human immunodeficiency virus type 1 RNA levels, timing of infection, and disease progression in African HIV-1-infected children / F. Rouet et al. // *Pediatrics*. – 2003. – № 112 (4). – P. 289.
45. Performance characteristics of HIV-1 culture and HIV-1 DNA and RNA amplification assays for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection / J. S. Lambert et al. // *J. AIDS*. – 2003. – № 34 (5). – P. 512–519.
46. Performance of a Novel Human Immunodeficiency Virus (HIV) Type 1 Total Nucleic Acid-Based Real-Time PCR Assay Using Whole Blood and Dried Blood Spots for Diagnosis of HIV in Infants / W. Stevens, L. Erasmus, M. Moloi et al. // *J. Clin. Microbiology*. – 2008. – № 46 (12). – P. 3941–3945.
47. Predicting perinatal human immunodeficiency virus infection by antibody patterns / D. Moodley, R. A. Bobat, A. Coutsoydis et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1995. – № 14 (10). – P. 850–852.
48. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1 / Y. J. Bryson, K. Luzuriaga, J. L. Sullivan, D. W. Wara // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – № 327 (17). – P. 1246–1247.
49. Qualitative Human Immunodeficiency Virus RNA Analysis of Dried Blood Spots for Diagnosis of Infections in Infants / R. J. S. Kerr et al. // *J. Clin. Microbiology*. – 2009. – № 47 (1). – P. 220–222.
50. Quantification of human immunodeficiency virus type 1 proviral load by a TaqMan real-time PCR assay / N. Desire et al. // *J. Clin. Microbiology*. – 2001. – № 39 (4). – P. 1303–1310.
51. Quantification of human immunodeficiency virus type 1 RNA from dried plasma spots collected on filter paper / S. Cassol et al. // *J. Clin. Microbiology*. – 1997. – № 35 (11). – P. 2795–2801.
52. Quantitative RNA testing for diagnosis of HIV-infected infants / S. Nesheim et al. // *J. AIDS*. – 2003. – № 32 (2). – P. 192–195.
53. Rapid increases in load of human immunodeficiency virus correlate with early disease progression and loss of CD4 cells in vertically infected infants / R. E. Dickover, M. Dillon, S. G. Gillette et al. // *J. Infect. Dis.* – 1994. – № 170 (5). – P. 1279–1284.
54. Read J. S. Diagnosis of HIV-1 infection in children younger than 18 months in the United States / J. S. Read // *Pediatrics*. – 2007. – № 120 (6). – P. 1547–1562.
55. Reliable diagnosis of neonatal HIV-1 infection by real time PCR in Congo / F. Pineau et al.; 11th Conference on retroviruses and opportunistic infections. – San Francisco, USA, 2004. Available: <http://www.retroconference.org/2004/cd/Abstract/900.htm>.
56. Risk Factors for In Utero and Intrapartum Transmission of HIV / L. S. Magder, L. Mofenson, E. Mary et al. // *J. AIDS*. – 2005. – № 38 (1). – P. 87–95.
57. RNA versus DNA for early infant diagnosis of HIV-1 infection in Senegal (NucliSENS EasyQ(R) HIV-1 1.2/Amplicor(R) HIV-1 DNA test 1.5) / K. Kébé, O. Ndiaye, H. D. Ndiaye et al. // *J. Clin. Microbiology*. – 2011, May 4. [Epub ahead of print].
58. Role of the laboratory in ensuring global access to ARV treatment for HIV-infected children: consensus statement on the performance of laboratory assays for early infant diagnosis / W. Stevens, G. Sherman, R. Downing et al. // *Open AIDS J.* – 2008. – № 2. – P. 17–25.
59. Sensitivity and specificity of a qualitative RNA detection assay to diagnose HIV infection in young infants. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study / R. J. Simonds, T. M. Brown, D. M. Thea et al. // *J. AIDS*. – 1998. – № 12. – P. 1545–1549.
60. Sherman G. G. et al. Polymerase chain reaction for diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infancy in low resource settings / G. G. Sherman et al. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2005. – Vol. 24 (11). – P. 993–997.

61. Sherman G. G., Stevens G., Jones S. A. et al. Dried Blood Spots Improve Access to HIV Diagnosis and Care for Infants in Low-Resource Settings / G. G. Sherman, G. Stevens, S. A. Jones et al. // *J. AIDS*. – 2005. – Vol. 38. – Issue 5. – P. 615–617.

62. Sherman G. G., Stevens G., Stevens W. S. Affordable diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infants by p24 antigen detection / G. G. Sherman, G. Stevens, W. S. Stevens // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2004. – Vol. 23 (2). – P. 173–176.

63. Simple DNA extraction method for dried blood spots and comparison of two PCR assays for diagnosis of vertical human immunodeficiency virus type 1 transmission in Rwanda / A. Fischer et al. // *J. Clin. Microbiology*. – 2004. – № 42 (1). – P. 16–20.

64. Simple, sensitive, and specific detection of human immunodeficiency virus type 1 subtype B DNA in dried blood samples for diagnosis in infants in the field / I. A. Beck et al. // *J. Clin. Microbiology*. – 2001. – № 39 (1). – P. 29–33.

65. The sensitivity of HIV-1 DNS polymerase chain reaction in the vertically transmitted human immunodeficiency virus infection / D. T. Dunn, C. D. Brandt, A. Krivine et al. // *J. Infect. Dis.* – 1995. – № 9 (9). – P. 7–11.

66. Timing of maternal-infant HIV transmission: association between intrapartum factors and early PCR results / L. Kuhn, E. J. Abrams, P. B. Matheson; New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group // *J. AIDS*. – 1997. – № 11. – P. 429–435.

67. Ultrasensitive human immunodeficiency virus type 1 p24 antigen assay modified for use on dried whole blood spots as a reliable, affordable test for infant diagnosis / J. C. Patton, G. G. Sherman, A. H. Coovadia et al. // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2006. – № 13. – P. 152–155.

68. Usage of dried blood spots for molecular diagnosis and monitoring HIV-1 infection / S. Uttayamakul, S. Likanonsakul, R. Sunthornkachit et al. // *J. Virol. Methods*. – 2005. – № 128 (1–2). – P. 128–134.

69. Use of filter paper for the collection and analysis of human whole blood specimens / J. V. Mei, J. R. Alexander, B. W. Adam et al. // *J. Nutr.* – 2001. – № 131. – P. 1631S–1636S.

70. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1 / W. T. Shearer et al.; Women and Infants Transmission Study Group // *N. Engl. J. Med.* – 1997. – № 336 (19). – P. 1337–1342.

71. Virologic, immunologic, and clinical benefits from early combined antiretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection / E. Chiappini, L. Galli, P. A. Tovo et al.; Italian Register for HIV Infection in Children // *J. AIDS*. – 2006. – N 20 (2). – P. 207–215.

72. WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children // World Health Organization, 2010. – 56 p.

73. Whole blood versus plasma spots for measurement of HIV-1 viral load in HIV-infected African patients / P. Mwaba et al. // *Lancet*. – 2003. – № 362 (9401). – P. 2067–2068.

74. Zijenah L., Moulton L. H., Iliff P. et al. Timing of mother-to-child transmission of HIV-1 and infant mortality in the first 6 months of life in Harare, Zimbabwe / L. Zijenah, L. H. Moulton, P. Iliff et al. // *J. AIDS*. – 2004. – Vol. 18. – P. 273–280.

75. Аряєв М. Л. Зникнення материнських антитіл до ВІЛ у дітей раннього віку, народжених ВІЛ-інфікованими жінками / М. Л. Аряєв, Н. В. Котова, О. О. Старець // *Досягнення біології та медицини*. – 2006. – № 2 (8). – С. 30–35.

76. ВІЛ-інфекція в Україні : Інформаційний бюлетень. – К. : МОЗУ, Укр. центр профілактики і боротьби зі СНІДом МОЗУ, ДУ «Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського НАМН України», 2012. – № 37.

77. Додонов К. Н. Проблемы диспансеризации и лечения ВИЧ-инфицированных детей: анализ ситуации в России / К. Н. Додонов // *Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях*. – 2009. – № 2. – С. 50–55.

78. Инструкция по применению набора реагентов для выявления провирусной днк вируса иммунодефицита человека (ВИЧ-1) в клиническом материале методом

полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АМПЛИСЕНС® ДНК-ВИЧ-FL». – Available: <http://www.interlabservice.ru/upload/iblock/730/MANUAL-DNK-VICH-FL-RU.080411.pdf>.

79. *Кельмансон И. А.* Принципы доказательной медицины. – СПб. : Фолиант, 2004. – 240 с.

80. Комплексний демографічний прогноз України на період до 2050 р. : колективна монографія / за ред. Е. М. Лібанової. – К. : Український центр соціальних реформ, 2006. – 138 с.

81. *Котова Н. В.* Діагностична цінність дослідження генетичного матеріалу ВІЛ методом полімеразної ланцюгової реакції у дітей народжених ВІН-інфікованими жінками / Н. В. Котова, О. О. Старець // Одеський медичний журнал. – 2006. – № 6 (98). – С. 38–41.

82. *Круглов Ю. В., Марциновська В. А., Нгуєн І. В.* Інтенсивність епідемічного процесу в Україні серед жінок репродуктивного віку // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України «Досягнення і проблеми клінічної інфектології», 21–22 травня 2008 року. – Тернополь: Укрмедкнига, 2008. – С. 67–68.

83. Лечение и помощь при ВИЧ-инфекции у детей. Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ (обновленная версия 2012 г.). – Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/168394/Paediatric-Protocol11-RU-2012-06-27.pdf

84. Лечение и помощь при ВИЧ/СПИДе. Клинические протоколы для европейского региона ВОЗ. – Режим доступа: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0018/78111/E90840R.pdf.

85. Медико-демографічне обстеження населення України 2007 року. – Calverton, Maryland, США : Український центр соціальних реформ УЦСР, Державний комітет статистики України, Міністерство охорони здоров'я України та Macro International Inc., 2008. – 336 с.

86. Прогноз економічних наслідків епідемії ВІЛ/СНІД на середньострокову та довгострокову перспективу / Інститут економіки та прогнозування. – [К., 2008]. – 167 с.

87. Руководство по оказанию помощи ВИЧ-инфицированным детям / под ред. С. Зайхнера и Дж. Рид. – Режим доступа: <http://www.eurasiahealth.org/rus/health/resources/85908/>.

88. *Саркисян К. А., Шипулин М. С., Воробьева М. С.* Изучение чувствительности и специфичности отечественной ПЦР тест-системы для диагностики ВИЧ-инфекции. – М., 2000. – Режим доступа: www.pcr.ru/bibliogr/articles/article_7.htm.

89. *Старець О. О.* Перебіг ВІЛ-інфекції у дітей з доведеним антенатальним інфікуванням ВІЛ / О. О. Старець, Н. В. Котова // Одеський медичний журнал. – 2010. – № 1 (117). – С. 64–66.

Додаток

**ДУ «Український центр контролю за соцхворобами МОЗ України»
Проект «Удосконалення ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей,
народжених ВІЛ-позитивними матерями, шляхом впровадження методу
сухої краплини крові (СКК)»**

Реєстраційна картка зразка № _____

1.1. Стать дитини: хлопчик дівчинка

1.2. Дата народження дитини: число _____, місяць _____, рік _____

1.3. Місце постійного проживання дитини:

_____;
місто село

1.4. Назва установи, де відібрано зразок крові _____

1.5 Результати двох попередніх досліджень щодо виявлення провірусної ДНК ВІЛ у зразках **цільної крові** дитини

Дата першого обстеження дитини на наявність провірусної ДНК ВІЛ-1 _____
результат: позитивний негативний

Дата другого обстеження дитини на наявність провірусної ДНК ВІЛ-1 _____
результат: позитивний негативний

1.6. Дані щодо зразка

Дата _____ і час _____ забору зразка крові

Температурний режим зберігання:

при +20°C; термін зберігання з _____ по _____ 20 ____
 при +4°C...+8°C; термін зберігання з _____ по _____ 20 ____

Дата заморозки зразка (якщо зразок заморожувався): / /
число / місяць / рік

Температура зберігання: -20°C -70°C

Дата транспортування до референс-лабораторії: / /
число / місяць / рік

Дата отримання зразка референс-лабораторією: / /
число / місяць / рік

Підпис відповідальної особи / місцевого координатора _____

Наукове видання

**Н. В. Котова, Н. О. Бабій,
І. В. Андріанова, М. Г. Люльчук, Н. О. Рингач**

**Оцінювання сучасного стану
ранньої діагностики ВІЛ-інфекції в дітей,
народжених ВІЛ-позитивними матерями**

Редактор О. Бондаренко
Технічний редактор І. Риндюк
Художній редактор І. Пилипенко

Підп. до друку 18.07.2013 р. Формат 60x90/8.
Папір офс. Друк офс. Гарнітура SchoolBookC.
Ум. друк. арк.7,5. Обл. вид. арк. 7,1.
Замовл. № 0718-13.

ТОВ «Поліграфічний центр «Фоліант»
04176, Київ, вул. Електриків, 26. Тел.: +38044-229-80-45.
Свідоцтво Держкомінформу України (серія ДК № 149 від 16.08.2000 р.)



Міністерство охорони здоров'я України
01601, м. Київ, вул. Грушевського, 7
тел. (+380 44) 253 6194,
факс (+380 44) 253 4017
moz@moz.gov.ua
www.moz.gov.ua



Дитячий фонд ООН (ЮНІСЕФ) в Україні
01021, Київ, Кловський узвіз, 1
тел. (+380 44) 254 2450, 254 2439
факс (+380 44) 230 2506
kiev@unicef.org
www.unicef.org.ua
[www.facebook.com/
unicef.ukraine](https://www.facebook.com/unicef.ukraine)
www.vk.com/unicefua