

## ВИЧ при беременности

© Всемирная организация здравоохранения, 1999 г.  
© Объединенная Программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу, 1999 г.

© ЮНЭЙДС/ВОЗ - 1999 (перевод на русский язык, ноябрь 1999)  
Оригинал: на английском языке, 1999 г.: HIV in Pregnancy: a Review  
Перевод - ЮНЭЙДС

### ИСПОЛНИТЕЛЬНОЕ РЕЗЮМЕ

#### ВВЕДЕНИЕ

#### РАЗДЕЛ А: ВИЧ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Эпидемиология ВИЧ  
Восприимчивость женщин к ВИЧ-инфекции  
Биологические факторы  
Социо-культурные факторы  
Влияние беременности на естественное развитие ВИЧ-инфекции  
Влияние ВИЧ-инфекции на беременность  
Передача от матери ребенку  
Факторы, влияющие на передачу ВИЧ-1 от матери ребенку  
Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку  
Возможные методы вмешательства для снижения передаваемости ВИЧ от матери ребенку  
Антиретровирусная терапия  
Иммунотерапия  
Методы вмешательства, связанные с питанием  
Способ родоразрешения  
Санация влагалища  
Изменение практики вскармливания младенцев  
Добровольное консультирование и тестирование на ВИЧ в период беременности  
Тестирование женщин в антенатальный период  
Консультирование до и после тестирования на ВИЧ в период беременности  
Консультирование в связи с беременностью

#### РАЗДЕЛ Б: ВЕДЕНИЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

Дородовое наблюдение  
Акушерское обслуживание  
Обследование и изучение  
Лечение в период беременности  
Антиретровирусная терапия  
Уход во время родов и родоразрешения  
Послеродовой уход  
Уход за новорожденными

#### РАЗДЕЛ В: МЕРЫ ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ

Универсальные меры предосторожности  
Риск нанесения повреждений иглами  
Мероприятия при ранениях иглой и других случайных контактах с кровью

#### БИБЛИОГРАФИЯ

Данный документ не является официальным изданием Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) и Объединенной Программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС), однако эти учреждения сохраняют за собой все права на него. Документ можно без ограничений рецензировать, реферировать, воспроизводить и переводить, частично или полностью, но не продавать или использовать в коммерческих целях.

Ответственность за мнения, выраженные в документе, несут исключительно вышеназванные авторы.

Заявки и запросы относительно разрешений на перевод данной работы в полном объеме или ее использование коммерческими организациями, следует направлять в Отдел репродуктивного здоровья и исследований Всемирной организации здравоохранения в Женеве (Швейцария), который будет рад предоставить последнюю информацию о любых изменениях,

сделанных в тексте, планах новых изданий, а также об уже имеющихся перепечатках и переводах.

Употребляемые обозначения и изложение материала не означают выражения со стороны ВОЗ и ЮНЭЙДС какого-либо мнения относительно правового статуса той или иной страны, территории, города, района, или их властей, или относительно делимитации их границ.

Упоминание конкретных компаний либо товаров определенных производителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения поддерживает или рекомендует их, отдавая им предпочтение по сравнению с другими компаниями или товарами подобного рода, которые здесь не упоминаются. За исключением возможных ошибок и пропусков, названия патентованных товаров пишутся с заглавной буквы.

## ОБ АВТОРАХ

Настоящий обзор подготовлен Джеймсом Макинтайром, сотрудником Отделения перинатальных исследований ВИЧ Факультета акушерства и гинекологии Университета Витватерсранд, Йоганнесбург (Южная Африка). Дополнительная информация и помощь в редактировании обзора были предоставлены Питером Броклхерстом из Оксфордского Национального отделения перинатальной эпидемиологии. Наблюдение за работой и последующее рецензирование материалов было проведено Рабочей группой по ВИЧ при беременности, состоящей из сотрудников Отдела репродуктивного здоровья и исследований Всемирной организации здравоохранения, и Объединенной Программы Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу.

ЮНЭЙДС выражает благодарность ЮНИСЕФ за финансовую поддержку при подготовке перевода на русский язык и публикации данного обзора.

## СПИСОК АКРОНИМОВ

ЗТС - Ламивудин  
КЦОА - Клеточная цитотоксичность, опосредованная антителами  
СПИД - Синдром приобретенного иммунодефицита  
АРВ - Антиретровирусный  
АЗТ - Азидотимидин (Зидовудин)  
CD4+ - Кластерные 4-положительные лимфоциты  
CD8 - Кластерные 8-положительные лимфоциты  
ДНК - Дезоксирибонуклеиновая кислота  
СЕИ - Совместное европейское исследование  
ИФА - Тест на антитела к ВИЧ (иммуноферментный твердофазный анализ)  
ФДА - Управление по пищевым продуктам и лекарствам (Food and Drug Administration), США  
HBV - Вирус гепатита В  
ВИЧ - Вирус иммунодефицита человека  
ВИЧ -1- Вирус иммунодефицита человека (тип 1)  
ВИЧ -2 - Вирус иммунодефицита человека (тип 2)  
ВИЧИГ - Гипер-иммунный ВИЧ-иммуноглобулин  
HLA - HLA-антиген (общий лейкоцитарный антиген человека)  
IgA - Иммуноглобулин А  
IgM - Иммуноглобулин М  
ВВИГ - Внутривенный иммуноглобулин  
ПМР - Передача от матери ребенку  
НИОТ - Ингибитор нуклеозидной обратной транскриптазы  
НСС - Не синцитиально-стимулирующий  
ГКИДС - Группа клинических испытаний по детскому СПИДу  
ПЦ - Пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii*, пневмоцистоз  
ПЦР - Полимеразная цепная реакция  
ИПП - Исследования перинатальной передачи (PETA, ЮНЭЙДС)  
РНК - Рибонуклеиновая кислота  
СС - Синцитиально-стимулирующий  
ИСЛП - Ингибитор секреторной лейкоцитарной протеазы  
СПИ - Сексуально передаваемая инфекция  
ЮНЭЙДС - Объединенная Программа Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу  
ЮНИСЕФ - Детский фонд Организации Объединенных Наций  
США - Соединенные Штаты Америки  
ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения  
WITS - Исследование передачи ВИЧ от женщин детям  
ЗДВ - Зидовудин

## ИСПОЛНИТЕЛЬНОЕ РЕЗЮМЕ

Большинство из тридцати трех миллионов людей, инфицированных ВИЧ (вирус иммунодефицита человека) проживают в

развивающихся странах, причем в некоторых из них ВИЧ-инфекция при беременности стала наиболее распространенным осложнением беременности. Более 70% всех случаев ВИЧ-инфекции - результат гетеросексуальной передачи, а более 90% случаев инфекции у детей являются следствием передачи от матери ребенку (ПМР). Ежегодно почти 600 000 детей инфицируются ВИЧ за счет передачи инфекции от матери ребенку, - более 1600 ежедневно. В некоторых районах Южной Африки распространенность ВИЧ у беременных женщин составляет более 30%, при этом повышается показатель новых случаев инфицирования в юго-восточной Азии, а во многих развитых странах увеличивается доля женщин среди инфицированных. Женщины особенно восприимчивы к ВИЧ-инфекции в силу как биологических, так и социокультурных причин.

Большинство исследований показывает, что беременность не оказывает существенного неблагоприятного влияния на естественное течение ВИЧ-инфекции у женщин, хотя СПИД (синдром приобретенного иммунодефицита), по мере распространения эпидемии, стал ведущей причиной материнской смертности в некоторых областях. Неблагоприятные результаты беременности, которые отмечаются у ВИЧ-положительных женщин, включают повышенные показатели преждевременных самопроизвольных абортов, низкий родовой вес младенцев, мертворождения, преждевременные роды, нарушение околоплодной оболочки, наличие других инфекций, передаваемых половым путем, бактериальной пневмонии, инфекций мочевых путей и других инфекционных осложнений, однако неизвестно, обусловлены ли они ВИЧ-инфекцией.

Зарегистрированные показатели частоты передачи ВИЧ от матери ребенку в отсутствие антиретровирусного лечения изменяются от страны к стране и составляют от 15 до 40 и более процентов. Передача может происходить внутриутробно, во время родов и родоразрешения, или в послеродовой период через грудное молоко. Предполагается, что в большинстве случаев передача происходит на последней стадии беременности и во время родов. Факторы, связанные с увеличением риска передачи, включают вирусные факторы, такие, как вирусная нагрузка, генотип и фенотип, разнообразие штаммов и устойчивость вирусов; материнские факторы, включая клиническое и иммунологическое состояние и питание; поведенческие факторы, такие, как употребление наркотиков и сексуальная практика; акушерские факторы, такие, как продолжительность родов после разрыва плодной оболочки, способ родоразрешения и интранатальное кровотечение; а также младенческие факторы, преимущественно связанные с увеличенным риском передачи при грудном вскармливании.

Антиретровирусное лечение по длительной схеме при беременности (применявшееся при испытаниях на ГКИДС076) снижает риск передачи на две трети. Там, где такое лечение стало стандартной практикой, показатели передачи значительно снизились. По всей видимости, лечение зидовудином по короткой схеме, которое начинается на поздних стадиях беременности и продолжается до родоразрешения или в послеродовой период, уменьшает риск передачи на 40 - 50%. Это относительное снижение риска было отмечено как в контрольных группах, в которых не производилось грудного вскармливания, так и в группах, где кормление грудью осуществлялось большинством матерей. Эффективность зидовудина у младенцев, вскармливаемых грудью, прослежена пока только до шестимесячного возраста. В настоящее время проводится несколько исследований альтернативных схем и комбинированной антиретровирусной терапии, которые могут оказаться более эффективными.

Плановое кесарево сечение также обеспечивает защиту против передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, хотя эта мера вряд ли будет доступна в условиях большинства развивающихся стран с высокой распространенностью ВИЧ. С повышенной частоты передачи ВИЧ связывают низкий уровень витамина А в сыворотке крови, и в настоящее время проводятся практические исследования по оценке защитного эффекта витамина А и других микроэлементов во время беременности. Санация влагалища хлоргексидином (Chlorhexidine) может также являться дополнительным фактором уменьшения риска передачи ВИЧ, и эта область заслуживает проведения дальнейших исследований.

В развивающихся странах передаче ВИЧ детям значительно способствует кормление грудью. Во всех случаях, когда это возможно, ВИЧ-инфицированным женщинам должны быть предоставлены адекватные альтернативы грудному вскармливанию. Другие возможные варианты практики вскармливания младенцев включают также раннее прекращение кормления грудью.

Тестирование на ВИЧ при беременности имеет ряд преимуществ, однако, ему должна предшествовать оценка возможного риска общественного осуждения, дискриминации и насилия в отношении ВИЧ-инфицированных женщин. Следует поощрять добровольное обращение пар за консультацией и тестированием. В случае диагностирования ВИЧ следует обеспечивать дальнейшее консультирование, которое должно включать информацию о проблемах, связанных с беременностью, а также о существующем риске передачи инфекции от матери ребенку. Консультации важны также и для неинфицированных женщин, поскольку дают возможность обсуждения информации по снижению риска заражения.

Ведение беременности ВИЧ-инфицированных женщин должно рассматриваться как составная часть целостного и долгосрочного ухода за женщиной. Медицинское обслуживание ВИЧ-инфицированных женщин должно быть приспособлено к индивидуальным потребностям женщины. Акушерское наблюдение должно, в основном, совпадать с ведением неинфицированных женщин, хотя следует избегать инвазивных диагностических процедур, и предусмотреть обеспечение железа, фолиевой кислоты и других витаминных добавок. Для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку во время беременности следует всемерно поощрять и расширять использование антиретровирусных лекарств. В условиях, когда это невозможно осуществить в ближайшее время, необходимо рассмотреть возможность других вмешательств, включая изменение акушерской практики, ведущей к снижению риска передачи вируса. Послеродовое наблюдение должно включать консультации и предоставление контрацептивных средств, поддержку питания младенца, а также необходимое последующее наблюдение за новорожденным и матерью.

Службам охраны материнства необходимо принимать всесторонние меры предосторожности для защиты от профессионального риска, обусловленного ВИЧ и другими болезнетворными факторами. Основные предосторожности в акушерской практике включают применение непроницаемых перчаток, использование иглодержателя при наложении швов в случаях эпизиотомии или

влагалищных разрывов, соответствующие меры по уничтожению игл, а также перевязочных материалов и белья, загрязненных кровью или иными жидкостями. В случаях, когда риск заражения ВИЧ возникает вследствие случайного укола иглой или иных повреждений, последующее применение антиретровирусных лекарств в качестве профилактики значительно снижает риск инфекции.

## **ВВЕДЕНИЕ**

К концу 1998 года число людей, живущих с ВИЧ, составило свыше тридцати трех миллионов человек, почти половина из которых - женщины детородного возраста<sup>1,2</sup>. Свыше миллиона носителей ВИЧ - дети, заразившиеся, в основном, от своих матерей. Большинство этих женщин и детей проживают в развивающихся странах, - две трети всех инфицированных взрослых и свыше 90% всех ВИЧ-инфицированных детей на планете живут в Африке. Картина эпидемии меняется по мере увеличения числа инфицированных в Юго-Восточной Азии, где растет процент новых случаев заболевания. В ближайшие 15-20 лет в странах Африки к югу от Сахары доля заболеваний, связанных с ВИЧ-1, может составить свыше 75% общего ежегодного количества смертей в возрастной группе от 15 до 60 лет. В странах, особенно сильно пострадавших от последствий СПИДа, продолжительность жизни людей, которым сейчас 15 лет, может резко снизиться от 50 до 30 и менее лет<sup>3</sup>. По прогнозам, к 2010 году, если распространение ВИЧ не удастся обуздать, уровень младенческой смертности в результате СПИДа в регионах, наиболее пораженных этим заболеванием, возрастет на 25 процентов, а среди детей младше пяти лет - на 100%. На сегодняшний день насчитывается 8,2 миллиона детей, чьи матери или оба родителя умерли в результате эпидемии СПИДа<sup>1</sup>, более 95% из которых - африканцы.

В некоторых развивающихся странах ВИЧ-инфекция стала самым распространенной проблемой у беременных. ВИЧ-инфекция оказывает значительное влияние на течение беременности и ведение родов. Ежегодно беременность наступает примерно у полутора миллионов ВИЧ-инфицированных женщин, что в свою очередь приводит к тому, что почти 600 000 детей будут инфицированы в результате передачи ВИЧ от матери ребенку, - или свыше 1 600 детей ежедневно<sup>1,4</sup>. В районах с высоким уровнем распространения ВИЧ перед службами охраны материнства стоит ряд задач. Во-первых, предоставление женщинам возможности пройти тестирование с целью оказания необходимой поддержки их здоровью; во-вторых, осуществление соответствующих вмешательств для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку; и в-третьих, обучение медработников и снабжение их оборудованием в целях личной профилактики нозокомиальной передачи ВИЧ и возбудителей других заболеваний<sup>5</sup>.

Существует два основных вида ВИЧ: наиболее распространен тип 1 (ВИЧ-1), тогда как тип 2 (ВИЧ-2) встречается преимущественно на западе Африки, в некоторых регионах Анголы и Мозамбика<sup>6,7</sup>. В то время как заболеваемость ВИЧ-1 в этих районах растет, распространенность ВИЧ-2 остается практически на одном уровне, а клиническое течение ВИЧ-2 протекает медленнее, чем ВИЧ-1. Возможно двойное инфицирование, - ВИЧ-1 и ВИЧ-2, однако предполагается, что инфекция ВИЧ-2 может обеспечивать некоторую защиту от ВИЧ-1<sup>7</sup>. Хотя случаи передачи ВИЧ-2 от матери ребенку подтверждены документально, происходят они реже, чем передача ВИЧ-1<sup>8,9</sup>. Учитывая меньшую степень распространения ВИЧ-2, основное внимание в настоящей статье будет уделено инфекции ВИЧ-1.

В первом разделе настоящего обзора кратко изложены известные данные о ВИЧ в период беременности, о передаче ВИЧ от матери ребенку и средствах профилактики такой передачи. Во втором разделе содержатся некоторые предложения по ведению женщин в период беременности, родоразрешения и в послеродовой период, а в третьем разделе приведены методические рекомендации по контролю инфекции и обеспечению безопасных условий работы в случаях ВИЧ при беременности.

## **РАЗДЕЛ А:**

### **ВИЧ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

#### **Эпидемиология ВИЧ**

ВИЧ передается лишь тремя путями: при незащищенных сексуальных контактах (гетеросексуальных или гомосексуальных); через кровь, продукты крови, донорские сперму или органы; от инфицированной матери ее ребенку (вертикальная передача, или передача от матери ребенку). Более чем в 70% случаев имеет место гетеросексуальная передача инфекции, а свыше 90% инфицированных детей заражаются от матери<sup>4,10,11</sup>.

Хотя центр эпидемии ВИЧ приходится на развивающиеся страны, СПИД стал одной из ведущих причин смертности среди молодых женщин в Соединенных Штатах Америки (США)<sup>12,13,14</sup>. В развитых странах ВИЧ-серопозитивными чаще оказываются женщины, принимающие наркотики внутривенно, партнеры лиц, принимающих наркотики, мужчины-бисексуалы или работники секс-бизнеса<sup>15,17,17</sup>. Результаты одного из американских исследований показывают, что 47% матерей ВИЧ-инфицированных младенцев принимали наркотики внутривенно, а 22% сообщили, что имели сексуальные отношения с лицами, употреблявшими наркотики внутривенно<sup>18</sup>.

Ситуация существенно отличается в развивающихся странах, где преобладает гетеросексуальная передача. Наиболее пострадавшим регионом является южная Африка<sup>1</sup>. В Кении, Малави, Намибии, Руанде, Южно-Африканской Республике, Объединенной Танзанийской Республике, Замбии и Зимбабве свыше 10% женщин, обращающихся в дородовые женские консультации в городских районах, оказываются ВИЧ-инфицированными, причем в некоторых районах их число достигает почти 60%<sup>1.10.19.20.21</sup>. В настоящее время Африка остается центром эпидемии, однако, наблюдается быстрый рост числа

инфицированных в юго-восточной Азии. В Таиланде, среди женщин, обращающихся в дородовые женские консультации, число инфицированных возросло от 0% в 1989 году до 2,3% в 1995 г., и продолжает расти. Аналогичный рост наблюдается в некоторых городах Индии, Латинской Америке и странах Карибского бассейна<sup>10</sup>. Хотя уровень распространенности инфекции среди женщин антенатальной группы используется как представительный показатель ее распространенности в сообществах<sup>22,23</sup>, дозорный эпиднадзор в дородовых консультациях может не отражать уровень распространенности заболевания среди всего населения. Как показало исследование, проведенное в районе Мванза в Объединенной Танзанийской Республике, уровень распространенности ВИЧ среди посетительниц дородовых консультаций составил лишь 0,75 от уровня распространенности среди населения<sup>24</sup>. Как свидетельствуют данные из района Ракаи в Уганде, такая недооценка может усугубляться снижением уровня фертильности среди ВИЧ-инфицированных женщин как за счет недостаточности репродуктивной функции, так и возрастания числа невынашиваний на ранней стадии беременности<sup>25</sup>.

В течение последних нескольких лет в городских районах Уганды отмечается снижение уровня распространенности ВИЧ-инфекции среди беременных. Предполагается, что 20-процентное сокращение распространенности произошло в результате проведенных здесь интенсивных просветительских кампаний против СПИДа<sup>25</sup>.

### **Восприимчивость женщин к ВИЧ-инфекции**

По целому ряду причин, - биологических и социальных, - женщины в развивающихся странах подвержены более высокому риску ВИЧ-инфицирования, чем их партнеры-мужчины.

Биологические факторы

Частота передачи ВИЧ от мужчины женщине в два-три раза выше, чем от женщины мужчине<sup>27,28</sup>. Воротами для ВИЧ-инфекции могут служить клетки Лангерганса на шейке матки, при этом предполагается, что некоторые серологические типы ВИЧ могут иметь с ними большое сходство, в связи с чем гетеросексуальная передача инфекции оказывается более эффективной<sup>29</sup>.

Воспаление вульвы и влагалища, или наличие на них изъязвлений, также могут способствовать проникновению вируса. Во многих странах Африки, где повсеместно распространены сексуально передаваемые инфекции (СПИ), уровень распространенности ВИЧ также высок<sup>30,31,32</sup>. Не излеченная или "тихая" хламидийная инфекция, как и другие СПИ, могут выступать в качестве сопутствующих факторов при инфицировании и передаче ВИЧ<sup>33,34,35,36,37,38</sup>. Исследования, проводившиеся в Объединенной Танзанийской Республике с привлечением населения, установили, что 30% женщин антенатальной группы больны сифилисом<sup>39,40</sup>, а у 4,2% женщин имелись в прошлом генитальные язвы<sup>41</sup>, которые, как было установлено, являются сопутствующим фактором приобретения ВИЧ<sup>42,43,44</sup>. В Зимбабве вероятность ВИЧ-инфицирования возрастает в шесть раз, если женщина в прошлом имела генитальные язвы и воспалительные заболевания тазовых органов<sup>45</sup>. Испытания усовершенствованных методов лечения СПИ, проводившиеся в Объединенной Танзанийской Республике методом случайной выборки с контрольной группой, показали сокращение количества новых случаев ВИЧ-инфицирования<sup>46</sup>. Прочие поражения шейки матки, не относящиеся к группе заболеваний, передаваемых половым путем, такие как шистосомоз, также могут способствовать ВИЧ-инфицированию<sup>47</sup>. Есть свидетельства того, что существует зависимость между оральными и инъекционными средствами контрацепции и возрастанием риска ВИЧ-инфицирования, хотя окончательные выводы пока не сделаны<sup>48,49</sup>.

### **Социо-культурные факторы**

Наибольшему риску женщины подвергаются в такой культурной и общественной среде, где они лишены власти над собственным телом. Женщин зачастую несправедливо обвиняют в том, что они являются источником ВИЧ-инфекции, и им приходится нести двойное бремя - собственно болезни и ухода за инфицированными членами семьи. Гендерное неравенство, бедность, худшие шансы на получение образования и отсутствие возможности трудоустройства толкают многих женщин в сферу коммерческого секса, где риск ВИЧ-инфицирования для них очень высок<sup>50,51</sup>. Гораздо больше женщин, напротив, моногамны, однако подвергаются высокому риску из-за поведения своих партнеров-мужчин. Традиционные практические приемы и обычаи, такие как "сухой секс" [практика осушения влагалища перед половым актом - прим.ред.], спринцевание влагалища нестерильными составами, женское обрезание и "вдовье очищение" [практика, при которой овдовевшая женщина вынуждена "переспать" с родственником мужа или другим членом сообщества - прим.ред.] также могут влиять на повышение риска ВИЧ-инфицирования женщин<sup>51,52,53,54,55,56,57</sup>. Несмотря на высокий риск ВИЧ-инфекции, существующие традиции и общественное мнение нередко удерживают женщин от принятия мер предосторожности, необходимых для защиты от инфекции. Во многих развивающихся странах недостаточно широко применяются мужские презервативы. Применять защитные средства женщинам мешает желание иметь детей и общественное мнение. Наибольшему риску инфицирования подвергаются молодые девушки в развивающихся странах, многие - в самом начале репродуктивной жизни. Даже после постановки диагноза ВИЧ, большинство женщин не отказываются от своего репродуктивного выбора<sup>58,59</sup>. Пока еще не существует методов, которыми женщины могли бы пользоваться для защиты от заражения ВИЧ, не завися при этом от партнеров-мужчин и не используя, по возможности, женских презервативов<sup>60,61</sup>. Барьерные методы по-прежнему дороги или недоступны для женщин во многих развивающихся странах, где мужчины привыкли сопротивляться применению презервативов, хотя недавнее исследование по маркетингу женских презервативов в некоторых странах южной Африки продемонстрировало, что на них существует определенный спрос.

### **Влияние беременности на естественное развитие ВИЧ-инфекции**

У всех женщин, - инфицированных и не инфицированных, - иммунная функция в период беременности подавляется<sup>5,62,63</sup>. В начальный период беременности понижается иммунитет и происходит снижение уровней комплементов. а в течение всей

беременности значительно ослабляется клеточный иммунитет. Эти изменения, естественные при беременности, приводят к опасениям, что у ВИЧ-инфицированных женщин беременность может ускорить развитие инфекции. Первые отчеты о беременности у ВИЧ-инфицированных как будто подтверждали это<sup>64,65</sup>. Однако катамнестические исследования этих результатов пока не подтвердили. В одном из исследований, проводившихся во Франции в течение 61 месяца, велось наблюдение за состоянием 57 ВИЧ-инфицированных беременных женщин, беременность которых закончилась родами, и 114 женщин, никогда не бывших беременными. Какой-либо разницы в скорости развития заболевания между двумя группами не обнаружено<sup>66</sup>. Исследования в Эдинбурге, где наблюдение за состоянием 145 женщин велось в период с 1985 по 1992 год, не выявили какого-либо влияния беременности на стадии развития ВИЧ-инфекции<sup>67</sup>. Помимо этого, в ходе исследования в Швейцарии проводилось наблюдение 32 ВИЧ-инфицированных беременных женщин, у которых измерялось количество клеток CD4, и сравнивалось с развитием болезни у 416 ВИЧ-инфицированных небеременных женщин. В начале наблюдений пациентки классифицировались по возрасту и количеству клеток CD4. Средний период наблюдения составил 4,8 года для беременных, и 3,6 года для контрольных больных. В целом, между двумя группами не было установлено различий ни по уровню смертности, ни по скорости развития каких-либо характерных для СПИДа клинических признаков, за исключением того, что у беременных ВИЧ-инфицированных женщин бактериальная пневмония развивается значительно чаще, чем у небеременных женщин из контрольной группы<sup>68</sup>.

В нескольких других исследованиях были получены аналогичные результаты<sup>63,69,70,71,72,73</sup>. Исследование американских ученых не обнаружило серьезного влияния беременности на вирусную нагрузку<sup>74</sup>. Судя по всему, беременность оказывает незначительное влияние на развитие инфекции у бессимптомных ВИЧ-положительных или недавно инфицированных женщин, хотя возможно, что на более поздних стадиях ВИЧ-инфекции она может ускорять течение болезни<sup>75,76,77</sup>.

По-видимому, у африканских женщин ВИЧ-инфекция также не прогрессирует более быстрыми темпами в период беременности, несмотря на наличие таких дополнительных факторов, как частые беременности, другие инфекции и плохое питание. Исследования в Африке не подтверждают существования краткосрочного синергетического влияния ВИЧ-инфекции и беременности на иммунную систему. Исследования в Кении обнаружили, что разница в изменении количества клеток CD4+ и CD8 в ходе беременности и их соотношения у ВИЧ-положительных и ВИЧ-отрицательных женщин не является статистически существенной<sup>78</sup>. Исследования в Малави показали, что процентное содержание CD4+ и CD8 на поздних стадиях беременности и в постнатальный период у ВИЧ-сероположительных женщин сохраняется на стабильном уровне, что указывает на отсутствие существенного влияния беременности на иммунный статус<sup>79</sup>.

По мере нарастания эпидемии, СПИД стал распространенной причиной материнской смертности в некоторых африканских странах<sup>80,81</sup>. По-видимому, это объясняется не тем, что беременность ускоряет развитие связанных с ВИЧ состояний, а тем, что увеличивается число женщин, у которых беременность наступает на запущенной стадии заболевания, что ведет к росту числа осложнений, вызванных ВИЧ.

### **Влияние ВИЧ-инфекции на беременность**

По имеющимся данным, в развитых странах ВИЧ-инфекция не оказывает значительного влияния на исход беременности или какие-либо осложнения<sup>77,82,83,84</sup>. Зачастую бывает трудно определить относительный вклад ВИЧ-инфекции, употребления наркотиков и неадекватного дородового ухода в неблагоприятный исход беременности<sup>85,86</sup>. Однако, в ряде исследований, проведенных в Африке, неблагоприятный исход беременности отмечается чаще<sup>87,88,89,90,91</sup>, включая осложнения как на ранних, так и на поздних сроках беременности. ВИЧ может быть прямой причиной или показателем сложного взаимодействия связанных между собой медицинских и социальных условий, оказывающих влияние на беременность. Другие исследования такой взаимосвязи не выявили<sup>84</sup>. В различных исследованиях число осложнений варьируется, и в какой-то мере может отражать размах эпидемии и природу заболеваний, связанных с ВИЧ, в различных сообществах и группах населения.

В нескольких исследованиях осложнения на ранних этапах беременности ассоциировались с ВИЧ-инфекцией<sup>75,77,79,92,93</sup>. Более высокий процент самопроизвольных аборт в Африке связывался с инфекцией ВИЧ-1 и ВИЧ-28. Оказалось, что у ВИЧ-сероположительных женщин в прошлом самопроизвольные аборты происходили в 1,47 раза чаще, а в Уганде этот показатель вырос до 1,81, где женщины оказались сероположительными и на ВИЧ, и на сифилис<sup>94</sup>. Катамнестические исследования в Америке показали трехкратный рост ранних самопроизвольных аборт<sup>92,95</sup>. Более чем в половине случаев у плода имелись признаки ВИЧ-инфекции, в особенности выражающиеся поражением вилочковой железы.

У ВИЧ-инфицированных женщин, по сравнению с неинфицированными, наблюдается более высокий уровень внематочных беременностей, что может быть связано с влиянием других сопутствующих инфекций, передаваемых половым путем. Отмечается, что у ВИЧ-инфицированных женщин чаще встречаются инфекции половых путей, такие как *Neisseria gonorrhoea*, *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans* и *Trichomonas vaginalis*<sup>96,97</sup>. Исследования в Африке показывают, что среди ВИЧ-инфицированных женщин сифилис встречается значительно чаще. В Южной Африке у 33% ВИЧ-инфицированных беременных женщин имелись другие сопутствующие инфекции, включая сифилис, что в три раза выше, чем среди женщин, не инфицированных ВИЧ<sup>96</sup>. Такой высокий процент больных сифилисом может вносить путаницу в исследование причин исхода беременности, если не делать при анализе соответствующей поправки на возможные искажения. Необходимо проводить скрининг на сифилис среди всех ВИЧ-положительных беременных женщин, даже в зонах с незначительной распространенностью<sup>97</sup>.

В период беременности бактериальная пневмония, инфекции мочевых путей и иные инфекции чаще встречаются у ВИЧ-инфицированных женщин<sup>91,98,99</sup>. Помимо этих инфекций и паразитарных инвазий, во время беременности могут встречаться

любые условно-патогенные инфекции, связанные с ВИЧ. В странах развивающегося мира наиболее распространенной условно-патогенной инфекцией, связанной с ВИЧ, является туберкулез, поэтому следует уделять особое внимание его диагностике у беременных ВИЧ-инфицированных женщин. Среди молодых ВИЧ-инфицированных женщин широко распространен Herpes zoster, тогда как у неинфицированных женщин в этой возрастной группе он встречается редко<sup>100</sup>. Имеются также сообщения о случаях заболевания беременных ВИЧ-инфицированных женщин саркомой Капоши<sup>101</sup>.

У ВИЧ-инфицированных женщин чаще могут происходить преждевременные роды, - согласно некоторым отчетам, примерно в два раза чаще, чем у неинфицированных<sup>79,90,102</sup>. Возможно, что для них более часто характерно нарушение плодной оболочки, а отчеты из Кении и Южной Африки свидетельствуют о том, что у ВИЧ-инфицированных женщин отслойка плаценты также происходит чаще<sup>88,103</sup>.

Разница в весе у детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных женщин в развитых странах, незначительна<sup>104,105</sup>. В Эдинбурге исследователи связывают ВИЧ-сероположительность со сниженным весом младенцев, однако этот показатель меньше показателя влияния курения<sup>106</sup>. В некоторых отчетах из развивающихся стран также отмечается низкий вес при рождении<sup>100,107</sup>. Исследования в Найроби показали, что для ВИЧ-инфицированных женщин риск родить ребенка с низким весом возрастает в три раза<sup>103</sup>. Степень риска увеличивается при симптоматической ВИЧ-инфекции. В Замбии вес новорожденных, родившихся у ВИЧ-инфицированных матерей, оказался значительно меньшим, чем у новорожденных неинфицированных матерей. Катмнестическое исследование в Руанде показало, что дети, родившиеся в результате одноплодной беременности у бессимптомных матерей, имели гораздо меньший вес, хотя средняя разница при сравнении этих двух групп составила лишь 120 г<sup>107</sup>. В других исследованиях, проведенных в основном среди бессимптомной группы, особых различий в весе новорожденных обнаружено не было<sup>108</sup>.

Растет число мертворождений, особенно в тех регионах, где эпидемия наблюдается в течение продолжительного времени. У бессимптомных ВИЧ-инфицированных женщин этот показатель несколько ниже, хотя по данным нескольких медицинских центров в Африке, частота мертворождений у ВИЧ-инфицированных матерей вдвое превышает этот показатель среди неинфицированных матерей. Вместе с тем, в некоторых из указанных исследований не проводилась проверка на наличие сифилиса и других факторов, связываемых с мертворождениями. Крупное исследование, проведенное в Найроби, показало существование самостоятельной взаимосвязи между ВИЧ-инфекцией и внутриутробной и интранатальной смертями, после контроля наличия других СПИ<sup>90</sup>.

У ВИЧ-инфицированных женщин также чаще возникают инфекционные осложнения в послеродовом периоде<sup>88,102,109</sup>. В частности, кесарево сечение связывают в некоторых отчетах с повышенной заболеваемостью инфекционными болезнями, особенно у женщин с низким количеством CD4+, а также с повышенной смертностью, как показало одно из исследований в Руанде<sup>109,110</sup>.

### **Передача ВИЧ от матери ребенку**

По имеющимся данным, частота передачи ВИЧ от матери ребенку составляет от 15%-25% в Европе и США, до 25%-40% в Африке и Азии<sup>111,112</sup>. Во многих развитых странах с приходом в повседневную практику антиретровирусной (АРВ) терапии, частота передачи ВИЧ от матери ребенку значительно снизилась<sup>113,114</sup>. После широкого внедрения антиретровирусной терапии в период беременности, в США за период с 1992 по 1995 годы ежегодная частота перинатального инфицирования сократилась, по оценкам, на 27%<sup>18</sup>.

Передача ВИЧ-1 может произойти внутриутробно, во время родов и родоразрешения, или постнатально через грудное вскармливание. Для разработки возможных видов вмешательства, важно знать, в какой период передача наиболее вероятна. Свидетельством внутриутробной передачи (начиная с 8 недель беременности) могут служить: обнаружение ВИЧ-1 и вирусных антигенов (p24) в плодных пробах и плацентарных тканях, выделение вирусов у некоторых инфицированных младенцев при рождении, что предполагает передачу до рождения. Кроме того, факт очень ранней заболеваемости некоторых младенцев, в то время как прогноз в отношении остальных аналогичен прогнозам для взрослых, позволяет предположить, что первые (быстро прогрессирующие) приобрели инфекцию внутриутробно<sup>92,115,116,117</sup>. Свидетельства передачи во время родов можно, во-первых, почерпнуть из данных, полученных при рождении близнецов<sup>118</sup>, из которых следует, что близнец, родившийся первым, подвергается вдвое большему риску заражения, чем второй. Считается, что рождение первого близнеца через естественные родовые пути уменьшает воздействие вируса, содержащегося в шейечно-влагалищных секретах, на второго близнеца, хотя тот же самый феномен наблюдался и в случаях с близнецами, родившимися путем кесарева сечения. Недавние исследования также показали, что способ родоразрешения влияет на передачу ВИЧ от матери ребенку. В ходе некоторых исследований обнаружилось, что кесарево сечение, - проведенное планомерно или по экстренным показаниям, - снижает риск передачи ВИЧ<sup>119</sup>, а продолжительные нарушения плодной оболочки (свыше четырех часов), наоборот, повышают риск передачи<sup>120</sup>. Примерно у половины инфицированных младенцев исследования на наличие вируса сразу после рождения дают отрицательный результат<sup>116</sup>. Это указывает на то, что передача происходит, самое раннее, во время родов и родоразрешения (с момента инфицирования должно пройти несколько дней, чтобы исследование на наличие вируса дало положительный результат). Свидетельством возможности послеродовой передачи служит выделение ВИЧ в бесклеточных и клеточных компонентах материнского молока. Кроме того, считается, что послеродовая передача через грудное вскармливание в целом объясняет различия в частоте передачи ВИЧ в развитых (отказ или непродолжительное грудное вскармливание) и развивающихся странах (продолжительное вскармливание).

Численные значения доли каждого из путей передачи в общем числе пока точно не определены. однако внутритроубное

инфицирование, по-видимому, происходит реже, и значительная часть передач происходит во время родов и на поздних сроках беременности<sup>121,122,123</sup>. Этот вывод основан на отсутствии синдрома дисморфоза, связанного с ВИЧ-1, отсутствии проявлений инфекции ВИЧ-1 при рождении, а также на наблюдениях, что лишь 50% детей, у которых ВИЧ-1 обнаруживается в первую неделю жизни, действительно оказываются инфицированными при более поздних проверках<sup>111,113,122,123,124,125,126</sup>. Было предложено рабочее определение для классификации времени передачи, исходя из периода, в течение которого у младенца обнаруживается ВИЧ. Если вирус обнаружен в течение 48 часов после рождения, считается, что младенец инфицирован внутриутробно; инфицирование во время родов предполагается в случаях, когда в течение первой недели жизни исследования на вирус дают отрицательные результаты, но меняются на положительные в период между 7 и 90 днями<sup>127</sup>. Модель Маркова "время - антигенемия p24", основанная на результатах исследования группы в ходе "Французских совместных исследований", предполагает, что 65% младенцев были инфицированы приблизительно во время родов, а 35% - внутриутробно<sup>128</sup>. Проведенное в США "Исследование передачи ВИЧ от женщин младенцам" (WITS)<sup>129</sup> показало 27-процентную вероятность внутриутробной передачи, тогда как исследователи в Киншасе полагают, что внутриутробно было инфицировано 23% младенцев, 65% - во время родов или вскоре после них, и еще 12% - в поздний послеродовой период<sup>130</sup>.

### Факторы, влияющие на передачу ВИЧ-1 от матери ребенку

На передачу ВИЧ-1 от матери ребенку влияет целый ряд факторов, из которых пока не все полностью получили объяснение. Их можно разделить на вирусные, материнские, акушерские, плодные и младенческие факторы, что и показано в Таблице 1.

Таблица 1  
Факторы, влияющие на передачу ВИЧ-1 от матери ребенку  
131,132,133,134,135,136,137,138,139,140,141

ВИРУСНЫЕ	Вирусная нагрузка Вирусный генотип и фенотип Вирусная устойчивость
МАТЕРИНСКИЕ	Иммунологический статус матери Статус питания матери Клиническое состояние матери Поведенческие факторы Антиретровирусное лечение
АКУШЕРСКИЕ	Продолжительный разрыв плодной оболочки (>4 часов) Способ родоразрешения Кровотечение во время родов Акушерские манипуляции Инвазивный мониторинг плода
ПЛОДНЫЕ	Недоношенность Генетические факторы Многоплодная беременность
МЛАДЕНЧЕСКИЕ	Грудное вскармливание Факторы желудочно-кишечного тракта Недоразвитая иммунная система

### Вирусные факторы

#### Вирусная нагрузка

Вероятность передачи ВИЧ возрастает при наличии у матерей высокого уровня вирусемии. Клинические наблюдения повышенной передачи ВИЧ в таких ситуациях, как поздняя стадия заболевания или период сероконверсии, подтверждаются наличием высокого уровня антигенемии p24<sup>142,143</sup>. С развитием новых методов получения количественных данных о вирусе, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР) ДНК и РНК, была обнаружена связь между вирусной нагрузкой матери и риском передачи вируса от матери ребенку<sup>144,145,146,147,148,149,150,151,152,153</sup>. Свыше половины женщин, вирусная нагрузка у которых на момент родов составляла >50 000 копий РНК/мл, передали вирус<sup>145,154</sup>. Исследования в Нью-Йорке показали, что вирусная нагрузка у женщин, передавших вирус, составляла в среднем 16 000 копий РНК/мл, а у не передавших - 6600 копий РНК/мл<sup>145</sup>. В этом исследовании у женщин с измеримыми вирусными нагрузками вероятность передачи была почти в шесть раз выше, чем у тех, у кого после контрольного подсчета CD4+ вирус не был обнаружен. Исследования во Франции показали, что передаваемость ВИЧ растет с увеличением вирусной нагрузки, и составляет 12% при вирусной нагрузке менее 1000 копий/мл, по сравнению с 29% при нагрузке свыше 10 000 копий/мл<sup>144</sup>. В нескольких исследованиях было установлено пороговое значение вирусной нагрузки, при котором происходит передача, которое показало, что передача может происходить также при низких



вирусных уровнях по причинам, пока не совсем понятным, но которые, вероятно, отражают влияние других факторов на передачу ВИЧ от матери ребенку<sup>145,154,155</sup>.

Еще одним важным решающим фактором риска передачи во время родов и в период грудного вскармливания является локальная вирусная нагрузка в шейечно-влагалищных секретах и грудном молоке<sup>156,157,158</sup>. Большинство исследований обнаруживает существование корреляционной зависимости между уровнем ВИЧ-1 в этих жидкостях, и количеством CD4+ и вирусной нагрузкой в плазме<sup>156,159,160,161</sup>. На передачу вирусов могут оказывать влияние наличие инфекций, передаваемых половым путем и других причин, вызывающих воспалительные заболевания, недостаточность витамина А и локальные иммунные реакции<sup>162</sup>. В исследованиях в Руанде послеродовая передача была связана с наличием ВИЧ-1-инфицированных клеток в грудном молоке<sup>161</sup>.

Считается, что антиретровирусное лечение матери в период беременности обеспечивает частичное снижение передачи ВИЧ благодаря уменьшению вирусной нагрузки, хотя механизм может включать также последующие профилактические меры для ребенка после его рождения, так как применение зидовудина снижает передаваемость на всех уровнях вирусной нагрузки матери<sup>111,146,163</sup>. Комбинированная антиретровирусная терапия может оказаться более эффективной в предупреждении передачи благодаря более значительному снижению вирусной нагрузки, однако результатов каких-либо крупных исследований в этой области пока не получено<sup>164</sup>.

#### *Вирусный генотип и фенотип*

Установлен целый ряд подтипов или ответвлений ВИЧ-1 с различными географическими зонами распространения<sup>165</sup>. Свидетельств влияния подтипов на инфицирование или передачу почти нет, несмотря на то, что некоторые исследования обнаружили в лабораторных условиях повышенную способность подтипа Е инфицировать эпителиальные клетки влагалища и шейки матки<sup>156,166</sup>. Подтип может оказывать влияние на клеточный тропизм вируса, и, в свою очередь, на контагиозность - внутриутробно, через генитальную инфекцию или грудное молоко.

Большинство исследований по материнским и детским вирусным разновидностям продемонстрировали, что штаммы младенца являются очевидным подклассом материнского вируса, при этом оказалось, что передается также основной материнский вариант<sup>149,156,131,167,168,169,170,171</sup>. Различные вирусные фенотипы обнаруживают различный тропизм к тканям. Макрофаг-тропичные не синцитиально-стимулирующие (НСС) вирусные культуры предпочтительнее передаются детям даже в случаях, когда доминирующие материнские штаммы являются синцитиально-стимулирующими (СС)<sup>149,156,131,172,173,174</sup>. В зависимости от вирусного штамма, болезнь ребенка может прогрессировать с разной скоростью. Быстрые/сильные выделенные вирусные культуры связывают с матерями, которые передали ВИЧ своему ребенку, в то время как медленные/слабые выделенные вирусные культуры связывают с матерями, которые не передали ВИЧ своему ребенку<sup>175,176</sup>.

Теоретически, на передачу ВИЧ может влиять повышенное многообразие штаммов у матери. Возможно, что наблюдаемое повышение частоты передачи в этих случаях происходит из-за повторяющегося воздействия различных штаммов вируса в период беременности, происходящего при незащищенных половых актах. Установлено, что устойчивость к зидовудину в период беременности развивается достаточно редко, однако, есть опасения, что возможное развитие устойчивых штаммов ВИЧ-1 у женщин, прошедших монотерапию зидовудином во время беременности, может привести к более высокой передаваемости при последующих беременностях<sup>178,179</sup>. Так как риск появления устойчивости нарастает по мере увеличения продолжительности лечения, а устойчивость к АЗТ возникает обычно через 3-4 месяца лечения, вероятность возникновения устойчивости к зидовудину, применяемому по короткой схеме (1 месяц), намного ниже по сравнению с применением зидовудина по длительной схеме.

#### **Материнские факторы**

##### *Иммунологический статус матери*

Передача ВИЧ от матери ребенку более вероятна при сниженном иммунном статусе матери, который характеризуется низким числом CD4+, низким процентным содержанием CD4+, или высоким соотношением CD4+/CD85,<sup>180</sup>. Это, в свою очередь, может быть признаком более высоких вирусных нагрузок, а не факторов риска как таковых, хотя возможна корреляция между вирусной нагрузкой и иммунной реакцией. В Совместном европейском исследовании (СЕИ) повышенный риск передачи ВИЧ от матери ребенку наблюдался в тех случаях, когда число CD4+ у матери составляло менее 700 на кубический миллиметр<sup>142</sup>. В данном исследовании, передача возрастала почти пропорционально снижению числа CD4+<sup>181</sup>. Подобная связь наблюдалась и в нескольких других исследованиях<sup>181,182,183,184</sup>. В исследовании WITS взаимосвязь между низким процентным содержанием CD4+ и показателем передачи ВИЧ наблюдалась лишь в случаях, когда у женщин отсутствовали устойчиво положительные вирусные культуры. В случаях, когда присутствовала хотя бы одна отрицательная культура и высокий процент клеток CD4+, показатель передачи составил 1-4%<sup>182</sup>.

Противоречивые результаты были получены при изучении роли нейтрализующих антител в профилактике передачи. Несколько исследований показали, что высокие уровни нейтрализующих антител матери связаны с низким показателем передачи ВИЧ, при этом, в других исследованиях такой связи не обнаружено<sup>185,186,187,188</sup>. Возможно, у женщин, передающих вирус внутриутробно, уровни аутологических нейтрализующих антител ниже, чем у не передающих, или чем у женщин, передающих вирус во время родов<sup>131</sup>. Антитело петли V3 оболочки gp120 ВИЧ-1 защитных свойств не обнаружило, как не обнаружили их и антитела клеточной цитотоксичности, опосредованной антителами (КЦОА)<sup>189,190,191</sup>. В одном из отчетов была установлена корреляция между антителами матери в карбоксильной области гликопротеина оболочки gp41 и отсутствием вертикальной передачи<sup>192</sup>. Степень участия Т-клеточного специфического иммунитета в патогенезе передачи ВИЧ от матери ребенку еще

предстоит выяснить.

Мало пока известно о роли антител ВИЧ-1 в слизистых тканях и содержания вирусов в половых путях, которые могут влиять на передачу ВИЧ во время родов<sup>156,160</sup>. Инфицирование через грудное вскармливание связывают с отсутствием в грудном молоке IgM и IgA<sup>193, 194</sup>.

#### *Факторы, связанные с питанием матери*

В исследовании, проводившемся в Малави, с риском передачи сопоставлялись уровни содержания витамина А в сыворотке крови ВИЧ-1-инфицированных матерей. Среднее содержание витамина А у матерей, передавших вирус своим детям, было значительно ниже, чем у не передавших. Для женщин с уровнем витамина А ниже 1,4 моль/л риск передачи повышается в 4,4 раза, и снижается по мере увеличения концентрации витамина А<sup>195</sup>. В одном из исследований, проведенных в США, не было обнаружено какой-либо зависимости между низким уровнем витамина А и передаваемостью<sup>196</sup>, в то время как исследования с другими группами показали наличие корреляции<sup>197</sup>. Механизм воздействия витамина А остается неясным, но есть предположение, что витамин А влияет на целостность влажной слизистой оболочки или плаценты, а также обладает иммуностимулирующим действием<sup>162,198</sup>. Напротив, низкое содержание витамина А может указывать на какую-либо другую недостаточность или поведенческие факторы, оказывающие влияние на передачу. Есть предположение, что определенную роль, возможно, играют другие питательные микроэлементы, в том числе цинк и селен.

#### *Поведенческие факторы*

Увеличение риска передачи ВИЧ от матери ребенку связывают с несколькими поведенческими факторами. К ним относятся табакокурение<sup>199,200</sup> и злоупотребление матери наркотиками<sup>119,201,202</sup>.

Повышение риска передачи от матери ребенку связывают также с незащищенными половыми сношениями во время беременности. У женщин, имевших в период беременности свыше 80 случаев незащищенных половых сношений, уровень передачи достигает 30% в сравнении с 9,1% у женщин, не имевших незащищенных контактов<sup>203</sup>. Подобная взаимосвязь наблюдалась и в двух других исследованиях, проведенных в Африке<sup>204,205</sup>. Возможно, что это результат увеличения концентрации или разнообразия штаммов ВИЧ-1, или следствие воспаления или эрозии шейки матки или влагалища. Ранее была установлена взаимосвязь между усилением хориоамнионита и сексуальной активностью в период беременности<sup>206</sup>, что, возможно, является альтернативным механизмом. Наличие у беременных инфекций, передаваемых половым путем, коррелирует с повышением риска передачи<sup>207</sup>, причем СПИ, как установлено, увеличивают содержание вирусов в шеечно-влагалищных секретах<sup>32</sup>.

#### *Плацентарные факторы*

Плацентарные факторы также имеют отношение к передаче вируса от матери ребенку<sup>116,208,209,210,211</sup>. Имеются данные об инфицировании плаценты ВИЧ-1, а клетки Хопфауэра и, возможно, трофобласты показывают наличие CD4+, проявляя, таким образом, восприимчивость к инфекции<sup>212</sup>. Еще в начале эпидемии была описана связь между ростом передачи ВИЧ и наличием хориоамнионита. Другие плацентарные инфекции и неинфекционные состояния, такие как отслойка плаценты, также играют определенную роль<sup>162,213,214</sup>. Разрывы на поверхности плаценты могут возникать при любом сроке беременности, и могут быть связаны с передачей, однако значимость этих явлений зависит, в свою очередь, от вирусной нагрузки матери<sup>215</sup>. Курение и употребление наркотиков, связываемые с ростом передачи, могут оказывать действие за счет нарушения плаценты<sup>116</sup>. В зонах высокого распространения малярии инфицирование плаценты в период беременности является распространенным явлением. Выявлена взаимосвязь плацентарного заражения *P. falciparum* с низкой выживаемостью младенцев, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей в Малави, что может означать повышенную частоту передачи ВИЧ<sup>216</sup>, а также с более высокой частотой передачи от матерей детям в Кении<sup>217</sup>.

#### **Акушерские факторы**

Так как в большинстве случаев передача инфекции от матери ребенку происходит во время родов и родоразрешения, акушерские факторы являются важным определяющим элементом передачи. Предполагаемый механизм передачи ВИЧ-1 во время родов включает прямой контакт между кожей и слизистыми оболочками младенца и шеечно-влагалищными секретами матери, поглощение вируса из этих секретов, и восходящее инфицирование амниотической жидкости<sup>113,207</sup>. В период беременности может происходить четырехкратное возрастание уровня ВИЧ-1 в шеечно-влагалищных секретах<sup>218</sup>. Более высокий коэффициент инфицирования младенцев, родившихся первыми в двойнях, возможно, объясняется более продолжительным воздействием инфицированных секретов<sup>219</sup>.

Изучалось влияние нескольких акушерских факторов, однако результаты различных исследований не согласуются в определении относительной важности различных акушерских факторов. В исследовании, проводившемся во Франции в перинатальной группе, с риском передачи связывали преждевременные роды, интранатальные кровотечения и акушерские процедуры<sup>207</sup>. В некоторых исследованиях такие факторы, как, например, наложение электродов на головку плода, эпизиотомия, разрывы влагалища и родоразрешение путем операционного вмешательства учитывались, а в других не учитывались<sup>113,120,181,214,220</sup>.

По-видимому, продолжительность родов не имеет такого значения, как продолжительность нарушения плодной оболочки<sup>182,221</sup>. В целом ряде исследований длительное нарушение плодной оболочки связывают с увеличением риска передачи, и считают важным фактором риска<sup>19,207,222</sup>. Исследование американских ученых показало, что нарушение плодной оболочки длительностью свыше четырех часов увеличивает риск инфицирования почти вдвое, вне зависимости от конечного способа

родоразрешения<sup>119</sup>.

В некоторых катамнестических исследованиях, однако не во всех, отмечаются профилактические свойства родоразрешения с помощью кесарева сечения<sup>181,119,223,224,225</sup>. Недавние испытания методом случайной выборки с контрольной группой, проведенные в Европе, подтвердили это наблюдение<sup>226</sup>. Швейцарские исследователи установили, что кесарево сечение, проведенное планоно, вместе с анретровирусным лечением обеспечивает дополнительную защиту<sup>227</sup>. Во Франции у женщин, получавших в период беременности длительный курс антиретровирусного лечения, которым планоно было проведено кесарево сечение, передача ВИЧ от матери ребенку составила менее 1%<sup>228</sup>.

### **Плодные факторы**

В передаче ВИЧ могут участвовать также генетические факторы плода. Пока еще мало известно о роли таких генетических факторов, как стирание CCR-5 дельта<sup>32</sup> и совместимость матери и младенца по общему лейкоцитарному антигену человека (HLA), в определении риска передачи<sup>229,230,231</sup>. С повышением риска передачи связывают конкорданцию (соответствие) HLA матери и младенца<sup>232</sup>.

Несколько исследований показали, что в случаях с недоношенными младенцами передаваемость ВИЧ-1 выше<sup>111,181,220,233</sup>. У женщин с низким числом CD4+ чаще происходят преждевременные роды, что, возможно, повлияло на полученные данные. Многочисленные публикации отмечают, что младенцы, родившиеся первыми в двойнях, характеризуются более высоким уровнем инфицирования, что частично подтверждает роль передачи во время родов<sup>234,235</sup>. Этот эффект более выражен в случаях с двойнями, родившимися путем влагалищного родоразрешения, когда младенцы, родившиеся первыми, инфицируются вдвое чаще, чем вторые, однако наблюдается и в случаях двоен, родившихся с помощью кесарева сечения<sup>219</sup>. К числу других плодных факторов можно отнести одновременное инфицирование другими патогенными микроорганизмами, питание и иммунный статус плода<sup>132</sup>.

### **Младенческие факторы**

В развивающихся странах, где значительная доля передачи ВИЧ от матери ребенку приходится на грудное вскармливание, 30% и более случаев перинатального ВИЧ-инфицирования происходит через материнское молоко. В развитых странах это происходит реже, так как в большинстве случаев ВИЧ-инфицированные матери не прибегают к грудному вскармливанию. Материнское молоко содержит одновременно клеточно-связанные и свободные вирусы, количество которых может зависеть от материнского иммунного подавления и содержания витамина A<sup>159,236</sup>. В молоке присутствуют и другие защитные факторы, включая муцин, ВИЧ-антитела, лактоферрин и ингибитор секреторной лейкоцитарной протеазы (ИСЛП)<sup>111,161,234, 132</sup>.

Мета-анализ исследований передачи через грудное вскармливание показал, что дополнительный риск передачи через грудное вскармливание составляет от 7 до 22%, что эквивалентно удвоению показателя передачи<sup>237</sup>. Иными словами, в группах населения, применяющих грудное вскармливание, от трети до половины случаев передачи от матери ребенку происходит именно во время грудного вскармливания. Исследования в Суэто показали, что передаваемость среди младенцев, вскармливаемых комбинированными детскими смесями, составляет 18%, по сравнению с 42% среди вскармливаемых грудным молоком<sup>238</sup>. Этот показатель становится еще более высоким, когда в период грудного вскармливания у женщины происходит сероконверсия, в случае которой расчетный дополнительный риск составляет около 30%<sup>237,239</sup>. Риск передачи при грудном вскармливании может зависеть и от других факторов, таких как стадия заболевания матери, абсцессы молочной железы, маститы, трещины на сосках, режим грудного вскармливания (т.е. исключительно грудное или смешанное), содержание витамина A у матери и наличие кандидозного стоматита у младенца<sup>111,193</sup>. Исследования в Зимбабве показали, что 31% кормящих матерей, дети которых инфицированы ВИЧ-1, имели активно протекающие заболевания сосков<sup>240</sup>.

В целом ряде исследований была описана поздняя постнатальная передача, произошедшая после шестимесячного возраста<sup>111,220,130,241</sup>. В Абиджане у 12% младенцев, родившихся от матерей, инфицированных ВИЧ-1, ВИЧ-инфекция была диагностирована в возрасте после 6 месяцев, однако возможно, что они были инфицированы ранее<sup>242</sup>.

У новорожденных риск послеродовой передачи может быть связан и с другими факторами. Инфекция может проникнуть через желудочно-кишечный тракт, как результат заглатывания вируса внутриутробно или при рождении<sup>83,132</sup>. Передаче вируса могут способствовать пониженная кислотность у новорожденных, пониженное количество слизи, более низкая активность IgA и истонченная слизистая желудочно-кишечного тракта<sup>111,234,132</sup>. В иммунной системе новорожденного может наблюдаться также недостаточность макрофагов и иммунной реакции Т-клеток<sup>132</sup>, что повышает восприимчивость к инфекции. По меньшей мере, часть эффекта ретровирусных лекарств, применяемых в период беременности, реализуется, по-видимому, благодаря профилактике инфицирования в послеродовой период<sup>113</sup>.

Более подробная информация о передаче ВИЧ-инфекции во время грудного вскармливания содержится в совместной публикации ЮНЭЙДС, ЮНИСЕФ и ВОЗ "Передача ВИЧ при грудном вскармливании" [A review of HIV transmission through breastfeeding (WHO/FHR/NUT/CHD/98.3 /UNAIDS 98.50)/UNICEF/PD/NUT/(J)98.1.]

### **Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку**

По мере расширения знаний о механизмах, лежащих в основе передачи ВИЧ-1 от матери ребенку, все больше внимания

уделяется изучению способов вмешательства с целью предотвращения или снижения риска передачи ВИЧ 111,113,243,244. Успешное применение антиретровирусной терапии и альтернативного вскармливания в развитых странах позволяют предположить, что в конечном счете будет возможно снижение перинатальной передачи до уровня ниже 2%<sup>131</sup>. Предложен и исследуется целый ряд возможных стратегий вмешательства, которые приведены в Таблице 2.

Важной задачей остается предупреждение новых инфекций у женщин репродуктивного возраста<sup>245</sup>. Она включает снижение уязвимости женщины в отношении ВИЧ-1 путем повышения статуса женщины в обществе, распространение информации о ВИЧ/СПИДе и их профилактика, популяризацию безопасного секса, в том числе использование барьерного метода, а также адекватное лечение инфекций, передаваемых половым путем<sup>246,247</sup>. ВИЧ-инфицированные женщины должны иметь доступ к соответствующим средствам контрацепции и к информации, которая могла бы им помочь сделать выбор в отношении своей будущей фертильности. Доступность услуг по прерыванию беременности также могла бы снизить количество случаев детского СПИДа, однако прерывание следует рассматривать, как выбор отдельной женщины, а не как акцию общественного здравоохранения, направленную на предупреждение передачи инфекции.

Большинство ВИЧ-инфицированных женщин принимают решение сохранить беременность, даже если им предлагают прерывание<sup>248,249</sup>.

## Таблица 2

Возможные стратегии, - известные и изучаемые, - для предотвращения передачи ВИЧ от матери ребенку

### ПРЕРЫВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

#### ИЗМЕНЕНИЕ ПОВЕДЕНИЯ

Сокращение количества незащищенных половых актов в период беременности

Сокращение числа сексуальных партнеров в период беременности

Изменение образа жизни, включая воздержание от приема наркотиков и курения в период беременности

#### ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВО

Антиретровирусная терапия: только зидовудин или в сочетании с другими лекарствами, по длинной или короткой схеме

Витамин А и другие микроэлементы

Иммунотерапия

Лечение СПИ

#### АКУШЕРСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Неприменение инвазивных тестов

Промывание родового канала

Родоразрешение путем кесарева сечения

#### ИЗМЕНЕНИЕ ПРАКТИКИ ВСКАРМЛИВАНИЯ

Отказ от грудного вскармливания

Ранний отказ от грудного вскармливания

Тепловая обработка сцеженного грудного молока

## Таблица 3

Некоторые исследовательские проекты по предупреждению передачи ВИЧ от матери ребенку, осуществляемые в настоящее время (1998)

СТРАТЕГИЯ	ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ ПРОЕКТЫ
А: АНТИРЕТРОВИРУСНАЯ ТЕРАПИЯ	Фаза III: 1. ИПП (PETA): ЗДВ и ЗТС 2. Только ЗДВ по короткой схеме для кормящих матерей 3. Невирапин (HIVNET 012 и ГКИДС 316) Фаза I/II: Исследуемые лекарства включают: ddi, d4T, Невирапин, Мелфинавир, Ритонавир, Индинавир, Саквинавир, РМРА, МКС-442
Б: АКТИВНАЯ ИММУНИЗАЦИЯ	1. Вакцинация беременных женщин рекомбинантом Gr 120 (ГКИДС 235). 2. Рекомбинант Gr 120 для новорожденных; фаза I/II (ГКИДС 230). 3. Вакцина оспы канареек для новорожденных (ГКИДС 327).
В: ПАССИВНАЯ ИММУНИЗАЦИЯ	1. ВИЧИГ (Уганда) 2. Антитело Катингера; фаза I
Г: ПИТАТЕЛЬНЫЕ	1. Витамин А (Малави: 10 000 международных единиц (м.е.))

МИКРОЭЛЕМЕНТЫ	2. Витамин А (ЮАР: 5 000 м.е. + 30 мг б-каротина) 3. 13 витамин А: 10 000 м.е. и 12 других витаминов и минеральных добавок (Зимбабве) 4. Витамин А и б-каротин в соответствии с факторным планом (Танзания) 5. Витамин А (Звитамбо) (Зимбабве) постнатально и детям
Д: ПРОМЫВАНИЕ ВЛАГАЛИЩА	Хлоргексидин (Кения)
Е: КОРМЛЕНИЕ МЛАДЕНЦА	Рандомизированные испытания: сравнение грудного вскармливания и вскармливания комбинированными питательными смесями (Кения)

Единственными методами вмешательства, эффективность которых в отношении снижения передаваемости ВИЧ от матери ребенку подтверждена к настоящему времени, являются зидовудин (длительный курс в течение всей беременности, родов и в течение первых шести недель жизни младенца, либо прием по короткой схеме), кесарево сечение и отказ от грудного вскармливания<sup>250,251,226</sup>. Продолжается изучение целого ряда других методов, в которых основное внимание уделяется активному вмешательству в период родов и родоразрешения, когда, как полагают, происходит передача. В числе исследований, которые завершены и находятся на стадии анализа, можно отметить изучение свойств витамина А в Малави, изучение вскармливания комбинированными питательными смесями, проведенное методом случайной выборки в Найроби, а также исследование влияния добровольно выбранного грудного вскармливания на передаваемость, проведенное в Соуэто. Продолжается ряд других исследований, как, например, изучение эффективности назначения витамина А (ЮАР, Танзания и Зимбабве), промывания влагалища (Кения) и ретровирусного лечения по короткой схеме. Послеродовые методы вмешательства, кроме вскармливания комбинированными питательными смесями, пока не изучались. Все испытания указаны в Таблице 3.

#### Возможные методы вмешательства для снижения передачи ВИЧ от матери ребенку

Идеальным для снижения показателя передачи ВИЧ от матери ребенку мог бы стать метод вмешательства, широко применимый в условиях ограниченных ресурсов<sup>252</sup>. Промывание влагалища и назначение витамина А не требуют выявления ВИЧ-положительных женщин, но могут быть назначены всем беременным женщинам. Минимальные требования по применению других методов вмешательства службами здравоохранения включают:

- доступность и применение соответствующих антенатальных, интранатальных и постнатальных услуг охраны здоровья, предоставляемых квалифицированными медицинскими работниками;
- качественные консультационные услуги до и после тестов;
- экономическая доступность надежного тестирования на ВИЧ;
- соответствующие лабораторные возможности для мониторинга крови в период лечения по продолжительной схеме;
- родильные отделения, обеспеченные дезинфицирующими средствами, перчатками и стерильными иглами;
- понимание со стороны ВИЧ-инфицированных женщин, и согласие на применение методов вмешательства;
- схемы лечения, приемлемые в плане материально-технического обеспечения, а также по срокам применения и способам применения, хранения и распределения лекарственных средств;
- схема лечения, экономически приемлемая для здравоохранения.

Широкое внедрение стратегий по предупреждению передачи ВИЧ от матери ребенку ставит перед существующими антенатальными и акушерскими службами целый ряд задач. Потребность в таких стратегиях наиболее велика там, где ресурсы наименее доступны. Применение методов вмешательства по предупреждению передачи ВИЧ от матери ребенку не должно ложиться еще большим бременем на действующие службы. Во многих регионах не обеспечен достаточный охват антенатальными услугами, они недоступны и не применяются, а их качество может оказаться недостаточным для внедрения описываемых методов вмешательства. В ближайшие годы эти службы необходимо будет усилить, чтобы обеспечить эффективное применение стратегии по предупреждению передачи ВИЧ от матери ребенку.

Кроме того, если с целью снижения риска передачи вируса от матери ребенку в клиническую практику вводятся новые методы вмешательства, необходимо осуществлять мониторинг их действия вне контекста испытаний, проводимых методом случайной выборки с контрольной группой. Важным моментом в определении общей применимости результатов клинических испытаний в практических условиях, является тщательное последующее врачебное наблюдение матерей и младенцев, принимавших участие в таких программах.

Подходы к лечению ВИЧ-инфекции и СПИДа быстро меняются. Появляются новые лекарства и быстро входят в клиническую практику без достаточно скрупулезного изучения их действия. В отношении беременных больных ситуация несколько иная. В 1999 году, только за один месяц было опубликовано четыре обстоятельных отчета об испытаниях методов профилактического вмешательства, проводившихся методом случайной выборки, направленных на снижение риска передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. Еще большее число испытаний не завершено и можно ожидать, что отчеты по ним появятся в ближайшие два года. Поэтому, в следующем разделе представлены сведения на конец мая 1999 года. Новые отчеты об испытаниях методом случайной выборки, по мере их публикации, будут включаться в продолжающийся систематический обзор и мета-анализ методов

вмешательства, направленных на снижение риска передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку, публикуемых в Библиотеке Кохрана (Cochrane)254.

## **Антиретровирусная терапия**

### **Длительный курс лечения зидовудином**

Значительным достижением в изучении методов предупреждения передачи ВИЧ-1 от матери ребенку стало испытание зидовудина (ЗДВ) ГКИДС076 в группе женщин у которых отсутствовали симптомы, проведенное Группой клинических испытаний по детскому СПИДу (ГКИДС)255. Зидовудин, применявшийся перорально с 14 недели беременности, внутривенно во время родов и в течение первых шести недель жизни новорожденных в группе населения, не практикующей грудное вскармливание, показал значительное снижение показателя передачи ВИЧ-1 от матери ребенку. Этот метод стал стандартом во время медицинского ухода в период беременности во многих развитых странах и обеспечил соответствующее снижение зарегистрированной частоты передачи111,113.

В испытаниях методом случайной выборки с контрольным применением плацебо, проведенных во Франции и США в группе населения, не практикующей грудное вскармливание, лечение с применением ЗДВ (5 раз в день по 100 мг) или плацебо начинали в период между 14 и 34 неделями беременности (в среднем 26 недель). Женщины получали также ЗДВ или плацебо внутривенно во время родов, а младенцы в течение 6 недель перорально получали ЗДВ (2 мг/кг 4 раза в день) или плацебо. У всех женщин число CD4+ было >200 на кубический мм, симптомы отсутствовали, и никто из них ранее не принимал ЗДВ. Первый промежуточный анализ 356 пар "мать-младенец" продемонстрировал уровень передачи от матери ребенку 25,5% в группе плацебо, и 8,3% в группе ЗДВ. Лечение ЗДВ дало снижение риска передачи на 67,5%. И беременные женщины, и новорожденные хорошо переносят лекарство, как свидетельствуют результаты непродолжительного наблюдения.

По-видимому, эффект ЗДВ в снижении передачи ВИЧ достигается отчасти благодаря уменьшению вирусной нагрузки матери, хотя в исследованиях ГКИДС076 передачи происходили при самом широком диапазоне вирусных нагрузок163,256. Выдвигается также гипотеза о том, что проникновение ЗДВ в плаценту обеспечивает дополнительный уровень защиты для младенца в виде последующей профилактики по окончании прямого воздействия вируса111.

Еще одним доказательством такой защиты служат результаты ретроспективного исследования в штате Нью-Йорк, в ходе которого изучалось действие зидовудина, принимаемого по сокращенной схеме. У женщин, принимавших ЗДВ с антенатального периода, показатель передачи составил 6,1%. В случаях, когда лечение начиналось интранатально, показатель передачи составлял 10%, если лечение начиналось в течение 48 часов после родов, то 9,3%, а в случаях начала лечения на 3 сутки и позднее, передаваемость достигала 18,4%257,258.

Чтобы убедиться в отсутствии каких-либо неожиданных отдаленных последствий, было проведено катamnестическое исследование детей, родившихся от неинфицированных матерей, участвовавших в испытании ГКИДС076259. В отчете об этом исследовании содержится информация о 122 неинфицированных детях в группе, принимавшей зидовудин, и 112 неинфицированных детях из группы, принимавшей плацебо. Средний возраст детей на период последнего катamnестического исследования составил 4,2 года, в диапазоне от 3,2 до 5,6 лет. При оценке по шкале Бейли, никакого отличия в умственном, двигательном и поведенческом развитии обнаружено не было, как и отличий в иммунной, сердечной и офтальмологической функциях. Кроме того, в группе не было выявлено поздних летальных исходов или злокачественных отклонений.

В Европе, США, и некоторых других странах, включая Бразилию и Таиланд, применение зидовудина по длительной схеме в период беременности рекомендуется в качестве медицинского стандарта260,261,262,263,264. Во Франции и США внедрение такой политики привело к резкому сокращению зарегистрированных случаев передачи18,265,70. Во Франции отмечено сокращение передаваемости на две трети (с 14% до 5%)265. В Лос-Анджелесе уровень передачи снизился с 30% до 10%, в Северной Каролине - с 21% до 8,5%131,266. Однако успех этого метода зависит от доступности данного лечения для инфицированных женщин. В районах, где антенатальное наблюдение находится на низком уровне, и, таким образом, доступ к консультациям, тестам и медикаментам ограничен, эффективность метода ниже. Это наглядно показал пример Бронкса (Нью-Йорк), где в дородовой период было выявлено лишь 40% от общего числа ВИЧ-инфицированных женщин, из них лечение зидовудином получили менее половины267.

Для большинства женщин в странах развивающегося мира, где уровень передачи ВИЧ от матери ребенку наиболее высок, прямое применение ЗДВ по такой схеме оказывается невозможным из-за высокой стоимости этого метода (в США расходы на курс лечения одной пары "мать-ребенок" составляют свыше 1000 долларов), а также дополнительных расходов на осуществление мониторинга параметров крови, реакций на лекарственные препараты, и внутривенные вливания во время родов и в первые шесть недель жизни новорожденного. Кроме того, применение этого метода следует начинать на ранних этапах беременности, в то время как большинство женщин из малообеспеченных слоев обращаются за услугами по антенатальному наблюдению на поздних стадиях. Отсутствие доступа этих групп к консультациям и тестам ограничивает применение антиретровирусных средств в период беременности. В развивающихся странах у женщин чаще встречается анемия, которая может обостряться в результате антиретровирусного лечения, и картина их заболевания может отличаться от той, что складывается в развитых странах.

Испытание ГКИДС076 проводилось в группе населения, не практикующей грудное вскармливание, поэтому эффективность этого метода среди женщин, применяющих грудное вскармливание, нуждается в проверке. так как любое снижение передачи ВИЧ до

или во время родов может быть сведено к нулю из-за увеличения передачи ВИЧ через грудное молоко<sup>264,268</sup>. Приемлемость таких методов вмешательства в развивающихся странах требует дальнейшего исследования<sup>111,252,269,270</sup>.

Есть сообщения о штаммах вируса, развивших устойчивость к ЗДВ после лечения с целью предотвращения передачи ВИЧ от матери ребенку<sup>178,179,271</sup>. Несмотря на то, что такая устойчивость встречается, по-видимому, редко, возникают опасения в отношении применения зидовудиновой монотерапии во время последующей беременности<sup>179,271</sup>.

По результатам испытания ГКДС076 и данным регистрации по беременным, принимавшим ЗДВ, тератогенного или краткосрочного неблагоприятного воздействия зидовудина на плод или новорожденного обнаружено не было. Кроме того, катанестические исследования неинфицированных детей в возрастной группе до четырех лет, подвергавшихся воздействию зидовудина внутриутробно, также не выявили какого-либо среднесрочного неблагоприятного влияния<sup>259</sup>. Тем не менее, для выяснения возможности появления редких, но серьезных побочных эффектов, необходимо катанестическое исследование, охватывающее более длительный период, с обследованием более крупных детских групп<sup>131,272,273</sup>. Следует также отметить, что новые данные об исследовании токсичности ЗДВ на мышах, вновь возродили опасения в отношении долгосрочных последствий воздействия данного препарата. Согласительная комиссия, созданная по решению национальных институтов охраны здоровья в начале 1997 года и рассмотревшая эти результаты, пришла к выводу, что этих доказательств недостаточно для внесения поправок в рекомендации по применению ЗДВ в период беременности. Необходим длительный мониторинг детей, подвергавшихся воздействию ЗДВ в период беременности их матерей, для выявления возможных долгосрочных последствий токсичного воздействия этого препарата.

Предполагается, что в случае успешного преодоления проблем внедрения, применение ЗДВ могло бы стать рентабельным методом вмешательства, как в развитых, так и в развивающихся странах<sup>276,277,278,279</sup>. Возможной альтернативой может стать применение более коротких схем или других антиретровирусных препаратов.

### **Применение зидовудина короткой схеме**

При недостатке ресурсов, более приемлемым для профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку может оказаться применение препарата по короткой схеме. Результаты исследований, проведенных в некоторых развитых странах, позволяют сделать заключение, что пероральный прием ЗДВ в антенатальный период по короткой схеме может оказаться таким же эффективным, как и длительная схема приема ЗДВ<sup>280,281</sup>. На сегодняшний день опубликовано три отчета об испытании методом случайной выборки применения коротких схем в условиях ограниченности ресурсов.

В Таиланде испытание зидовудина по короткой схеме дало значительный эффект в предупреждении передачи ВИЧ от матери ребенку<sup>251</sup>.

В Бангкоке проведено исследование методом случайной выборки с использованием контрольной группы плацебо по применению АЗТ в перинатальном периоде с целью оценки безопасности и эффективности короткого курса назначения зидовудина (ЗДВ), принимаемого перорально на поздних сроках беременности и при родах с целью снижения риска перинатальной передачи ВИЧ. Зидовудин назначали перорально по 300 мг два раза в день после 36 недель беременности и до начала родов, а затем во время родов - по 300 мг каждые три часа. Поскольку всем женщинам было рекомендовано воздержаться от грудного вскармливания, и выдано искусственное детское питание, важно помнить, что результаты данного метода относятся исключительно к младенцам, вскормленным искусственным питанием<sup>251</sup>.

В группе, получавшей ЗДВ, показатель передачи составил 9,4% (от 5,2% до 13,5% при доверительном интервале 95%), в плацебо-группе - 18,9% (от 13,2% до 24,2% при доверительном интервале 95%), что свидетельствует о 50-процентном снижении риска передачи ВИЧ (от 15,4% до 70,6% при доверительном интервале 95%).

Еще одно испытание ЗДВ по короткой схеме с участием свыше 350 женщин было проведено в Буркина-Фасо и Кот д'Ивуар, в котором сравнивались результаты по плацебо и зидовудину, принимавшемуся перорально, начиная с периода между 36 и 38 неделями беременности по 300 мг дважды в день, с последующей разовой ударной дозой 600 мг в начале родовой деятельности и продолжением приема зидовудина перорально дважды в день по 300 мг в течение семи дней после родов<sup>282</sup>. Свыше 85% младенцев в этом испытании вскармливали грудью более трех месяцев. К шестимесячному возрасту, передача ВИЧ была диагностирована у 33 детей из зидовудиновой группы, в которой было 180 матерей, и у 52 детей из группы плацебо, в которой насчитывалось 175 матерей. Таким образом, эффективность зидовудина была оценена в 38% (от 5% до 60% при доверительном интервале 95%). Каких-либо свидетельств того, что кто-либо из группы, получавшей зидовудин, приобрел ВИЧ в течение 180 дней грудного вскармливания, отмечено не было. Данные по детям старше шести месяцев (и вскармливавшихся грудным молоком дольше этого периода) пока отсутствуют.

При проведении другого испытания в Кот д'Ивуар, группа из 260 женщин, разделенная методом случайной выборки, принимала зидовудин по 300 мг перорально дважды в день, начиная с 36 недели беременности до начала родов, или плацебо по той же схеме<sup>283</sup>. После начала родов и до родоразрешения участницы испытаний принимали зидовудин, как и плацебо, каждые три часа. В данной группе свыше 95% женщин применяли грудное вскармливание, при этом, по прошествии трех месяцев 19 младенцев из 115 в зидовудиновой группе оказались ВИЧ-инфицированными, тогда как в плацебо-группе число инфицированных составило 30 из 115. Таким образом, относительный риск передачи составляет 0,63 (от 0,38 до 1,06 при доверительном интервале 95%). Риск передачи ВИЧ в 3-х месячном возрасте был примерно таким же, как и в четырехнедельном, что позволяет предположить, что грудное вскармливание не стало причиной значительного сокращения разницы в риске инфицирования между

двумя группами.

Эти результаты показывают, что, по-видимому, пероральный прием зидовудина по короткой схеме безопасно и эффективно снижает риск передачи ВИЧ от матери ребенку. При этом для многих развивающихся стран важно, что применение грудного вскармливания или отказ от него не оказывают значительного влияния на эффективность лечения. В настоящее время в Африке и на Гаити проводятся другие испытания по применению только зидовудина по сокращенному курсу (см. Таблицу 3).

В связи с результатами исследования, проведенного в Таиланде<sup>284</sup>, и после соответствующих переговоров с ЮНЭЙДС производители зидовудина объявили о снижении его стоимости для развивающихся стран. Такое решение будет способствовать внедрению в практику этой стратегии. Всемирная организация здравоохранения разработала руководство по применению антиретровирусных препаратов в развивающихся странах<sup>285</sup>.

#### **Комбинированная терапия и другие антиретровирусные лекарства**

Координируемые ЮНЭЙДС испытания ИПП (PETA) с комбинированным применением ЗДВ и ЗТС (ламивудин), проводились в пяти районах тех стран, где население практикует преимущественно грудное вскармливание, - в ЮАР, Танзании и Уганде. В настоящее время долгосрочное катамнестическое исследование детей продолжается, но уже опубликованы промежуточные результаты по ранней эффективности этой терапии в группе детей в возрасте до шести недель. В ходе этого испытания эффективность трех различных лекарственных схем сравнивалась с плацебо. Группа А получала зидовудин и ЗТС с 36-недельного срока беременности, во время родов, и в течение одной недели для матери и новорожденного в послеродовой период. Группа В получала зидовудин и ЗТС с начала родов и в течение одной недели для матери и новорожденного в послеродовой период. Группа С получала зидовудин и ЗТС только во время родов. Всего к испытаниям было привлечено свыше 1790 женщин. К шестинедельному возрасту младенца, риск передачи составлял 8,6% в группе А, 10,8% в группе В, 17,7% в группе С и 17,2% в группе, получавшей плацебо. В настоящее время исследования продолжают, и большинство женщин продолжают грудное вскармливание<sup>254</sup>.

В недавнем исследовании французских специалистов, результаты которого опубликованы пока только в реферативной форме, применение ЗТС (ламивудина) начинали на 33 неделе беременности в дополнение к стандартной зидовудиновой схеме ГКИДС076286. В течение первых шести недель жизни младенцы получали оба препарата. Результаты применения данной комбинированной схемы в группе из 200 женщин сравнивались с группой из 899 женщин, которые получали только зидовудин. В группе, получавшей комбинированное лечение, уровень передачи ВИЧ составил 2,6% в сравнении с 6,5% в зидовудиновой группе. В этом исследовании случайная выборка не применялась, поэтому возможно, что снижение риска передачи объясняется другими факторами. В ходе данного эксперимента было зарегистрировано 2 случая смерти неинфицированных младенцев, принимавших ЗДВ+ЗТС и умерших из-за неврологических нарушений в результате хромосомной миопатии. Две неонатальные смерти на 200 женщин - случай редкий, позволяющий предположить, что ответственность за них лежит на ЗТС или комбинации препаратов.

Еще одним возможным методом профилактики перинатальной передачи является применение ингибитора нуклеозидной обратной транскриптазы (НИОТ). Невирапин представляет собой НИОТ с сильным антиретровирусным действием и благоприятными характеристиками безопасности, однако, длительность его действия ограничивается быстро развивающейся устойчивостью вируса к этому средству. Особый интерес представляет тот факт, что препарат обеспечивает высокий уровень циркуляции на длительный период, что дает возможность применять его одной дозой во время родов. В ЮАР и Уганде начаты исследования его эффективности.

Все большее применение получает комбинированная антиретровирусная терапия, которая обеспечивает более значительное снижение вирусной нагрузки. В недавних рекомендациях по лекарственной терапии ВИЧ отмечается желательность применения не менее двух средств с возможным добавлением ингибитора протеазы<sup>287,288,289</sup>, хотя быстрое развитие методов лечения ВИЧ-инфекции означает и частое изменение рекомендаций. У пациентов, получающих лечение такого уровня, вирусные нагрузки могут не обнаруживаться. На сегодняшний день опыт применения большинства из этих лекарственных средств в период беременности невелик, а долгосрочное действие многих наиболее новых антиретровирусных (АРВ) препаратов на новорожденных, изучено пока не полностью. В Таблице 4 приводится перечень существующих антиретровирусных средств по классификации Управления по пищевым продуктам и лекарствам США (ФДА), хотя данные о долгосрочных испытаниях на токсичность на животных, а также сведения об опыте лечения беременных женщин еще предстоит получить. По невирапину, ставудину, диданозину, ламивудину, МКС-442 и ингибиторам протеазы первая фаза испытаний завершена или продолжается. Испытания на обезьянах показали, что ДМП-266 (Efavirenz, Sustiva) вызывает врожденные дефекты, - от средних до серьезных, и, по всей вероятности, непригоден для применения на ранних сроках беременности.

При условии благоприятных характеристик безопасности, применение комбинированных методов снижения передачи вируса от матери ребенку может оказаться более эффективным за счет большего снижения вирусной нагрузки, а также наиболее приемлемым курсом для тех стран, где это возможно. Вместе с тем, вопросы стоимости и наличия ограничивают доступность этих препаратов, кроме того, необходимо учитывать такие вопросы, как развитие устойчивости к вирусу, а также целесообразность продолжения терапии после беременности<sup>179</sup>.

#### **Таблица 4**

Антиретровирусные препараты для применения в период беременности по классификации ФДА<sup>290,291</sup>



ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО	КАТЕГОРИЯ ФДА
<b>ИНГИБИТОРЫ НУКЛЕОЗИДНОЙ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ</b>	
Зидовудин (ЗДВ, АЗТ)	C
Зальцитабин (Zalcitabine) (ddC)	C
Диданозин (Didanosine) (ddI)	B
Ставудин (Stavudine) (d4T)	C
Ламивудин (ЗТС)	C
<b>ИНГИБИТОРЫ НЕНУКЛЕОЗИДНОЙ ОБРАТНОЙ ТРАНСКРИПТАЗЫ</b>	
Невирапин (Nevirapine)	C
Делавирден (Delavirdene)	C
<b>ИНГИБИТОРЫ ПРОТЕАЗЫ</b>	
Индинавир (Indinavir)	C
Ритонавир (Ritonavir)	B
Саквинавир (Saquinavir)	B
Нелфинавир (Nelfinavir)	B

#### Классификация:

A: Соответствующие исследования беременных женщин, с хорошо организованными контрольными испытаниями, не выявили какого-либо риска для плода в течение первых трех месяцев беременности (отсутствуют свидетельства риска в течение последующих триместров).

B: Испытания на животных по изучению репродуктивных аспектов вопроса, какого-либо риска для плода не выявили, однако исследования на беременных женщинах с участием контрольных групп не проводились.

C: Безопасность для беременных женщин еще не изучена, испытания на животных дали либо положительный результат в плане риска для плода, либо не проводились, поэтому препарат применять не следует до тех пор, пока не установлено, что его потенциальные преимущества превосходят потенциальный риск для плода.

D: Имеются доказательства риска для человеческого плода, основанные на данных о побочных реакциях, почерпнутых из исследовательских или маркетинговых данных, однако потенциальные преимущества от применения препарата беременными женщинами могут оказаться приемлемыми, несмотря на потенциальный риск.

X: Испытания на животных или отчеты о побочных реакциях указывают на то, что риск, связанный с применением препарата беременными женщинами явно перевешивает любые возможные достоинства.

#### Иммунотерапия

В качестве альтернативных путей профилактики передачи вируса от матери ребенку предлагаются пассивная иммунизация с помощью гипериммунного ВИЧ-иммуноглобулина (ВИЧИГ), а также активная иммунизация ВИЧ-вакцинами 111,113,292.

Проведены исследования пассивной иммунизации с помощью внутривенного введения ВИЧ - иммуноглобулина. Испытания (ACTG185) по применению ВИЧИГ в группе женщин, получавших ЗДВ, были прекращены после того, как промежуточный анализ показал низкий уровень передачи как в основной, так и в контрольной группах. Риск передачи по группе ВИЧИГ составил 4,1% (от 1,5% до 6,7% при доверительном интервале 95%), а по ВВИГ- 6,0% (от 2,8% до 9,1% при доверительном интервале 95%). Потребовались бы очень масштабные исследования, чтобы показать какое-либо значительное снижение уровня передачи благодаря применению ВИЧИГ. Еще одно исследование проводится в Уганде с пациентами, ранее не принимавшими ЗДВ. Сохраняется озабоченность в связи со стоимостью и донорскими источниками для оплаты этих препаратов, доступностью стандартизированных препаратов и оптимальным временем их доставки.

Возможно, что активная иммунизация могла бы стимулировать иммунитет матери и плода за счет пассивной передачи антител 111,294. Эффективных вакцин пока не найдено, однако несколько испытаний продолжаются в настоящее время в фазе I и II 113.

## Методы вмешательства, связанные с питанием

После появления заключения о том, что женщины с низким уровнем витамина А в сыворотке крови чаще передают ВИЧ своим детям<sup>195</sup>, восполнение витамина А стали предлагать в качестве профилактического лечения. В настоящее время по витамину А проводится несколько испытаний методом случайной выборки с участием контрольных групп (Таблица 3). К числу потенциальных преимуществ восполнения питательных микроэлементов относятся низкая стоимость, возможные другие преимущества для питания и здоровья матери, а также тот факт, что такого рода вмешательство не требует тестирования на ВИЧ. Нехватку витамина А связывают также с увеличением вирусных нагрузок в материнском молоке, а любое их снижение, вслед за восполнением витамина, также благоприятно скажется на кормящих матерях<sup>159</sup>. Есть также предположение, что возможными профилактическими средствами являются некоторые другие питательные микроэлементы, такие как цинк и селен.

В Танзании испытание методом случайной выборки с участием контрольной группы показало, что восполнение поливитаминов у ВИЧ-инфицированных беременных женщин снизило риск рождения детей с низкой массой тела на 44%, риск чрезвычайно преждевременных родов (при сроке беременности менее 34 недель) на 39%, и риск рождения младенцев, размер которых отстает от срока - на 43%. Восполнение витамина А не оказало какого-либо влияния на эти показатели. Восполнение поливитаминов, за исключением витамина А, привело к значительному росту числа CD4+, CD8 и CD3. Влияние восполнения поливитаминов на передачу вируса от матери ребенку исследователям еще предстоит выяснить<sup>295</sup>. Предварительные результаты других исследований с восполнением только витамина А подтверждают его незначительный эффект на передачу ВИЧ-инфекции.

## Способ родоразрешения

В ряде исследований, однако, не во всех, родоразрешение путем кесарева сечения связывалось со снижением показателя передачи ВИЧ<sup>119, 181, 207, 223, 296</sup>. В некоторых медицинских центрах родоразрешение путем кесарева сечения стало обычным способом для ВИЧ-положительных женщин, несмотря на отсутствие пока убедительных доказательств его эффективности. В 1995 году в Великобритании родоразрешение 44% ВИЧ-положительных матерей произошло путем кесарева сечения<sup>262</sup>.

В 1994 году мета-анализ катанестических исследований показал небольшое снижение передачи благодаря применению кесарева сечения<sup>224</sup>. Более поздний мета-анализ охватывает катанестические исследования - пять в Европе и десять в Северной Америке - с участием свыше 8 500 пар "мать-ребенок". Плановое кесарево сечение по выбору пациентки снизило риск передачи ВИЧ от матери ребенку более, чем на 50%, с учетом поправок на антиретровирусную терапию, массу тела при рождении и стадию заболевания матери<sup>297</sup>.

Исследование, проведенное во Франции, показало, что у женщин, прошедших продолжительный курс антиретровирусной терапии и выбравших родоразрешение путем планового кесарева сечения, уровень передачи ВИЧ составил 0,8% по сравнению с 6,6% у выбравших роды через естественные родовые пути<sup>228</sup>. В отчете об исследовании, проведенном в Швейцарии, сообщается, что ни одна из 45 женщин, получивших продолжительный курс ЗДВ и выбравших родоразрешение путем планового кесарева сечения, не передала вирус своему ребенку<sup>227</sup>.

В Европе, методом случайной выборки с участием контрольной группы, проведено исследование способов родоразрешения<sup>226</sup>. Исследование охватило свыше 400 женщин, части из которых предполагалось провести плановое кесарево сечение, а части предполагалось провести роды через естественные родовые пути. Трое из 170 младенцев (1,8%), родившихся в группе путем кесарева сечения, были инфицированы ВИЧ, в сравнении с 21 инфицированным из 200 (10,5%), родившихся через естественные родовые пути. Вероятность успешного исхода в результате лечения составила 0,2 (от 0,1 до 0,6 при доверительном интервале 95%).

Две трети женщин, принимавших участие в испытании, получали в период беременности зидовудин. В этой подгруппе инфицированными оказались 0,8% младенцев, родившихся путем кесарева сечения, в сравнении с 4,3% инфицированных младенцев, родившихся через естественные родовые пути. Вероятность успешного исхода составила 0,2 (от 0 до 0,7 при доверительном интервале 95%). У женщин, которые в период беременности не получали зидовудин, вероятность успешного исхода также составила 0,2, что позволяет предположить сохранение защитного действия кесарева сечения вне зависимости от того, получала женщина в период беременности зидовудин, или нет.

Кроме того, каких-либо серьезных осложнений ни в одной из групп отмечено не было. У женщин, которым было проведено кесарево сечение, послеродовой сепсис встречался чаще, при том, что в целом его распространенность была низкой.

При применении кесарева сечения как способа родоразрешения ВИЧ-инфицированной женщины необходимо учитывать дополнительную вероятность риска материнской заболеваемости и смертности<sup>109, 110, 298</sup>, обеспеченность безопасными операционными условиями, дополнительную ответственность для медицинских служб, а также доступность для женщин служб матери и ребенка в случае последующих беременностей.

## Санация влагалища

Применение антисептиков или противовирусных средств для санации родового пути во время родов и родоразрешения является одним из способов возможного снижения интранатальной передачи ВИЧ-1. В исследованиях, проводившихся в Скандинавии.

было продемонстрировано применение хлоргексидинового лаважа с целью уменьшения уровня передачи стрептококков группы В299. Эта концепция привлекательна с точки зрения профилактики ВИЧ-инфекции, так как не требует значительных средств, в большинстве медицинских служб для нее есть все необходимое, и перед началом такого вмешательства нет необходимости выявлять ВИЧ-инфицированных женщин. Возможны и другие преимущества.

В Малави, в ходе исследования по методу псевдослучайной выборки, женщинам после осмотра влагалища проводили протирание влагалища каждые 15 минут тампонами с 0,25-процентным водным раствором хлоргексидина, а детям - обмывание хлоргексидином после рождения, при этом в контрольной группе эти процедуры не проводились. В целом, в исследуемой группе снижения уровня передачи ВИЧ не обнаружено, при этом последующее наблюдение велось только за 60% детей. Значительное снижение передачи ВИЧ [в результате этих процедур] наблюдалось среди тех матерей, у которых разрыв околоплодной оболочки длился свыше четырех часов<sup>222</sup>. В ходе испытаний, в большинстве случаев родоразрешение наступало вскоре после процедуры тампонирувания влагалища. Кроме того, результатом этого вмешательства стало значительное снижение случаев неонатального и послеродового сепсиса<sup>300</sup>, поэтому возможно, что помимо вероятной роли в профилактике передачи ВИЧ от матери ребенку, применение этой процедуры может давать и другие преимущества для охраны здоровья<sup>301</sup>.

В качестве альтернативного антисептика для влагалищного лаважа, предлагается бензалкониум хлорид, который начинают применять с 36 недель беременности с целью достижения максимально возможного эффекта (Таблица 3). В условиях ограниченности средств, санация влагалища остается реальной мерой, поэтому исследования следует продолжать, изучая различные концентрации и формулы антисептиков, и методы их применения, чтобы выяснить, возможно ли повышение их эффективности.

### **Изменение практики вскармливания младенцев**

Есть немало документированных свидетельств того, что грудное вскармливание увеличивает риск передачи ВИЧ-инфекции<sup>237,238,302,303</sup>. В развивающихся странах высокий процент случаев передачи ВИЧ от матери ребенку приходится именно на грудное вскармливание, - каждый седьмой ребенок, родившийся от ВИЧ-положительной матери, оказывается инфицированным через грудное молоко<sup>247</sup>. Грудное вскармливание может удваивать риск передачи<sup>111,238,304</sup> и, возможно, оно является основным фактором, определяющим разницу в показателях передачи между развитыми и развивающимися странами. Мета-анализ исследований риска передачи через грудное вскармливание показал, что дополнительный риск передачи через грудное молоко составляет от 7 до 22%, приближаясь к 30% для женщин, инфицировавшихся в период грудного вскармливания<sup>237</sup>. К числу возможных модификаций практики грудного вскармливания можно отнести полный отказ от грудного вскармливания, раннее его прекращение, пастеризацию материнского молока и отказ от грудного вскармливания при наличии абсцессов молочной железы или трещин на сосках<sup>111,305</sup>.

Споры о подходящих методах вскармливания младенцев связаны почти исключительно с риском и преимуществами грудного вскармливания. Материнские факторы также следовало бы принять в расчет, хотя взаимосвязанность ВИЧ-инфекции, состояния питания и иммунных функций кормящих матерей требуют дальнейшего изучения. К числу вопросов, вызывающих беспокойство в связи влиянием грудного вскармливания на здоровье ВИЧ-инфицированных матерей, относятся возможное влияние грудного вскармливания и связанной с ним потери в массе тела на иммунитет и отдаленный прогноз матери. Кроме того, необходимо учитывать влияние запущенных случаев заболевания или дефицита питательных веществ на риск передачи вируса с грудным молоком, а также функцию иммунологически активных компонентов грудного молока матерей с сильно подавленной иммунной системой или нарушениями питания<sup>306</sup>. Возможно, что материнское молоко имеет некоторые преимущества для тех детей, которые к моменту рождения оказались уже инфицированными, если удастся найти способы это установить.

В развитых странах лишь немногие ВИЧ-инфицированные женщины прибегают к грудному вскармливанию<sup>307</sup>. В условиях ограниченности ресурсов, способы вскармливания, альтернативные грудному, могут оказаться непригодными по финансовым, материально-техническим и культурным причинам<sup>126,308,309</sup>. Матерей необходимо информировать о преимуществах и недостатках грудного и замещающих видов вскармливания в связи с ВИЧ-инфекцией, и поощрять к принятию полностью информированного решения о вскармливании своего ребенка. А затем - оказывать поддержку в принятом решении<sup>247</sup>.

### **Добровольное консультирование и тестирование на ВИЧ в период беременности**

#### **Тестирование женщин в антенатальном периоде**

Во многих исследованиях объектом изучения распространенности ВИЧ-инфекции были беременные женщины, так как эта группа обеспечивает возможность тестирования на ВИЧ и устойчивую структуру для проведения выборочного обследования<sup>19,23,22,310,311</sup>. Несмотря на то, что практика тестирования беременных предоставляет ценную информацию в отношении тенденций развития эпидемии, в прошлом она критиковалась за то, что лишь подвергает женщин общественному осуждению и пока не привела к внедрению соответствующих стратегий охраны здоровья<sup>312,313</sup>.

По мере накопления знаний о ВИЧ и, в частности, о его передаче от матери ребенку, внимание переместилось с возможных преимуществ, которые тестирование при беременности дает общественному здравоохранению, на потенциальную пользу для каждой отдельной женщины<sup>314,315</sup>. Это еще раз напомнило о необходимости организации соответствующих служб тестирования и консультирования<sup>126,277,316,317,318,319,320,321,322,323,324</sup>. Во многих странах рекомендуется и предлагается добровольное тестирование беременных женщин<sup>17,325,326,327</sup>. Благодаря внедрению программ тестирования, многие медицинские центры добились увеличения числа выявленных ВИЧ-инфицированных женщин<sup>328</sup>. Но, несмотря на это, выявление инфицированных

женщин может не быть оптимальным, если женщины лишены доступа к медицинскому наблюдению в антенатальный период, или если услуги по консультированию и тестированию не налажены должным образом<sup>262,327,329,330,331,332,333</sup>.

Там, где это осуществимо, любой беременной женщине должна быть обеспечена по ее просьбе возможность тестирования и получения консультации. Эти услуги необходимо предлагать всем, кто проживает в зоне умеренной и высокой распространенности ВИЧ. Однако текущее тестирование беременных женщин без их согласия, или без возможности получения ими консультации является неприемлемой практикой, которая может свести на нет все преимущества знания ВИЧ-статуса женщины. Такой подход может привести к нежеланию пользоваться услугами по охране материнства из-за несогласия с положительным диагнозом, боязни дискриминации и общественного осуждения. Недавние дискуссии по этому поводу, и рекомендации об обязательном тестировании беременных женщин и новорожденных, привели к опасениям в связи с нарушением свобод и прав женщин<sup>315,329</sup>.

Тем не менее, у добровольного тестирования на ВИЧ до и во время беременности есть свои потенциальные преимущества, - даже при отсутствии возможности применения дорогостоящих методов вмешательства, таких как продолжительный курс антиретровирусной терапии. К этим преимуществам относятся:

1. Осведомленность женщины о наличии у нее инфекции может убедить ее сразу обратиться к консультациям и лечению.
2. Диагноз, поставленный матери, дает возможность обеспечить соответствующее лечение и последующее наблюдение ее ребенка.
3. Знание своего ВИЧ-статуса дает женщине возможность принимать решение о сохранении беременности и о будущей фертильности.
4. Тестирование дает возможность осуществить мероприятия, направленные на предупреждение передачи ВИЧ от матери ребенку.
5. Знание своего ВИЧ-статуса дает женщине возможность принимать меры по предотвращению передачи ВИЧ её сексуальным партнерам.
6. Женщины, которым поставлен диагноз ВИЧ, могут сказать об этом своим сексуальным партнерам, чтобы дать им возможность получить консультацию и провести тесты.
7. Если тест дал отрицательный результат, женщина может получить консультацию о мерах профилактики и стиле поведения, снижающего риск ВИЧ-инфекции.

Преимуществам, которые дает тестирование на ВИЧ в период беременности, противостоят возможные недостатки, - различные для каждого сообщества. В отчетах сообщается о росте насилия против женщин, о том, что женщина может подвергаться осуждению со стороны общества и медработников, о более высоком уровне беспокойства и психологических последствий, и о том, что на службы охраны материнства ложится в этой связи дополнительная нагрузка<sup>334,335,336,337</sup>. В нескольких исследованиях отмечается нежелание отдельных женщин получить результаты своих тестов<sup>337,338,339</sup>. В Найроби 5,9% ВИЧ-положительных женщин сообщили о случаях насилия, явившихся следствием результата их теста на ВИЧ. После перехода к политике выдачи результатов только по требованию, лишь 35% женщин, согласившихся на тестирование, вернулись для получения результатов<sup>337</sup>. В Кигали за результатами теста обратились 63,9% ВИЧ-положительных и 71,3% ВИЧ-отрицательных женщин, при этом единственным фактором, с которым связывают неявку на консультацию, является положительный результат теста на ВИЧ<sup>338</sup>.

Следует поощрять женщин к тому, чтобы они, по мере возможности, приводили своего (своих) сексуального(ых) партнера(ов) для консультаций и тестирования. Между тем, лишь очень немногие службы, которые проводят тесты на ВИЧ, смогли добиться в этом существенных успехов<sup>336,338</sup>. Как было показано в одном из исследований в США, самыми значительными факторами, обеспечивающими возвращение женщин на консультацию, стало время, затраченное на консультирование женщин, и квалификация консультанта<sup>339</sup>. Формированию понимания значения тестов могут способствовать службы добровольного консультирования и тестирования (ДКТ), работающие с семейными парами, предоставляющие услуги по консультированию и тестированию до наступления беременности, и не связанные с антенатальным наблюдением. Необходимо подчеркнуть, однако, что нет смысла проводить тесты, если люди лишены возможности реально выбирать, как действовать после получения результатов теста (т.е. не имеют доступа к экономически приемлемым медицинским услугам, таким как методы предупреждения передачи вируса от матери ребенку, а также услугам по уходу и помощи) (см. Консультирование и добровольное тестирование на ВИЧ беременных женщин в странах с высокой распространенностью ВИЧ. Руководство для медицинских работников. (ЮНЭЙДС, май 1999).

Образец крови для теста на ВИЧ должен забираться квалифицированным сотрудником с применением во всех случаях "универсальных мер предосторожности" против случайной передачи вируса. Процедура должна также включать безопасное уничтожение игл и шприцев. Тип применяемых тестов будет зависеть от серораспространенности в данной территории, от политики и имеющихся возможностей. В большинстве случаев образцы крови должны направляться в соответствующую лабораторию. но в некоторых регионах приемлемой альтернативой может оказаться тестирование сухих пятен крови. Первым

этапом тестирования на ВИЧ-антитела является иммуноферментный твердофазный анализ (ИФА), или алгоритм моментального теста. В зависимости от местных условий, может потребоваться проведение второго, подтверждающего теста ИФА, моментального теста с применением другой тест-системы, или вестерн блоттинга. Применение любой стратегии тестирования должно подкрепляться соответствующей лабораторной оценкой качества<sup>340,341</sup>.

По мере появления все более чувствительных, конкретных и "быстрых" тестов, проведение их на месте может стать более реальным (см. "Значение простых/быстрых анализов при тестировании на ВИЧ. Рекомендации ВОЗ/ЮНЭЙДС; WER 1998, 73, 321-328). Последняя информация о применении моментальных тестов с получением результатов "в тот же день" в сельской больнице в условиях ограниченных средств, а также в городской клинике по лечению СПИ, позволяет предположить, что речь идет о приемлемом и соответствующем ситуации методе вмешательства<sup>342,343</sup>. Предварительные отчеты об использовании в антенатальных клиниках двойных быстрых тестов с постановкой диагноза в тот же день, позволяют говорить о том, что это приемлемый и подходящий для данных условий способ тестирования. Основным его преимуществом является то, что результаты на раннем этапе обеспечивают большому числу женщин возможность доступа к антенатальным методам профилактики передачи от матери ребенку.

### **Консультирование до и после тестирования на ВИЧ в период беременности**

Консультации до и после теста являются важнейшим элементом лечения ВИЧ в период беременности. Консультация до теста дает женщине или мужчине возможность принимать информированные решения о проведении теста на ВИЧ. Консультация после теста является составной частью лечения ВИЧ-инфицированного лица, дающей хорошую возможность проинформировать неинфицированных лиц о способах снижения риска.

### **Консультирование до проведения теста**

Тестирование на ВИЧ должно сопровождаться предоставлением предварительной информации и информированным согласием женщины на проведение теста (см. Таблицу 5). Консультирование до теста предполагает разъяснение в доверительной форме сути теста и болезни, и должно ответить на все вопросы до того, как будет проведен тест. Женщине необходимо дать время для принятия решения в отношении теста, и в случае ее сомнений, посоветовать подумать еще и вернуться позднее. Информацию о тестировании на ВИЧ можно включать в программы по медицинскому просвещению и пропаганде здоровья в антенатальных клиниках, при этом не занимая слишком много времени в мероприятиях по охране материнства<sup>319</sup>. Для этой цели были опробованы различные методы, среди них групповое консультирование, образовательные видеопрограммы, включение информации о ВИЧ в тему беседы с акушеркой при первом обращении, а также привлечение непрофессиональных консультантов<sup>344,345</sup>. Необходимо разрабатывать методы, соответствующие условиям каждой из служб, основанных на степени распространенности заболевания в данной группе населения и предварительной информированности о нем женщин.

#### **Таблица 5**

Консультирование до проведения теста

(на основе руководства, применяемого в Центре по СПИДу в Йоханнесбурге)

- Проводите консультации в неформальной обстановке
- Заверьте клиента в сохранении конфиденциальности
- Объясните или дайте определение целей тестирования на ВИЧ
- Тактично расспросите клиента о событиях его жизни, нынешних или прошлых, связанных с риском инфицирования
- Расскажите о ВИЧ и СПИДе
- Расскажите о тестах на наличие антител к ВИЧ, включая информацию о "периоде окна" при инфицировании
- Расскажите клиенту, что будет означать для него положительный результат тестирования
- Обсудите возможную реакцию клиента на положительный результат теста
- Обсудите значение отрицательных результатов теста
- Расскажите о процедуре проведения теста
- Заручитесь информированным согласием

### **Консультирование после проведения теста**

Основные элементы консультирования ВИЧ-инфицированных женщин, проводимого после теста, отражены в Таблице 6. Консультация - это не только информирование о положительном результате, - необходимы последующее врачебное наблюдение и советы, как часть мероприятий в течение всей беременности и в дальнейшей жизни<sup>344,346,347</sup>. Выбор соответствующего консультанта будет зависеть от условий практики и службы охраны здоровья: в идеале консультанты должны обладать личными качествами, необходимыми для выполнения такой работы, однако многие навыки могут быть приобретены в ходе учебы. По возможности, консультацию следует проводить на понятном для женщины языке и в той же культурной среде. Очень ценным вкладом, который следует поощрять, было бы привлечение консультантов со сходными проблемами, - женщин, которые сами оказались ВИЧ-инфицированными, но могут проводить консультации и поделиться собственным опытом, страхами и достижениями. Привлечение таких консультантов и групп поддержки к деятельности служб охраны здоровья было бы очень ценным дополнением к работе действующих служб.

Период между проведением теста и выдачей результатов должен быть максимально коротким, так как женщина может быть сильно обеспокоена в связи с тестом и его результатами. По возможности следует поощрять ВИЧ-положительных женщин

приводить партнера(ов) на консультации и тестирование.

Для женщин с отрицательными результатами также следует проводить консультации после теста, фокусируя в них внимание на том, как избежать инфицирования. Консультации могут быть групповыми или индивидуальными, в зависимости от обстоятельств.

#### **Таблица 6**

Консультирование после проведения теста

(на основе руководства, применяемого в Центре по СПИДу в Йоханнесбурге)

- Вручайте результаты теста только лично клиенту, - не сообщайте их по телефону, - и желательно не перед выходными днями
- После завершения теста, как можно скорее выдавайте результаты
- Сообщите клиенту о результатах теста
- Учитывайте чувства, возникающие у человека при получении отрицательного результата, расскажите о профилактике инфицирования и о "периоде окна"
- Учитывайте чувства, возникающие у человека при получении положительного результата
- Выясните, какие вопросы беспокоят человека в первую очередь
- Поговорите о том, как клиент планирует провести ближайшие несколько часов и дней
- Выясните, какую поддержку клиент может получить, и где она может быть предоставлена
- Обсудите, кого клиент хотел бы выбрать для того, чтобы сообщить своим сексуальным партнерам о результатах теста и о риске, которому они подвергаются
- Выясните, какие проблемы и сложности предвидит клиент, и обсудите, как с ними можно справиться
- Поощряйте клиента к тому, чтобы он задавал вопросы
- Расскажите ему о здоровом образе жизни, медицинском наблюдении и местных службах помощи
- Направьте его на последующее наблюдение и консультирование

#### **Консультирование в связи с беременностью**

При проведении консультаций для ВИЧ-положительных беременных женщин, помимо общих вопросов, связанных с ВИЧ-инфекцией, следует учитывать несколько дополнительных факторов, включая сведения о взаимодействии ВИЧ и беременности, возможностях прерывания беременности, обсуждение возможности информирования партнера, риск передачи инфекции от матери ребенку и возможные методы вмешательства с целью ее предупреждения, прочие возможности лечения, ВИЧ и вскармливание младенца, вопросы будущей фертильности. Некоторые из аспектов консультирования в связи с беременностью приведены в Таблице 7.

ВИЧ-инфицированные женщины должны получать в полном объеме информацию, на основании которой они смогли бы принимать осознанное решение в отношении сохранения беременности и будущей фертильности<sup>348</sup>. В странах, где это разрешено, следует предлагать ВИЧ-инфицированным женщинам прерывание беременности. Медицинские работники должны четко осознавать, что предложение прервать беременность никогда не должно иметь насильственный характер, и что все женщины, независимо от ВИЧ-статуса, имеют право самим определять ход своей репродуктивной жизни. Несмотря на то, что согласно некоторым отчетам, уровень прерываний среди ВИЧ-положительных женщин растет, большинство принимают решение сохранить беременность<sup>249,349,350,351</sup>. Целый ряд исследований показывает, что знание о ВИЧ-инфекции мало влияет на репродуктивный выбор и решение иметь детей в будущем, хотя это в большей степени свойственно развивающимся странам, чем развитым. Тем не менее, опыт мероприятий по планированию семьи в Руанде показал, что доступность средств контрацепции и информации о них дает более значительное сокращение количества последующих беременностей среди ВИЧ-положительных, чем среди ВИЧ-отрицательных женщин<sup>355</sup>, а в других исследованиях наблюдалось снижение количества беременностей среди ВИЧ-инфицированных женщин<sup>349,356,357,358</sup>.

#### **Таблица 7**

Консультирование ВИЧ-инфицированных беременных женщин

- Влияние беременности на ВИЧ-инфекцию
- Влияние ВИЧ-инфекции на исход беременности: риск неблагоприятного хода событий
- Риск передачи инфекции плоду в ходе беременности, родов и грудного вскармливания
- Возможности прерывания беременности
- Возможности лечения в период беременности
- Существующие методы вмешательства с целью уменьшения риска передачи ВИЧ от матери ребенку
- Выбор способов вскармливания младенца: преимущества и недостатки грудного вскармливания
- Информирование о результатах теста партнеров, кого-либо из членов семьи или ближайшего окружения: преимущества и риск
- Необходимость последующего медицинского наблюдения матери и ребенка
- Будущая фертильность и выбор средств контрацепции

#### **РАЗДЕЛ Б:**

#### **ВЕДЕНИЕ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН**

Ведение ВИЧ-инфицированных женщин в период беременности - многоаспектная задача, объединяющая медицинское и акушерское обслуживание, консультирование и социальную поддержку. Социальные и психологические проблемы женщины могут быть столь же важны, как и ее потребность в медицинском обслуживании. В идеальном случае следует применять комплексный подход с участием медиков, консультантов и групп поддержки<sup>358,359,360,361,362</sup>.

Во всех случаях, ведение беременности, включая антиретровирусное лечение, следует рассматривать лишь как часть продолжающегося ухода за матерью и ребенком<sup>360,363,364,290</sup>. Необходимый уход может осуществляться как на дому, в рамках первичной медико-санитарной помощи, так и в больницах или специализированных клиниках, в зависимости от индивидуальных потребностей и доступных средств. Ниже перечислены некоторые важные аспекты ведения ВИЧ-инфицированных беременных женщин без подробной детализации. Диагностические процедуры и лечебное ведение будут зависеть от имеющихся ресурсов, поэтому в каждой стране должны быть разработаны рекомендации, соответствующие конкретным условиям.

### **Дородовое наблюдение**

У большинства ВИЧ-инфицированных женщин болезнь протекает бессимптомно, и в период беременности не возникает каких-либо серьезных акушерских проблем. Они должны получать такое же акушерское дородовое обслуживание, как и ВИЧ-отрицательные женщины, если не возникает показаний к специальному лечению в связи с ВИЧ. Нет никаких доказательств того, что имеется потребность в увеличении числа дородовых посещений при отсутствии осложнений ВИЧ-инфекции, хотя может потребоваться дополнительное время на соответствующее консультирование. Неотъемлемой частью обслуживания ВИЧ-положительной женщины в период беременности являются постоянные консультации и поддержка. Необходимо также информировать женщин в отношении возможного риска незащищенных половых сношений во время беременности.

### **Акушерское обслуживание**

Дородовое обслуживание ВИЧ-положительной беременной женщины определяется степенью риска неблагоприятного для женщины перинатального исхода. Определенное влияние на исход оказывают и другие акушерские факторы риска, поэтому дородовое обслуживание должно быть адаптировано к индивидуальным потребностям. Следует наблюдать за ростом плода посредством регулярных измерений высоты свода матки или, если есть возможность, путем регулярных ультразвуковых обследований.

В связи с риском инфицирования плода, следует, по возможности, избегать инвазивных диагностических процедур, таких, как взятие проб ворсин хориона, амниоцентез или кордоцентез<sup>302</sup>. Внешний акушерский поворот ягодично-предлежащего плода на головку может быть связан с потенциальными утечками из материнской системы кровообращения в систему плода, поэтому необходимо очень тщательно взвешивать преимущества и недостатки этой процедуры.

### **Обследование и изучение**

При первой консультации ВИЧ-положительные женщины должны проходить полное объективное обследование. Особое внимание должно уделяться любым признакам инфекционных болезней, связанных с ВИЧ (особенно туберкулеза), кандидозного стоматита, влагалищной молочницы или лимфаденопатии. Опоясывающий герпес (опоясывающий лишай) у молодых женщин часто является ранним признаком ВИЧ-инфекции, и можно обнаружить текущие герпетические повреждения, или шрамы от предыдущей инфекции. Среди ВИЧ-положительных женщин распространенными являются и другие сопутствующие инфекции<sup>96,97,370,371</sup>, передаваемые половым путем, особенно сифилис, которые могут увеличивать риск передачи и уровень содержания вирусов во влагалищных и цервикальных секретах. Особое внимание необходимо уделять клинической диагностике и лечению воспалений влагалища и шейки матки, аномальных выделений и СПИ. Необходимо проводить мониторинг любых признаков условно-патогенных инфекций, связанных с ВИЧ, у беременных женщин, а также любых других интеркуррентных инфекций, таких, как инфекции мочевых или дыхательных путей. Необходимо вести наблюдение за весом матерей, и, при необходимости, рекомендовать дополнения к питанию. При каждом посещении должно производиться обследование полости рта и глотки на предмет кандидоза.

Объем лабораторных исследований будет зависеть от доступных ресурсов службы здравоохранения. Необходимо проводить тестирование на сифилис, причем целесообразно проведение повторных тестов на последней стадии беременности<sup>40</sup>. Оценка гемоглобина является обязательной, а там, где это возможно, должен проводиться полный анализ крови и субпопуляции Т-лимфоцитов. Среди ВИЧ-инфицированных женщин распространена анемия, поэтому могут быть полезны повторные анализы гемоглобина. Там, где это возможно, оценка вирусной нагрузки может обеспечивать ценный прогностический показатель. Следует брать мазок из шейки матки, если этот анализ не производился в последнее время. Для женщин с патологическим результатом мазка из шейки матки следует предусмотреть проведение кольпоскопии.

### **Лечение в период беременности**

Медицинское обслуживание ВИЧ-положительных женщин должно быть адаптировано к индивидуальным потребностям женщины. В целом, беременность не является противопоказанием для подходящей для женщины антиретровирусной терапии, так же как и для большинства методов медицинского ведения состояний связанных с ВИЧ, однако во всех случаях необходимо учитывать их опасность для плода, и, в случае необходимости, модифицировать лечение<sup>290</sup>.

Влияние дополнительного витамина А на снижение риска передачи ВИЧ не подтверждено, однако мультивитамины могут обеспечить экономически эффективное дополнительное питание<sup>372,373,374</sup>. В регионах с высокой распространенностью анкилостомы при первом посещении следует давать Мебендазол (Mebendazole).

Малярия при беременности приводит к высокой материнской и детской заболеваемости и смертности, и может быть связана с увеличенным риском передачи ВИЧ от матери ребенку<sup>216,217</sup>. В соответствии с современными рекомендациями, всем женщинам с первой и второй беременностью в высоко эндемических областях следует пройти периодическое лечение эффективным противомалярийным лекарственным средством, предпочтительно с однократной дозой. Прием лекарства должен начинаться со второго триместра, и производиться с интервалами не более одного месяца.

Профилактика условно-патогенных инфекций при беременности проводится в соответствии с показаниями для данной стадии ВИЧ-инфекции, и согласно местным рекомендациям. При наличии показаний, следует проводить профилактику и лечение туберкулеза, хотя стрептомицин и пиазинамид не рекомендуются во время беременности. Профилактика пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii* (ПЦ) должна продолжаться на всем протяжении беременности, при этом могут применяться сульфаметоксазол/триметоприм (Бактрим/Септран) (Bactrim/Septan) или пентамидин. Риск для плода в случае лечения матери сульфаниламидами в третьем триместре менее серьезен, в сравнении с риском ПЦ для материнского здоровья, кроме того, в тех случаях, когда лекарственное средство не применялось в послеродовой период, случаев ядерной желтухи не отмечено<sup>5</sup>. Следует рассмотреть целесообразность прививок от пневмококка и гепатита В.

Лечение условно-патогенных инфекций в период беременности зависит от клинической стадии пациента. Схемы лечения должны следовать требованиям местной политики. В случаях, когда имеется возможность выбора между различными схемами лечения, следует применять те, которые наименее опасны для плода. Среди ВИЧ-положительных женщин и мужчин распространенными являются дерматологические состояния, требующие длительного лечения. После первого триместра безопасно может применяться ацикловир. В течение всего срока беременности могут наружно применяться противогрибковые препараты имидазола или горечавка фиолетовая, а после первого триместра, при необходимости, может перорально использоваться флюконазол.

### **Антиретровирусная терапия**

Антиретровирусные лекарства при беременности могут назначаться по двум показаниям: здоровье матери и предотвращение передачи инфекции<sup>364,290,291</sup>. При наличии показаний, беременность не должна рассматриваться как противопоказание для антиретровирусной терапии матери. Применение ЗДВ для предотвращения передачи инфекции плоду было рассмотрено выше<sup>375,376,377</sup>. Текущие рекомендации в отношении антиретровирусной терапии для взрослых отмечают, что монотерапия с ЗДВ не является оптимальным лечением, и предпочтительным является применение двух антиретровирусных препаратов, с возможным добавлением ингибитора протеазы<sup>288,289,387,379</sup>. Несмотря на то, что при комбинированной терапии имеется теоретический риск для плода, опыт использования других антиретровирусов, таких как ламивудин, ставудин, а также ингибиторов протеазы, при беременности весьма ограничен. Есть рекомендации по прекращению комбинированной терапии в течение первого триместра и их последующему возобновлению, однако с этим связан риск развития устойчивости. В США были выпущены подробные рекомендации по комбинированной терапии в период беременности<sup>291</sup>. Поскольку в отношении многих наиболее новых составов отсутствуют долгосрочные данные о безопасности после их применения в период беременности, этот вопрос необходимо обсуждать с пациентами. Использование любых антиретровирусных лекарств должно сопровождаться объяснением женщинам всей доступной информации и рекомендациями по последующему долгосрочному наблюдению ребенка<sup>272</sup>.

### **Уход во время родов и родоразрешения**

Уход во время родов для ВИЧ-положительных женщин, в основном, должен следовать стандартной практике. Следует избегать длительного безводного периода, поскольку передача ВИЧ от матери ребенку возрастает при безводном периоде более чем четыре часа<sup>119</sup>. Не следует вскрывать плодный пузырь, если роды протекают без осложнений. С учетом этих преимуществ, данный подход может применяться как стандартная часть ведения родов для всех женщин в регионах с высокой распространенностью инфекции.

Имеются противоречивые данные о роли акушерского вмешательства в передаче инфекции<sup>111,113</sup>. Как правило, следует избегать любой процедуры, при которой нарушаются кожные покровы плода или повышается возможность контакта плода с кровью матери. Если нет острой необходимости, следует избегать таких процедур, как наложение электродов на головку плода или забор крови с головки плода, в связи с риском (степень которого пока не подтверждена) в отношении передачи ВИЧ. Во всех случаях при ведении родов необходимо применять универсальные меры предосторожности. В обычных случаях не следует производить эпизиотомию, к которой можно прибегать лишь при наличии акушерских показаний.

Если требуется помощь при родоразрешении, щипцы могут быть предпочтительнее вакуум-экстракции, с учетом риска микроповреждений кожи головки плода вакуумной чашечкой. Появляется все больше доказательств того, что плановое кесарево сечение может помочь предотвратить передачу ВИЧ младенцу<sup>225</sup>. Операция сопряжена с риском возникновения осложнений у матери, и связана с более высокой пост-операционной заболеваемостью ВИЧ-инфицированных женщин<sup>110</sup>. Решение относительно родоразрешения кесаревым сечением должно приниматься в индивидуальном порядке, с учетом наличия доступных средств, и не получит широкого применения в большинстве развивающихся стран с высокой распространенностью ВИЧ. Профилактическое применение антибиотиков должно рассматриваться как в случае плановых кесаревых сечений, так и



при экстренных операциях.

### **Послеродовой уход**

Послеродовой уход за ВИЧ-инфицированными женщинами не имеет существенных отличий от ухода за неинфицированными пациентками. Для пациенток не требуются отдельные лечебные помещения. Вместе с тем, женщины могут нуждаться в отдельных помещениях, чтобы избежать общественного осуждения, связанного с отказом от кормления грудью, в случае, если это решение выбрано ими в рамках культуры, которая может осудить такое поведение.

ВИЧ-инфицированные женщины более подвержены послеродовым инфекционным осложнениям - включая мочевые пути, грудную клетку, эпизиотомию и инфекции раны после кесарева сечения. Работники службы здравоохранения должны знать об этом и выявлять признаки инфекций. Матери должны быть проинформированы относительно ранних признаков инфекции во время родов, особенно в тех случаях, когда послеродовое пребывание в стационаре краткосрочно. Все матери должны быть проинструктированы в отношении перинеального ухода и мер безопасного обращения с лохиями и гигиеническими прокладками или материалами со следами крови.

Матери должны получить информацию о том, как ухаживать за младенцами, не подвергая их риску инфекции, а также подробные объяснения риска и преимуществ вариантов вскармливания младенца. Если после консультации мать приняла решение не кормить грудью, она должна получить полную информацию относительно адекватной замены питания до двухлетнего возраста, и наставления по уходу за грудными железами до прекращения лактации. Матери, пожелавшие кормить грудью, должны принять к сведению возможность повышенного риска передачи в случае трещин сосков, мастита, грудного абсцесса или повреждений в ротовой полости ребенка, и должны научиться, как предотвращать такие проблемы, применяя правильную технику кормления грудью. Следует поощрять сокращение продолжительности грудного вскармливания и его раннего прекращения для снижения риска передачи, в тех случаях, когда это можно сделать без опасности. Мать должна получить консультацию в отношении необходимости последующего наблюдения для нее и ее ребенка, и имеющихся возможностях для тестирования ребенка. Ей необходимо дать информацию и направление в местные группы по поддержке ВИЧ-инфицированных. Следует провести консультации по контрацептивным средствам, и заранее принять меры к применению приемлемого метода. В случаях, когда мать не кормит грудью, рекомендации по контрацепции особенно важны в связи с утратой контрацептивных свойств, характерных для периода лактации.

### **Уход за новорожденными**

Все действия с младенцами ВИЧ-инфицированных матерей необходимо производить в перчатках до тех пор, пока не будут смыты материнская кровь и секреты, после чего матери и работники службы здравоохранения могут прикасаться к ним безопасно. Наиболее распространенным осложнением, наблюдавшимся у новорожденных при лечении ребенка длительным шестинедельным курсом ЗДВ, является анемия.

При использовании этой схемы, гемоглобин должен быть измерен в начале лечения, а затем через 6 и 12 недель. Риск анемии намного ниже при применении короткой схемы. При длительных курсах получения младенцами антиретровирусных препаратов может возникнуть переходное повышение печеночной трансаминазы. В отношении использования комбинированной терапии беременных матерей и риска токсичности в отношении младенцев имеется меньше опыта, поэтому следует рекомендовать более интенсивный гематологический контроль.

Матери должны сделать выбор способа вскармливания младенца до родоразрешения, и их выбор следует поддерживать. Дети должны направляться для долгосрочного наблюдения и на повторное тестирование для диагностирования ВИЧ-инфекции либо методом ПЦР в раннем возрасте, если это возможно, либо методом ИФА в возрасте от 15 до 18 месяцев.

## **РАЗДЕЛ В:**

### **МЕРЫ ИНФЕКЦИОННОГО КОНТРОЛЯ**

(См. Модульное руководство по антиретровирусному лечению, Модуль 7.  
Лечение при угрозе инфицирования ВИЧ)

Соприкосновение с кровью и другими биологическими жидкостями организма -распространенное явление в акушерской практике<sup>382,383,384,385,386</sup>, поэтому персонал должен пройти обучение, получить необходимую информацию и доступ к оборудованию, чтобы иметь возможность защитить себя. В регионах с наиболее высокой распространенностью ВИЧ, может отсутствовать возможность тестирования, многие женщины могут находиться в т.н. "периоде окна", предшествующем сероконверсии, и не могут быть выявлены стандартными тестами на ВИЧ-антитела. К сожалению, обычным явлением в этих странах может быть также отсутствие доступа к внутрибольничным мерам предупреждения инфекции<sup>388,389,390</sup>. Исследование профессионального риска в Объединенной Республике Танзании показало, что работники служб здравоохранения подвергаются угрозе ВИЧ-инфицирования через повреждения, нанесенные острыми предметами, в среднем пять раз, и через контакт с брызгами жидкостей - девять раз ежегодно, при этом наибольшему риску подвергаются хирурги. В Руанде не было установлено каких-либо доказательств ВИЧ-инфицирования, вызванного профессиональным контактом с кровью, среди 215 традиционных акушеров, которые приблизительно 2234 раз имели потенциально опасный контакт кожа-кровь за период более пяти лет.

Все пациенты должны рассматриваться как потенциально инфекционные, не только в отношении ВИЧ, но также гепатита и других болезнетворных микроорганизмов<sup>393,394</sup>. Работники здравоохранения должны во всех случаях обеспечивать применение всесторонних мер предосторожности против случайного заражения. Это требует обеспечения служб здравоохранения защитными приспособлениями и одеждой, а также безопасными контейнерами для острых инструментов.

### **Универсальные меры предосторожности**

Лучшей защитой против профессионального риска, связанного с болезнетворными микроорганизмами, является использование во всех случаях универсальных (или стандартных) мер предосторожности.

### **Важные меры предосторожности в акушерской практике включают:**

- 1 Сокращение возможных повреждений иглами, путем сведения к возможному минимуму всех манипуляций с использованными иглами, использования иглодержателей при эпизиотомии, отказа от надевания защитных колпачков на одноразовые иглы после их использования и максимальной осторожности при надевании колпачков на иглы поршневой системы отбора проб крови и шприцы многократного применения, а также хранения игл и других острых инструментов в соответствующих контейнерах.
- 2 Мытье рук с мылом и водой немедленно после контакта с кровью или жидкостями организма
- 3 Использование соответствующих перчаток в случаях, когда ожидается контакт с кровью или жидкостями организма.
- 4 Защита поврежденной кожи или открытых ран водонепроницаемыми повязками.
- 5 Ношение непроницаемого пластикового фартука при родовспоможении.
- 6 Ношение экрана для защиты глаз при проведении (ассистировании) операций кесарева сечения и сшивания эпизиотомий.
- 7 Использование двойных перчаток, если это возможно, при любых операциях, поскольку это значительно сокращает количество крови, поступающей внутрь при повреждении перчатки.
- 8 Использование иглы соответствующего размера (номер 21, 4 см, изогнутая) для сшивания эпизиотомии, с применением иглодержателя.
- 9 Передача всех острых инструментов через промежуточный лоток, а не из рук в руки при проведении кесарева сечения, а также изменение хирургических приемов с переходом на использование иглодержателей, и исключение использования пальцев для направления иглы.
- 10 Использование перчаток с длинной манжетой для ручного удаления плаценты.
- 11 Отказ, по мере возможности, от вакуумной экстракции новорожденных, и использование, в случае необходимости, диафрагменного устройства или вакуумного аппарата. Давление всасывания должно быть не более 140 мм.рт.ст, во избежание нанесения повреждений новорожденному. Если другие вакуумные средства отсутствуют, необходимо убедиться, что загрязняющий фильтр во входном отверстии аспиратора работоспособен.
- 12 Уничтожение твердых отходов, таких, как перевязочный материал, пропитанный кровью, или плаценты, безопасными методами.

### **Риск нанесения повреждений иглами**

Ранения иглой происходят относительно часто в акушерской практике, поэтому работники служб здравоохранения должны знать местную политику для принятия соответствующих мер. Наиболее часто ранения происходят при надевании на иглу защитного колпачка. Повреждения, нанесенные полыми иглами, более опасны, чем сплошными хирургическими иглами, поскольку выше вероятность переноса частиц крови.

Любое повреждение такого рода сопряжено с риском инфицирования ВИЧ, вирусом гепатита, и другими болезнетворными микроорганизмами. Риск инфекции гепатита В составляет от 5 % (HBV-е Ag-отрицательный исходный пациент) и 43 % (HBV-е Ag положительный исходный пациент). Количество крови, достаточное, чтобы передать гепатит В, составляет всего 0,00004 мл, в то время как для передачи ВИЧ требуется минимум 0,1 мл. Все работники здравоохранения должны получить прививки гепатита В, ввиду высокого риска случайной передачи и высокой распространенности во многих развивающихся странах.

Оценки риска передачи ВИЧ от пациента работнику службы здравоохранения изменяются от 0,23% до 0,5% на каждый случай контакта<sup>384,396,397,398,399</sup>. Тип контакта и стадия ВИЧ-инфицированного пациента, являющегося источником, оказывают влияние на риск, так как вирусная нагрузка будет выше в случае недавно инфицированного пациента, а также на последних стадиях болезни. Приближенная оценка риска передачи ВИЧ от ВИЧ-инфицированного пациента при глубоком проникновении иглы составляет 0,4%, а передачи при кожном контакте - 0,05%.

### **Мероприятия при ранениях иглой и других случайных контактах с кровью**

Имеются подтверждения того, что посредством пост-контактной профилактики с применением антиретровирусных лекарств, риск инфекции снижается на 79%<sup>400</sup>. Меры, принимаемые в случаях повреждений иглами, должны отвечать существующим местным требованиям, а в случаях существенных повреждений необходимо применять антиретровирусные лекарства, если они доступны в данной стране. В руководствах, изданных в последнее время, изложены рекомендации по применению антиретровирусных препаратов в таких случаях<sup>379,401,402,403,404,405</sup>.

### **Первая помощь**

Меры первой помощи должны предприниматься как можно скорее после опасного контакта. Они должны включать срочную деконтаминацию места контакта, с выделением крови из раны, нанесенной иглой, или пореза, промыванием области хлоргексидином или другим антисептиком и обеззараживанием слизистых оболочек или конъюнктивы энергичным промыванием водой.

### **Оценка риска при угрозе инфекции**

В случае контакта с инфекцией, необходимо произвести клиническую оценку уровня риска. Она основывается на следующих факторах:

A. Характер повреждения:

Укол:

тип иглы (полая или сплошная)

глубина проникновения

оценка объема крови, введенной с иглой

Разрыв тканей

Контакт со слизистой оболочкой

Контакт с поврежденным участком кожи

Укус

B. Источник инфекции:

Кровь, продукты крови, жидкости организма, околоплодные воды, сперма или вагинальные секреты, ассоциируемые с передачей ВИЧ (но не кал и моча)

C. Пациент-источник:

Клиническое состояние или результаты анализов, таких, как вирусная нагрузка

### **Консультирование и тестирование пациента-источника**

Всем пациентам-источникам следует предложить пройти тестирование на ВИЧ с их информированного согласия. В случае невозможности получить согласие пациента (например, если пациент находится в состоянии комы или наркоза), такое согласие должно быть получено от старшего по должности сотрудника или главного врача. В случаях, когда пациент-источник не желает знать результатов теста на ВИЧ, допустимо предложить ему дать кровь для анализа (с целью защиты медицинского работника), без раскрытия результата пациенту-источнику. На практике, очень немногие пациенты отказывают в своем согласии, и большинство из них бывает чрезвычайно обеспокоено риском для работника службы здравоохранения.

### **Консультирование и тестирование работника службы здравоохранения**

Необходимо провести первоначальное тестирование на ВИЧ, которое требуется как для лечения работника службы здравоохранения, так и на случай последующих требований в отношении компенсации. Если работник службы здравоохранения не был иммунизирован против гепатита В, то одновременно должен быть проведен тест на HBV.

Последующее тестирование должно проводиться через шесть недель, три месяца и шесть месяцев. Если имеется такая возможность, тесты ПЦР могут обеспечить более ранний результат, который позволит избежать стрессов от многомесячного ожидания результата теста на сероконверсию.

Сотруднику, подвергшемуся риску ВИЧ, в течение последующих шести месяцев должны предоставляться консультации, на любой стадии, когда это потребуется. Консультации должны включать рекомендации в отношении безопасного секса, отказа от донорской сдачи крови и нежелательности беременности в течение шести месяцев (если она планировалась).

### **Пост-контактная профилактика**

Пост-контактная профилактика с применением лекарственных средств должна назначаться с учетом типа и источника риска, и не рекомендуется для поверхностных повреждений иглами или кожных контактов. Для более глубоких повреждений или разрывов тканей, следует предусматривать применение профилактики, причем лечение должно быть начато как можно скорее, с получением первой дозы ЗДВ, в идеальном случае, в пределах двух часов после нанесения повреждения<sup>402</sup>.

В настоящее время рекомендуется комбинированная терапия, как например, ЗДВ и ЗТС (ламивудин) 402,403,404. В инструкциях, изданных в Канаде и США, в случае глубокого проникновения рекомендуется добавление ингибитора протеазы<sup>402,403</sup>. В тех регионах, где не распространена устойчивость к антиретровирусным лекарственным средствам, необходимость в этом может

отсутствовать. Решение о применении пост-контактной профилактики должно приниматься потерпевшей стороной, после обсуждения преимуществ и рисков.

## БИБЛИОГРАФИЯ

1. Report on the Global HIV/AIDS epidemic. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 1997:1-13.
2. AIDS epidemic update: December 1998. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 1998.
3. Gregson S, Garnett GP, Anderson RM. Is HIV-1 likely to become a leading cause of adult mortality in sub-Saharan Africa? *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1994, 7(8):839-852.
4. World AIDS day 1996. One world one hope. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 1996.
5. Minkoff H. Pregnancy and HIV infection. In: HIV infection in women, Minkoff H, DeHovitz JA, Duerr A (eds). New York, Raven Press, 1995:173-188.
6. Miyazaki M. Epidemiological characteristics of human immunodeficiency virus type-2 infection in Africa. *Int J STD AIDS*, 1995, 6(2):75-80.
7. Kanki P et al. HIV-2 provides natural protection against HIV-1 infection. IX International conference on AIDS and STD in Africa, Kampala, 1995, Abstract MoA026.
8. Gnaore E et al. Prevalence and mortality from HIV Type 2 in Guinea Bissau, West Africa. *Lancet*, 1989, 334 (ii):513.
9. Matheron S et al. Vertical transmission of HIV-2. *Lancet*, 1990, 335:1103-1104.
10. HIV/AIDS: the global epidemic. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 1996 (fact sheet).
11. Fowler MG, Melnick SL, Mathieson BJ. Women and HIV. *Epidemiology and global overview. Obstet Gynecol Clin North Am*, 1997, 24(4):705-729.
12. Gregson S et al. Recent upturn in mortality in rural Zimbabwe: evidence for an early demographic effect of HIV-1 infection. *AIDS*, 1997, 11(10):1269-1280.
13. Selik R, Chu S. HIV infection as a leading cause of death among young adults in US cities and states. *JAMA*, 1991, 271:903.
14. Rogers MF. Epidemiology of HIV/AIDS in women and children in the USA. *Acta Paediatr*, 1997, Suppl 421:15-16.
15. Brotman R et al. Childbearing women at risk for HIV infection in New York City. *AIDS & Public Policy J*, 1993, 8(4):186-193.
16. European Collaborative Study. Characteristics of pregnant HIV-1 infected women in Europe. *AIDS Care*, 1996, 8(1):33-42.
17. Newell ML, Thorne C. Pregnancy and HIV infection in Europe. *Acta Paediatr*, 1997, Suppl 421:10-14.
18. Centers for Disease Control and Prevention. AIDS among children - United States 1996. *MMWR*, 1996, 45:1005-1010.
19. Department of Health, South Africa. Sixth National HIV survey of women attending antenatal clinics of the public health services in the Republic of South Africa, October/November 1995. *Epidemiological Comments*, 1996, 23(1):3-17.
20. Namibia updates its figures - what more should it do as a response? *AIDS Analysis Africa*, 1997, 7(3):1.
21. Taha TE et al. Trends of HIV-1 and sexually transmitted diseases among pregnant and postpartum women in urban Malawi. *AIDS*, 1998, 12(2):197-203.
22. Boisson E et al. Interpreting HIV seroprevalence data from pregnant women. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1996, 13:434-439.
23. Dondero TJ, Gill ON. Large scale HIV serologic surveys: what has been learned? *AIDS*, 1991, 5(Suppl 1):S63-S69.
24. Borgdorff M et al. Sentinel surveillance for HIV-1 infection: how representative are blood donors, outpatients with fever, anaemia or sexually transmitted diseases, and antenatal clinic attenders in Mwanza Region, Tanzania. *AIDS*, 1993, 7:567-572.
25. Gray RH et al. Population-based study of fertility in women with HIV-1 infection in Uganda. *Lancet*, 1998, 351:98-103.
26. Asiimwe-Okiror G et al. Change in sexual behaviour and decline in HIV infection among young pregnant women in urban Uganda. *AIDS*, 1997, 11(14):1757-1763.
27. Downs AM, De Vincenzi I, for the European Study Group in Heterosexual Transmission of HIV. Probability of heterosexual transmission of HIV: relationship to number of unprotected sexual contacts. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1996, 11:388-395.
28. Royce RA et al. Sexual transmission of HIV. *N Engl J Med*, 1997, 15:1072-1078.
29. Soto-Ramirez LE et al. HIV-1 Langerhans' cell tropism associated with heterosexual transmission of HIV. *Science*, 1996, 271:1291-1293.
30. Klouman E et al. HIV and reproductive tract infections in a total village population in rural Kilimanjaro, Tanzania: women at increased risk. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1997, 14:163-168.
31. Laga M, Nzila N, Goeman J. The interrelationship of sexually transmitted diseases and HIV infection: implications for the control of both epidemics in Africa. *AIDS*, 1991, 5(Suppl 1):55-63.
32. Ghys PD et al. The associations between cervicovaginal HIV shedding, sexually transmitted diseases and immunosuppression in female sex workers in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS*, 1997, 11(12):F85-F93.
33. Dallabetta G. HIV and STDs: how are they linked? *Africa Health*, 1994, November:19-20.
34. Hoegsberg B et al. Sexually transmitted diseases and human immunodeficiency virus among women with pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 163:1135-1139.
35. Irwin L, Ellerbrock T. Does pelvic inflammatory disease increase the risk for acquisition of human immunodeficiency virus type 1? (letter). *J Infect Dis*, 1995, 172:898-899.
36. Mayaud P. Tackling bacterial vaginosis and HIV in developing countries. *Lancet*, 1997, 350:530-531.
37. Sewankambo N et al. HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. *Lancet*, 1997, 350:546-550.
38. Laga M et al. Nonulcerative sexually transmitted diseases on HIV as risk factors for HIV?1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS*, 1993, 7:95-102.
39. Misana KP et al. Syphilis in the "unbooked" pregnant woman. *S Afr Med J*, 1992, 82:18-20.
40. Qolohle DC et al. Serological screening for sexually transmitted infections in pregnancy: is there any value in re-screening for HIV and syphilis at the time of delivery. *Genitourin Med*, 1995, 71:65-67.
41. Mosha F et al. A population based study of syphilis and sexually transmitted disease syndromes in northwestern Tanzania. I. Prevalence and incidence. *Genitourin Med*, 1993, 69:415-420.
42. Latif AS et al. Genital ulcers and transmission of HIV among couples in Zimbabwe. *AIDS*. 1989. 3:519-523.

43. Johnson MA et al. Transmission of HIV to sexual partners of infected men and women. *AIDS*, 1989, 3:367-372.
44. Plourde PJ et al. Human immunodeficiency virus type-1 seroconversion in women with genital ulcers. *J Infect Dis*, 1994, 170:313-317.
45. Mbizvo M et al. Trends in HIV-1 and HIV-2 prevalence and risk factors in pregnant women in Harare, Zimbabwe. *Cent Afr J Med*, 1996, 42(1):14-21.
46. Grosskurth H et al. Impact of improved treatment of sexually transmitted diseases on HIV infection in northern Tanzania: randomised controlled trial. *Lancet*, 1995, 346:530-536.
47. Feldmeier H, Krantz I, Poggensee G. Female genital schistosomiasis as a risk factor for the transmission of HIV. *Int J STD AIDS*, 1994, 5(5):368-372.
48. Plummer FA et al. Co-factors in male-female sexual transmission of human immunodeficiency virus type -1. *J Infect Dis*, 1991, 163:233-239.
49. Daly CC et al. Contraceptive methods and the transmission of HIV: implications for family planning. *Genitourin Med*, 1994, 70(2):110-117.
50. Lamptey P, Potts M. Targeting of prevention programs in Africa. In: Lamptey P, Piot P (eds). *AIDS Prevention Handbook*. Durham, Family Health International, 1990.
51. Campbell T, Kelly M. Women and AIDS in Zambia: a review of the psychosocial factors implicated in the transmission of HIV. *AIDS Care*, 1995, 7(3):365-373.
52. Runyanga A, Pitts M, McMaster J. The use of herbal and other agents to enhance sexual experience. *Soc Sci Med*, 1992, 35(8):1037-1042.
53. Runyanga A, Kasule J. The vaginal use of herbs/substances: an HIV transmission factor? *AIDS Care*, 1995, 7(5):639-645.
54. Civic D, Wilson D. Dry sex in Zimbabwe and implications for condom use. *Soc Sci Med*, 1996, 42:91-98.
55. Gresenguet G et al. HIV infection and vaginal douching in Central Africa. *AIDS*, 1997, 11:101-106.
56. Dallabetta GA et al. Traditional vaginal agents: use and association with HIV infection in Malawian women. *AIDS*, 1995, 9:193-297.
57. Sandala L et al. "Dry Sex" and HIV infection among women attending a sexually transmitted diseases clinic in Lusaka, Zambia. *AIDS*, 1995, 9(Suppl 1):S61-S68.
58. Taha TE et al. Knowledge of HIV status and its influence on Reproductive intentions of women in Blantyre, Malawi. Xth International Conference on AIDS and STD in Africa, Abidjan, Cote d'Ivoire, 7-11 December 1997, Abstract.
59. Ahluwalia IB, De Villis RF, Thomas JC. Reproductive decisions of women at risk for acquiring HIV infection. *AIDS Educ Prev*, 1998, 10(1):90-97.
60. Feldblum PJ et al. The effectiveness of barrier methods in preventing the spread of HIV. *AIDS*, 1995, 9(Suppl A):585-593.
61. Drew WL et al. Evaluation of the virus permeability of a new condom for women. *Sexually Transmitted Diseases*, 1990, 17:110-112.
62. Lindgren S et al. A Pattern of HIV viraemia and CD4 levels in relation to pregnancy in HIV 1 infected women. *Scan J Infect Dis*, 1996, 28:425-433.
63. Rich KC et al. CD4+ lymphocytes in perinatal human immunodeficiency virus (HIV) infection: evidence for pregnancy-induced immune depression in uninfected and HIV-infected women. *J Infect Dis*, 1995, 172:1221-1227.
64. Jensen LP et al. Acquired immune deficiency syndrome in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1984, 148(8):1145-6.
65. Minkoff H et al. Pregnancies resulting in infants with acquired immune deficiency syndrome or AIDS related complex. *Obstet Gynecol*, 1987, 69:285.
66. Hocke C et al and the Groupe d'epidemiologie clinique du SIDA en Aquitaine. Prospective cohort study of the effect of pregnancy in the progression of human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol*, 1995, 86(6):886-891.
67. Brettelle RP et al. HIV infection in women: immunological markers and the influence of pregnancy. *AIDS*, 1995, 9:1177-1184.
68. Weisser M et al. The Swiss HIV Cohort Study (SHCS), and the Swiss Collaborative HIV and Pregnancy Study (SCHPS). Does pregnancy influence the course of HIV infection? Evidence from two large Swiss cohort studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1998, 17(5):404-410.
69. Schaefer A et al. The effect of pregnancy on the natural course of HIV infection. IV International Conference on AIDS, Stockholm, 1988, Abstract 4039.
70. Bessinger R et al. Pregnancy is not associated with the progression of HIV disease in women attending an HIV outpatient program. *Am J Epidemiol*, 1998 147(5):434-440.
71. Landers DV, Martinez de Tejada B, Coyne BA. Immunology of HIV and pregnancy. The effects of each on the other. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1997, 24(4):821-831.
72. Biggar RJ et al. Helper and suppresser lymphocyte changes in HIV-infected mothers and their infants. IV International Conference on AIDS, Stockholm, 1988, Abstract 4032.
73. French R, Brocklehurst P. The effect of pregnancy on survival in women infected with HIV: a systematic review of literature and meta-analysis. *Br J Obstet Gynaecol*, 1998, 105:827-835.
74. Burns DN et al. The influence of pregnancy on human immunodeficiency virus type 1 infection: antepartum and postpartum changes in human immunodeficiency virus type 1 viral load. *Am J Obstet Gynecol*, 1998, 178(2):355-359.
75. Temmerman M. Human immunodeficiency virus and women. *J Obstet Gynecol*, 1994, 14(Suppl 2):S70-S75.
76. Ryder RW, Temmerman M. The effects of HIV-1 infection during pregnancy and the perinatal period on maternal and child health in Africa. *AIDS*, 1991, 5(Suppl 1):S75-S85.
77. Johnstone FD. Pregnancy outcome and pregnancy management in HIV-infected women. In: Johnson MA, Johnstone FD (eds). *HIV Infection in women*. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1993:187-198.
78. Temmerman M et al. HIV-1 and immunological changes during pregnancy: a comparison between HIV-1 seropositive and HIV-1 seronegative women in Nairobi, Kenya. *AIDS*, 1995, 9:1057-1060.
79. Miotti PG, Chipangwi JD, Dallabetta G. The situation in Africa. *Ballieres Clinical Obstet Gynecol*, 1992, 6(1):165-185.
80. Taha TET et al. HIV, maternal death and child survival in Africa. *AIDS*, 1996, 10(1):111-112.
81. Ryder RW et al. Mortality in HIV-1 seropositive women, their spouse and their newly born children during 36 months of follow up in Kinshasa, Zaire. *AIDS*, 1994, 8:667-672.
82. Bakas C, Zarou DM, de Caprariis PJ. First-trimester spontaneous abortions and the incidence of human immunodeficiency virus seropositivity. *J Reprod Med*, 1996, 41(1):15-18.
83. Johnstone FD. HIV and pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*. 1996. 103:1184-1190.

84. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1998, 105:839-848.
85. Turner BJ et al. Prenatal care and birth outcomes of a cohort of HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1996, 12:259-267.
86. Turner NJ et al. Prenatal care of HIV-infected women: analysis of a large New York State cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1995, 9:371-378.
87. Hira SK et al. Apparent vertical transmission of HIV-1 by breastfeeding in Zambia. *J Paediatr*, 1990, 117:421-424.
88. McIntyre JA. Pregnancy and HIV infection at Baragwanath Hospital, 1987-1993. Eighth International Conference on AIDS and STD in Africa, Marrakesh, 1993, Abstract ThOP13.
89. Ryder RW et al. Perinatal transmission of the human immunodeficiency virus type-1 to infants of seropositive women in Zaire. *N Engl J Med*, 1989, 320:1637-1642.
90. Temmerman M et al. Infection with HIV as a risk factor for adverse pregnancy outcome. *AIDS*, 1990, 4:139-144.
91. Minkoff HL et al. Serious infections during pregnancy among women with advanced human immunodeficiency virus infection. *Am J Obstet Gynecol*, 1990, 162:30-34.
92. Langston C et al. Excess intrauterine fetal demise associated with maternal human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*, 1995, 172:1451-1460.
93. D'Ubaldo C et al. Association between HIV-1 infection and miscarriage: a retrospective study. *AIDS*, 1998, 12(9):1087-93.
94. Byabamazina CR et al. HIV/Syphilis serology as an indicator of past pregnancy outcomes among antenatal attendees in Kampala. IXth International Conference on AIDS and STD in Africa, Kampala, 1995, Abstract TuC108.
95. Shearer WT et al. Early spontaneous abortion and fetal thymic abnormalities in maternal-to-fetal HIV infection. *Acta Paediatr*, 1997, Suppl 421:60-64.
96. Klugman KP et al. Serological markers of sexually transmitted diseases associated with HIV-1 infection in pregnant black women. *S Afr Med J*, 1991, 80:243-244.
97. Leroy V et al. Should screening of genital infections be part of antenatal care in areas of high HIV prevalence? *Genitourin Med*, 1995, 71(4):207-211.
98. Johnstone FD et al. Does infection with HIV affect the outcome of pregnancy? *Br Med J*, 1988, 296:487.
99. Mauri A et al. Obstetric and perinatal outcome in human immunodeficiency virus-infected pregnant women with and without opiate addiction. *Euro J Obstet Gynecol*, 1995, 58:135-140.
100. Taha TET et al. The effect of human immunodeficiency virus infection on birthweight, and infant and child survival in urban Malawi. *Int J epidemiol*, 1995, 24:1022-1028.
101. Rabkin CS et al. Kaposi's sarcoma in pregnant women. *Nature*, 1995, 377:21-22.
102. Bergstrom S et al. HIV infection and maternal outcome of pregnancy in Mozambican women: a case control study. *Genitourin Med*, 1995, 71:323-324.
103. Braddick MR et al. Impact of maternal HIV infection on obstetrical and early pregnancy outcome. *AIDS*, 1990, 4:1001-1005.
104. Spinello A et al. The effect of fetal infection with human immunodeficiency virus type 1 on birthweight and length of gestation. *Euro J Obstet Gynecol*, 1994, 57:13-17.
105. Markson LE et al. Association of maternal HIV infection with low birth weight. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1996, 13(3):227-234.
106. Johnstone FD, Raab GM, Hamilton BA. The effect of human immunodeficiency virus infection and drug use on birth characteristics. *Obstet Gynecol*, 1996, 88(3):321-326.
107. Leroy V et al. Effect of HIV-1 infection on pregnancy outcome in women in Kigali, Rwanda, 1992-1994. *AIDS*, 1998, 12(6):643-650.
108. Gray G, McIntyre JA, Pettifor J. Difference in growth and illness between breastfed and formula fed infants born to HIV positive women in Soweto. IXth International Conference on AIDS and STD in Africa, Kampala, 1995, Abstract ThB280.
109. Bulterys M et al. Fatal complications after Caesarian section in HIV-infected women. *AIDS*, 1996, 10(8):923-924.
110. Semprini AE et al. The incidence of complications after caesarean section in 156 HIV-positive women. *AIDS*, 1995, 9:913-917.
111. Newell M-L, Gray G, Bryson YJ. Prevention of mother-to child transmission of HIV-1 transmission. *AIDS*, 1997, 11(Suppl A):S165-S172.
112. Working Group on mother-to-child transmission of HIV. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America and Europe: results from 13 perinatal studies. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1995, 8:506-510.
113. Reggy A, Simonds RJ, Rogers M. Preventing perinatal HIV transmission. *AIDS*, 1997, 11(Suppl A):S61-S67.
114. Simonds RJ et al. Impact of zidovudine use on risk and risk factors for perinatal transmission of HIV. *Perinatal AIDS Collaborative Transmission Studies*. *AIDS*, 1998, 12(3):301-308.
115. Backe E et al. Fetal organs infected by HIV-1. *AIDS*, 1993, 7:896-897.
116. Mofenson LM. Interaction between the timing of perinatal human immunodeficiency virus infection and the design of preventive and therapeutic interventions. *Acta Paediatr*, 1997, Suppl 421:1-9.
117. Viscarello RR et al. Fetal blood sampling in HIV- seropositive women before elective midtrimester termination of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1992, 167:1075-1079.
118. Goedert JJ et al. International Registry of HIV-exposed twins. High risk of HIV-1 infection for first born twins. *Lancet*, 1991, 338:1471-1475.
119. European Collaborative Study. Caesarean section and the risk of vertical transmission of HIV-1 infection. *Lancet*, 1994, 343:1464-1467.
120. Landesman SH et al for the Women and Infants Transmission Study. Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. *N Engl J Med*, 1996, 334:1617-1623.
121. Brossard Y et al. Frequency of early in-utero HIV-1 infection: a blind DNA polymerase chain reaction study on 100 fetal thymuses. *AIDS*, 1995, 9(4):359-366.
122. Mofenson LM. Mother-child HIV-1 transmission: timing and determinants. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1997, 24(4):759-784.
123. Fowler MG. Update: transmission of HIV-1 from mother to child. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 1997, 9(6):343-348.
124. Kuhn L et al. Timing of maternal-infant HIV transmission: associations between intrapartum factors and early polymerase chain reaction results. *AIDS*. 1997. 11:429-435.

125. Choquet C et al. Timing of mother-to-child transmission and diagnosis of infection based on polymerase chain reaction in the neonatal period by a non-parametric methods. *AIDS*, 1997, 11:1183-1199.
126. Vials JM. A review of the literature on prevention of early vertical transmission of the HIV virus. *Midwifery*, 1997, 13(4):216-220.
127. Bryson YJ et al. Proposed definition for in-utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med*, 1992, 327:1246-1247.
128. Rouzioux C et al and the HIV infection in newborns French Collaborative Study Group. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. *Am J Epidemiol*, 1995, 142(12):1330-1337.
129. Kalish LA et al. Defining the time of fetal or perinatal acquisition of human immunodeficiency virus type 1 on the basis of age at first positive culture. *J Infect Dis*, 1997, 175:712-715.
130. Bertolli J et al. Estimating the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus in a breastfeeding cohort in Kinshasa, Zaire. *J Infect Dis*, 1996, 174:722-726.
131. Bryson Y. Perinatal HIV-1 transmission: recent advances and therapeutic interventions. *AIDS*, 1996, 10(Suppl 3):S33-S42.
132. Steihm ER. Newborn factors in maternal-infant transmission of pediatric HIV infection. *J Nutr*, 1996, 126:2632S-2636S.
133. Goedert JJ et al. Mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1: association with prematurity or low anti gp-120. *Lancet*, 1989, 2:1351-1354.
134. Shearer WT, Kalish LA, Zimmerman PA. CCR5 HIV-1 vertical transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1998, 17(2):180-181.
135. Mtiamavalye L et al. Maternal-infant transmission of HIV-1. *N Engl J Med*, 1995, 332:890-891.
136. Ryder RW, Behets F. Reasons for the wide variation in reported rates of mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS*, 1994, 8:1495-1497.
137. Nieburg P et al. Contribution of breastfeeding to the reported variation in rates of mother-to-child HIV transmission. *AIDS*, 1995, 9(4):396-397.
138. Hengsel RL et al. Neutralizing antibody and perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1998, 14(6):475-481.
139. Cohen M et al. Prophylactic cesarean section and HIV seropositive patients. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, 1996, 25(8):846-850.
140. Newell ML. Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV?1. *AIDS*, 1997, 12:831-837.
141. Butlers M, Lepage P. Mother-to-child transmission of HIV. *Curr Opin Ped*, 1998, 10:143-150.
142. European Collaborative Study. Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet*, 1992, 339:1007-1012.
143. Mayaux MJ et al. Maternal factors associated with perinatal HIV-1 transmission: the French cohort study: 7 years of follow up observation. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1995, 8:188-194.
144. Mayaux MJ et al. Maternal viral load during pregnancy and mother-to child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French Perinatal Cohort Studies. *J Infect Dis*, 1997, 175:172-175.
145. Thea DM et al and the New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Group. The effect of maternal viral load on the risk of perinatal transmission of HIV-1. *AIDS*, 1997, 11:437-444.
146. Sperling R et al. Maternal plasma HIV-1 RNA and the success of zidovudine (ZDV) in the prevention of mother-to-child transmission. Third International Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington DC, 1996, Abstract LB1.
147. Burchett S et al. Assessment of maternal plasma viral load as a correlate of vertical transmission. Third International Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington DC, 1996, Abstract LB3.
148. Coll O et al. Vertical HIV-1 transmission correlated with a high maternal viral load at delivery. *J Acquir Immune Defic Hum Retrovirol*, 1997, 14:26-30.
149. Scarlatti G et al. Transmission of human immunodeficiency virus type 1 (HIV?1) from mother to child correlates with viral phenotype. *Virology*, 1993, 197:624-629.
150. Thea DM et al. The effect of maternal viral load on the risk of perinatal transmission of HIV-1. *J Infect Dis*, 1997 175:707-711.
151. Cao Y et al. Maternal HIV-1 viral load and vertical transmission of infection: The Ariel Project for the prevention of HIV transmission from mother to infant. *Nature Medicine*, 1997, 3:549-552.
152. O'Shea S et al. Maternal viral load, CD4 cell count and vertical transmission of HIV-1. *J Med Virol*, 1998, 54(2):113-117.
153. Shaffer N et al. High maternal viral load predicts perinatal HIV-1 transmission and early infant progression. Third International Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington DC, 1996, Abstract 30.
154. Fang G et al. Maternal plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA level: a determinant and projected threshold for mother-to-child transmission. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92:12100-12104.
155. Koup R et al. Lack of maternal viral threshold for vertical transmission of HIV-1. Third International Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington DC, 1996, Abstract LB2.
156. John GC, Kreiss J. Mother-to child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Epidemiol Rev*, 1996, 18(2):149-157.
157. Clemetson DBA et al. Detection of HIV DNA in cervical and vaginal secretions. *JAMA*, 1993, 269:2860-2864.
158. Loussert-Ajaka I et al. HIV-1 detection in cervicovaginal secretions during pregnancy. *AIDS*, 1997, 11(13):1575-1581.
159. Nduati R et al. Human immunodeficiency virus type 1-infected cells in breast milk: association with immunosuppression and vitamin A deficiency. *J Infect Dis*, 1995, 172:1461-1468.
160. John GC et al. Genital shedding of human immunodeficiency virus type-1 DNA during pregnancy: association with immunosuppression, abnormal cervical and vaginal discharge and severe vitamin A deficiency. *J Infect Dis*, 1997, 175(1):57-62.
161. Van de Perre P et al. Infective and anti-infective properties of breast milk from HIV-1 infected women. *Lancet*, 1993, 341(8850):914-8.
162. Landers DV. Nutrition and immune function II: maternal factors influencing transmission. *J Nutr*, 1996, 126:S2637-2640.
163. Dickover RE et al. Identification of levels of maternal HIV-1 RNA associated with risk of perinatal transmission: effect of maternal zidovudine treatment on viral load. *JAMA*, 1996, 275:599-605.
164. Bulterys M, Lepage P. Mother-to-child transmission of HIV. *Curr Opin Pediatr*, 1998, 10(2):143-150.
165. Boswell et al. The distribution of HIV-1 serotypes in Africa. IX International Conference on AIDS and STD in Africa, Kampala, 1995, Abstract MoA041.
166. Kuanusont C et al. HIV-1 subtypes and male to female transmission in Thailand. *Lancet*, 1995, 345:1078-1083.
167. Cavaco-Silva P et al. Virological and molecular demonstration of human immunodeficiency virus type 2 vertical transmission. *J Virol*, 1998, 72(4):3418-3422.
168. Lamers SL et al. Persistence of multiple maternal genotypes of human immunodeficiency virus type 1 in infants infected by vertical

- transmission. *J Clin Invest*, 1994, 93:380-390.
169. Wolinsky SM et al. Selective transmission of human immunodeficiency virus type-1 variants from mothers to children. *Science*, 1992, 225:1134-1137.
170. Scarlatti G et al. Comparison of variable region 3 sequences of human immunodeficiency virus type 1 from infected children with the RNA and DNA sequences of the virus populations of their mothers. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90:1721-1725.
171. Ometto L et al. Viral phenotype and host cell susceptibility to HIV-1 infection as risk factors for mother-to-child HIV-1 transmission. *AIDS*, 1996, 9:427-434.
172. Spencer TL, Danker OM, Spector SA. Clinical significance of HIV-1 phenotype in infected children. *J Infect Dis*, 1994, 169:491-495.
173. Reinhardt PP et al. Human cord blood mononuclear cells are preferentially infected by non syncytium-inducing, macrophage-tropic human immunodeficiency type 1 isolates. *J Clin Microbiol*, 1995, 33:292-297.
174. van't Wout AB et al. Macrophage-tropic variants initiate human immunodeficiency virus type-1 infection after sexual, parenteral, and vertical transmission. *J Clin Invest*, 1994, 94(5):2060-2067.
175. Colognesi C et al. The role of virologic and immunologic factors in mother-to-child transmission of HIV-1. *Am J Reprod Immunol*, 1997, 38(3):197-200.
176. De Rossi A et al. Viral phenotype in mother-to-child HIV-1 transmission and disease progression of vertically acquired HIV-1 infection. *Acta Paediatr*, 1997 Suppl 421:22-28.
177. Bulterys M, Goedert JJ. From biology to sexual behaviour - towards the prevention of mother to child transmission of HIV. *AIDS*, 1995, 10:1287-1289.
178. Eastman PS et al. Maternal viral genotypic zidovudine resistance and infrequent failure of zidovudine therapy to prevent perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 in pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076. *J Infect Dis*, 1998, 177(3):557-564.
179. McIntosh K. Antiretroviral resistance and HIV vertical transmission. *Acta Paediatr*, 1997, Suppl 421:29-32.
180. Fowler MG, Rogers MF. Overview of perinatal infection. *J Nutr*, 1996, 126:2602S-2607S.
181. European Collaborative Study. Vertical transmission of HIV-1: maternal immune status and obstetric factors. *AIDS*, 1996, 10:1675-1681.
182. Pitt J et al. Maternal immunologic and virologic risk factors for infant human immunodeficiency virus type 1 infection: findings from the Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis*, 1997, 175:567-575.
183. Lallemand M, Lallemand-Le Coeur S, Nzingoula S. Perinatal transmission of HIV in Africa. In: Essex M et al (eds). *AIDS in Africa*. New York, Raven Press, 1994:211-235.
184. Wood L. Perinatal Transmission of HIV-1 (letter). *JAMA*, 1996, 276(16):1300.
185. Scarlatti G et al. Mother to child transmission of human immunodeficiency virus type 1: correlation with neutralizing antibodies against primary isolates. *J Infect Dis*, 1993, 168:207-210.
186. Kliks SC et al. Features of HIV-1 that could influence maternal-child transmission. *JAMA*, 1994, 272:467-474.
187. Husson RN et al. Vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: autologous neutralizing antibody, virus load and virus phenotype. *J Paediatr*, 1995, 126:865-871.
188. Bryson YJ et al. The role of maternal autologous neutralizing antibody in prevention of maternal fetal HIV-1 transmission. *J Cell Biochem*, 1993, Suppl 17E:95.
189. Halsey NA et al. Lack of association between maternal antibodies to V3 loop peptides and maternal-infant transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1992, 5:153-157.
190. Robertson CA et al. Maternal antibodies to gp120 V3 sequence do not correlate with protection against vertical transmission of human immunodeficiency virus. *J Infect Dis*, 1992, 166:704-709.
191. Jenkins M et al. Association between anti-human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1) antibody-dependent cellular cytotoxicity antibody titres at birth and vertical transmission of HIV-1. *J Infect Dis*, 1994, 170:308-312.
192. Ugen KE et al. Vertical transmission of Human immunodeficiency virus type 1: seroreactivity by maternal antibodies to the carboxy region of the gp41 envelope glycoprotein. *J Infect Dis*, 1997, 175:63-69.
193. Van de Perre P et al. Postnatal transmission of HIV-1 associated with breast abscess. *Lancet*, 1992, 339:1490-1491.
194. Nduati RW et al. Human immunodeficiency virus type 1-infected cells in breast milk: association with immunosuppression and vitamin A deficiency. *J Infect Dis*, 1995, 172(6):1461-1468.
195. Semba RD et al. Maternal vitamin A deficiency and mother to child transmission of HIV?1. *Lancet*, 1994, 343:1593-1597.
196. Burger H et al. Maternal serum vitamin A levels are not associated with mother-to-child transmission in the United States. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1997, 14(4):321-326.
197. Greenberg BL et al. Vitamin A deficiency and maternal-infant transmission of HIV in two metropolitan areas in the United States. *AIDS*, 1997, 11:325-332.
198. Semba RD. Vitamin A, immunity and infection. *Clin Infect Dis*, 1994, 19:489-499.
199. Burns DN et al. Cigarette smoking, premature rupture of membranes, and vertical transmission of HIV-1 among women with low CD4+ levels. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1994, 7:718-726.
200. Turner BJ et al. Cigarette smoking and maternal-child HIV transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1997, 14:327-337.
201. Matheson PB et al and the New York City Perinatal HIV transmission Collaborative Study. Association of maternal drug use during pregnancy with mother-to-child transmission. *AIDS*, 1997, 11(7):941-942.
202. Rodriguez EM et al. Association of maternal drug use during pregnancy with maternal HIV culture positivity and perinatal transmission. *AIDS*, 1996, 10(3):273-282.
203. Matheson PB et al. Heterosexual behaviour during pregnancy and perinatal transmission of HIV-1. *AIDS*, 1996, 10:1249-1256.
204. Lallemand M et al. Mother to child transmission of HIV-1 in Congo, central Africa. *AIDS*, 1994, 8(10):1451-1456.
205. Bulterys M et al. Multiple sexual partners and mother-to-child transmission of HIV-1. *AIDS*, 1993, 7:1639-1645.
206. Naeye RL, Ross S. Coitus and chorioamnionitis: a prospective study. *Hum Devel*, 1983, 6:91-94.
207. Mandelbrot L et al. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 175:661-667.
208. Temmerman M et al. Risk factors for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus-1 infection. *Am J Obstet*



- Gynecol, 1995, 172:700-705.
209. Wabire-Mangen F et al. Placental risk factors for the vertical transmission of HIV-1 in Uganda. XI International Conference on AIDS, Vancouver, 1996, Abstract TuC341.
210. Shearer WT et al. Role of placental cytokines and inflammation in vertical transmission of HIV infection. *Acta Paediatr*, 1997, Suppl 421:33-38.
211. Anderson VM. The placental barrier to maternal HIV infection. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1997, 24(4):797-820.
212. Douglas GC, King BF. Maternal-fetal transmission of human immunodeficiency virus: a review of possible routes and cellular mechanisms of infection. *Clin Infect Dis*, 1992, 15:678-691.
213. St Louis ME et al. Risk for perinatal HIV-1 transmission according to maternal immunologic, virologic and placental factors. *JAMA*, 1993, 169:2853-2859.
214. Boyer PJ et al. Factors predictive of maternal-fetal transmission of HIV-1. *JAMA*, 1994, 271:1925-1930.
215. Burton GJ et al. Physical breaks in the placental trophoblastic surface: significance in vertical transmission of HIV. *AIDS*, 1996, 10(11):1294-1295.
216. Bloland PB et al. Maternal HIV infection and infant mortality in Malawi: evidence for increased mortality due to placental malaria infection. *AIDS*, 1995, 9:721-726.
217. Nahlen B et al. Association between placental malarial infection and increased risk of mother to infant transmission of HIV-1 in western Kenya. 12th World AIDS Conference, Geneva, 28 June - 3 July 1998, Abstract 23268.
218. Henin Y et al. Virus excretion in the cervicovaginal secretions of pregnant and nonpregnant HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1993, 6:72-75.
219. Duliege AM et al. Birth order, delivery route and concordance in the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mothers to twins. *J Paediatr*, 1995, 126:625-632.
220. Datta P et al. Mother-to child transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1: Report from the Nairobi study. *J Infect Dis*, 1994, 170:1134-1140.
221. Minkoff H et al. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 173:585-589.
222. Biggar RJ et al. Perinatal intervention trial in Africa: effect of birth canal cleansing intervention to prevent HIV transmission. *Lancet*, 1996, 347:1647-1650.
223. Kuhn L et al. Cesarean deliveries and maternal-infant HIV transmission: results from a prospective study in South Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1996, 11:478-483.
224. . Dunn DT et al. Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: a review of prospective studies. *J Acquir Immune Defic Syndr*, 1994, 7:1064-1066.
225. Peckham C. Human immunodeficiency virus and mode of delivery. *Acta Paediatr*, 1997, Suppl 421:104-106.
226. . The European Mode of Delivery Collaboration. Elective caesarean?section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV?1 transmission: a randomised clinical trial. *Lancet*, 1999, 353:1035-1039.
227. Kind C et al. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine prophylaxis. Swiss Neonatal HIV Study Group. *AIDS*, 1998, 12(2):205-210.
228. Mandelbrot L et al. Perinatal HIV-1 transmission: interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French Perinatal Cohort. *JAMA*, 1 July 1998, 280(1):55-60.
229. Luscher MA et al. Anti-HLA alloantibody is found in children but does not correlate with a lack of HIV type 1 transmission from infected mothers. *AIDS Res Hum Retroviruses*, 1998, 4(2):99-107.
230. Misrahi M et al. CCR5 chemokine receptor variant in HIV-1 mother-to-child transmission and disease progression in children. French Pediatric HIV Infection Study Group. *JAMA*, 1998, 279(4):277-280.
231. Mangano A et al. Distribution of the CCR-5 delta32 allele in Argentinian children at risk of HIV-1 infection: its role on vertical transmission. *AIDS*, 1998, 12(1):109-110.
232. MacDonald KS et al. Mother-child class I HLA concordance increases perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission. *J Infect Dis*, 1998, 177(3):551-556.
233. Tovo P et al. Mode of delivery and gestational age influence perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1996, 343:390-391.
234. Mofenson L, Wolinsky SM. Current insights regarding vertical transmission. In: Pizzo PA, Wilfert CM (eds.) *Paediatric AIDS*, Edition 4. Baltimore, Williams and Wilkins, 1995:179-203.
235. Goedert JJ. Vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1: insights from studies of multiple pregnancies. *Acta Paediatr*, 1997, Suppl 421:56-59.
236. Lewis P et al. Cell-free human immunodeficiency virus type 1 in breast milk. *J Infect Dis*, 1998, 177(1):34-39.
237. Dunn DT et al. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *Lancet*, 1992, 340:585-588.
238. Gray GE, McIntyre JA, Lyons SF. The effect of breastfeeding on vertical transmission of HIV-1 in Soweto, South Africa. XI International Conference on AIDS, Vancouver, 1997, Abstract ThC415.
239. Van de Perre P et al. Postnatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child: a prospective study in Kigali, Rwanda. *N Engl J Med*, 1991, 325:585-588.
240. Kambarami RA, Kowo H. The prevalence of nipple disease among breast feeding mothers of HIV seropositive infants. *Cent Afr J Med*, 1997, 43(1):20-22.
241. Bulterys M et al. HIV-1 seroconversion after 20 months of age in a cohort of breastfed children born to HIV-1 infected women in Rwanda. *AIDS*, 1995, 9(1):93-94.
242. Ekpini ER et al. Late postnatal mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire. *Lancet*, 1997, 349:1054-1059.
243. Newell ML, Peckham C. Vertical transmission of HIV infection. *Acta Paediatr*, 1994, Suppl 400:43-45.
244. Newell ML. Vertical transmission of HIV-1: risks and prevention. *J Hosp Infect*, 1995, 30(Suppl I):191-196.
245. Kuhn L, Stein Z. Mother to infant HIV transmission. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 1995, 9(1):1-29.
246. Reducing women's vulnerability to HIV infection. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 1997:1-6.
247. HIV and infant feeding. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 1997:1?2.
248. Kline A, Strickler J, Kermof J. Factors associated with oregnancv and oregnancv resolution in HIV seropositive women. *Soc Sci Med*.

- 1995, 40(11):1539-1547.
249. Thackway SV et al. Fertility and reproductive choice in women with HIV-1 infection. *AIDS*, 1997, 11:663-667.
250. McIntyre JA. Transmission of HIV from mother to child: strategies for prevention. *Maternal & Child Health*, 1996, 21(5):116-118.
251. Shaffer N et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomised controlled trial. *Lancet*, 1999, 353:773-780.
252. Wiktor SZ, Ekpini E, Nduati RW. Prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa. *AIDS*, 1997, 11(Suppl B):S79-S87.
253. Gray GE. Antiretrovirals and their role in preventing mother-to-child transmission of HIV-1 infection. In: Van Praag E, Feryak S, Katz AM (eds.) *The implications of antiretroviral treatments*. Informal Consultation April 1997, Geneva, World Health Organization, 1997 (WHO/ASD/97.2).
254. Brocklehurst P. Interventions for reducing mother-to-child transmission of HIV infection (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software.
255. Connor EM et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*, 1994, 331(18):1173-1180.
256. Sperling RS et al. Maternal, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. *Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol 076 Study Group*. *N Engl J Med*, 1996, 335(22):1621-1629.
257. Wade NA et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*, 1998, 339:1409-14.
258. McIntosh K. Short (and shorter) courses of zidovudine. *N Engl J Med*, 1998, 339:1487-1468.
259. Culnane M et al for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 219/076 Teams. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA*, 1999, 281(2):151-157.
260. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations of the US Public Health Service Task Force on the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of human immunodeficiency virus. *MMWR*, 1994, 43:RR-11.
261. Simonds RJ, Rogers M. Preventing perinatal HIV infection: how far have we come? *JAMA*, 1996, 275:1514-1515.
262. Gibb DM et al. Uptake of interventions to reduce mother-to-child transmission of HIV in the United Kingdom and Ireland. *AIDS*, 1997, 11:F53-F58.
263. Landers DV, Sweet RL. Reducing mother-to-infant transmission of HIV - the door remains open. *N Engl J Med*, 1996, 334:1664-1665.
264. Van de Perre P et al. Zidovudine and breast-feeding. *AIDS Patient Care and STDs*, 1997, 11(1):4-5.
265. Mayaux MJ et al. Acceptability and impact of zidovudine for prevention of mother-to-child human immunodeficiency virus-1 transmission in France. *J Pediatr*, 1997, 131(6):857-862.
266. Fiscus SA et al. Perinatal HIV infection and the effect of zidovudine therapy on transmission in rural and urban counties. *JAMA*, 1996, 275(19):1483-1488.
267. Wiznia A. Zidovudine use to reduce perinatal HIV type 1 transmission in an urban medical center. *JAMA*, 1996, 275:1504-1506.
268. Dabis F et al. Zidovudine to decrease mother-to-child transmission of HIV-1: is it good for developing countries. *AIDS*, 1995, 9(2):204-206.
269. Cartoux M et al. Acceptability of interventions to reduce mother-to-child transmission of HIV-1 in West Africa. *J Acquir Immune Syndr Hum Retrovirol*, 1996, 12:290-292.
270. Meda N et al. The reduction of mother-child transmission of HIV infection in developing countries: potential intervention strategies, obstacles to implementation and perspectives. *Sante*, 1997, 7(2):115-125.
271. Srinivas RV et al. Development of zidovudine-resistant HIV genotypes following postnatal prophylaxis in a perinatally infected infant. *AIDS*, 1996, 10(7):795-796.
272. White A, Eldridge R, Andrews E and the Antiretroviral Pregnancy Registry Advisory Committee. Birth outcomes following zidovudine exposure in pregnant women: the Antiretroviral Pregnancy Registry. *Acta Paediatr*, 1997, Suppl 421:86-88.
273. Connor E et al and Protocol 076 and 219 study groups. Long term effect of ZDV exposure among uninfected infants born to HIV infected mothers in PACTG Protocol 076. 36th Interscience Conference on antimicrobial agents and chemotherapy, New Orleans, 1996, Abstract 111.
274. Ayers KM et al. Nonclinical toxicology studies with zidovudine: genetic toxicity tests and carcinogenicity bioassays in mice and rats. *Fundam Appl Toxicol*, 1996, 32:148-158.
275. Olivero OA et al. AZT is a genotoxic transplacental carcinogen in animal models. *JAIDS*, 1997, 14:A29 Abstract 52.
276. Mansergh G et al. Cost-effectiveness of short-course zidovudine to prevent perinatal HIV type 1 infection in a sub-Saharan African developing country setting. *JAMA*, 1996, 276:139-145.
277. Bueckert H. Costs and benefits of screening pregnant women for HIV (letter). *Can Med Assoc J*, 1996, 155(10):1387.
278. Ecker JL. The cost-effectiveness of human immunodeficiency virus screening in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 1996, 174(2):716-721.
279. Mauskopf J et al. Economic impact of treatment of HIV-positive pregnant women and their newborns with zidovudine. *JAMA*, 1996, 276:132-138.
280. Frenkel LM et al. Analysis of the maternal components of the AIDS Clinical Trial Group 076 zidovudine regimen in the prevention of mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*, 1997, 175:971-974.
281. Simpson BJ, Shapiro ED, Andiman WA. Reduction in the risk of vertical transmission of HIV-1 associated with treatment of pregnant women with orally administered zidovudine alone. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1997, 14:145-152.
282. Dabis F et al for the DITRAME Study Group. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed children in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo-controlled multicentre trial. *Lancet*, 1999, 353:786-792.
283. Wiktor S et al. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomised trial. *Lancet*, 1999, 353:781-785.
284. Glaxo cuts HIV drug cost for developing world. *Nature*, 1998, 392:118.
285. Van Praag E, Feryak S, Katz AM (eds.) *The implications of antiretroviral treatments*. Informal Consultation April 1997, Geneva, World Health Organization, 1997 (WHO/ASD/97.2).
286. Blanche et al. Zidovudine-lamivudine for prevention of mother to child HIV-1 transmission. Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago. Abstract 267. 1999.

287. BHIVA Guidelines Co-ordinating Committee. British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV seropositive individuals. *Lancet*, 1997, 349:1086-1092.
288. Carpenter CCJ et al. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1997. *JAMA*, 1997, 277:1962-1969.
289. De Cock K. Guidelines for managing HIV infection (editorial). *Br Med J*, 1997, 315:1-2.
290. Augenbaum M, Minkoff HL. Antiretroviral therapy in the pregnant woman. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1997, 24(4):833-854.
291. Centers for Disease Control and Prevention. Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. *MMWR*, 1998, 47(Rr-2):1-30.
292. Lambert IS. The prevention of maternal-fetal HIV-1 infection through passive antibody products (HIVIG) and active immunisation (AIDS vaccines). *Pediatr AIDS HIV Infect Fetus Adolesc*, 1995, 6:300-302.
293. Stiehm R et al. for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 185 Team. Efficacy of zidovudine and human immunodeficiency virus (HIV) hyperimmune immunoglobulin for reducing perinatal HIV transmission from HIV-infected women with advanced disease: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 185. *JID*, 1999, 179:567-575.
294. Fast P, Newell M, Mofenson P. Strategies for prevention of perinatal transmission of HIV infection. Report of a consensus workshop (II) Sienna Italy, June 3-6, 1993. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1993, 8:161-175.
295. Fawzi WW et al for the Tanzania Vitamin and HIV Infection Trial Team. Randomised trial of effects of vitamin supplements on pregnancy outcomes and T cell counts in HIV-1 infected women in Tanzania. *Lancet*, 1998, 351:1477-1478.
296. Moodley D, Bobat RA, Cousidis A, Coovadia HM. Caesarean section and vertical transmission of HIV-1. *Lancet*, 1994, 34:338.
297. Read J. Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: a meta analysis from fifteen prospective cohort studies (The International Perinatal HIV Group). 12th World AIDS Conference, Geneva, 28 June - 3 July 1998, Abstract 23603.
298. Fowler MG, Mofenson L. Progress in the prevention of perinatal HIV-1. *Acta Paediatr*, 1997, Suppl 421:97-103.
299. Burman LG et al. Prevention of excess neonatal morbidity associated with group B streptococci by vaginal chlorhexidine disinfection during labour. *Lancet*, 1992, 340:65-69.
300. Taha TE et al. The effect of cleansing the birth canal with antiseptic solution on maternal, and newborn morbidity and mortality in Malawi: clinical trial. *Br Med J*, 1997, 315:216-219.
301. Hofmeyr GJ, McIntyre JA. Preventing perinatal infections (editorial). *Br Med J*, 1997, 315(7102):199-200.
302. Tess BH et al. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. *AIDS*, 1998, 12(5):513-520.
303. Bobat R et al. Breastfeeding by HIV-1 infected women and outcome in their infants: a cohort study from Durban, South Africa. *AIDS*, 1997, 11(13):1627-1633.
304. Kreiss J. Breastfeeding and vertical transmission of HIV-1. *Acta Paediatr* 1997, Suppl 421:113-117.
305. Kuhn L, Stein Z. Infant survival, HIV infection and feeding alternatives in less-developed countries. *Am J Public Health*, 1997, 87(6):926-931.
306. Zimmer P, Garza C. Maternal considerations in formulating HIV-related breast-feeding recommendations (editorial). *Am J Public Health*, 1997, 87(6):904-906.
307. The Italian Register for HIV Infection in Children. Human immunodeficiency virus type 1 infection and breast milk. *Acta Paediatr*, 1994, Suppl 400:51-58.
308. Kennedy KA, Visness CM, Rogan WJ. Breastfeeding and AIDS: a health policy analysis. *AIDS & Public Policy J*, 1992, Spring:18-27.
309. Nicoll A et al. Infant feeding policy and practice in the presence of HIV-1 infection. *AIDS*, 1995, 9:107-109.
310. Brookmeyer R et al. Estimating the rate of occurrence of new HIV infections using serial prevalence surveys: the epidemic in India. *AIDS*, 1996, 10(8):924-925.
311. Recent HIV seroprevalence levels by country. Washington, DC, United States Bureau of the Censuses, Health Studies Branch, 1993.
312. Sherr L. HIV testing in pregnancy. In: Squire C (ed.) *Women and AIDS: psychological perspectives*. London, Sage Publications, 1993:42-68.
313. Meadows J, Catalan J. Comment on "Is HIV testing in antenatal clinics worthwhile? Can we afford it?" *AIDS Care*, 1995, 7(2):143-145.
314. Saba J. Identification of HIV infection in pregnancy: another era. *Acta Paediatr*, 1997, Suppl 421:65-66.
315. Minkoff H, Willoughby A. The future of prenatal HIV testing. *Acta Paediatr*, 1997, Suppl 421:72-77.
316. American Medical Association. Provisional Committee on Pediatric AIDS Perinatal Human Immunodeficiency Virus Testing. *Pediatrics*, 1995, 95(2):303-307.
317. Grady GF. HIV mass screening of infants and mothers: historical, technical and practical issues. *Acta Paediatr Suppl*, 1994, 40:39-42.
318. Brenner B. Testing for HIV in pregnancy: some ethical considerations. *N Z Med J*, 1996, 109(1032):409-410.
319. Chrystie IL et al. Is HIV testing in antenatal clinics worthwhile? Can we afford it? *AIDS Care*, 1995, 7(2):135-142.
320. Phillips KA et al. HIV counseling and testing of pregnant women and women of childbearing age by primary care providers: self reported beliefs and practices. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1997, 14:174-178.
321. Houshyar A. Screening pregnant women for HIV antibody: cost-benefit analysis. *AIDS & Public Policy J*, 1991, 6(2):98-103.
322. Fischer CT. Prenatal and neonatal HIV testing (letter). *JAMA*, 1996, 275(5):357.
323. The status and trends of the global HIV/AIDS pandemic. Satellite symposium, July 5-6 1996. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS, 1996.
324. Bergsjö P. African strategy. How to fight the human immunodeficiency virus. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1995, 74:325-329.
325. Centers for Disease Control and Prevention. US Public Health Service recommendations for human immunodeficiency virus counseling and voluntary testing for HIV of pregnant women. *MMWR*, 1995, 44:1-15.
326. Department of Health. Guidelines for offering voluntary named HIV antibody testing to women receiving antenatal care. London, Department of Health, 1994.
327. Noone A, Goldberg D. Antenatal testing: what now? *Br Med J*, 1997, 314:1429-1430.
328. Lewis R et al. The impact of initiating a human immunodeficiency virus screening program in an urban obstetric population. *Am J Obstet Gynecol*, 1995, 173(4):1329-1333.
329. Minkoff H, Willoughby A. Pediatric HIV disease, zidovudine in pregnancy and unblinding heelstick surveys. *JAMA*, 1995, 274(14):1165-1168.

330. Macdonagh SE et al. Descriptive survey of antenatal HIV testing in London: policy, uptake and detection. *Br Med J*, 1996, 313:532-533.
331. Phillips KA et al. HIV counselling and testing of pregnant women (letter). *JAMA*, 1996, 276(4):283-284.
332. Centers for Disease Control and Prevention. HIV testing among women aged 18-44 years - United States 1991 and 1993. *Morb Mortal Wkly Rep*, 1996, 45(34):733-737.
333. Rey D et al. Knowledge and behaviour of pregnant women towards HIV infection and screening. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 1997, 26(1):57-63.
334. Adu-Sarkodie Y. Why Abena is not having an HIV test. *Br Med J (SA edition)*, 1996, 4:725.
335. Rothenberg KH, Paskey SJ. The risk of domestic violence and women with HIV infection: implications for partner notification, public policy and the law. *Am J Public Health*, 1995, 85:1569-1576.
336. Lester P et al. The consequences of a positive prenatal HIV antibody test for women. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1995, 10:341-349.
337. Temmerman M et al. The right not to know HIV-test results. *Lancet*, 1995, 345:969-970.
338. Ladner J et al. A cohort study of factors associated with failure to return for HIV post test counselling in pregnant women: Kigali, Rwanda, 1992-1993. *AIDS*, 1996, 10:69-75.
339. Sorin MD, Tesoriero JM, LaChance-McCullough ML. Correlates of acceptance of HIV testing and post-test counselling in the obstetrical setting. *AIDS Educ Prev*, 1996, 8(1):71-85.
340. World Health Organization. The importance of simple/rapid assays in HIV testing: WHO recommendations. *Weekly Epidemiological Record*, October 1998.
341. World Health Organization. Revised recommendations for the selection and cure of HIV antibody tests. *Weekly Epidemiological Record*, 1997, 72:81-83.
342. Wilkinson D et al. On site HIV testing in resource poor settings: is one rapid test enough? *AIDS*, 1997, 11:377-381.
343. Kassler WJ et al. On-site, rapid HIV testing with same day results and counselling. *AIDS*, 1997, 11:1045-1051.
344. Sherr L. Psychosocial aspects of providing care for women with HIV infection. In: Minkoff H, DeHovitz JA, Duerr A (eds.), *HIV infection in women*, New York, Raven Press, 1995:107-123.
345. Sherr L. Pregnancy and childbirth. *AIDS Care*, 1997, 9:69-77.
346. Levine C, Allen MH. Social interventions in the care of human immunodeficiency virus (HIV)-infected pregnant women. *Semin Perinatol*, 1995, 19(4):232-329.
347. Provision of HIV/AIDS care in resource-strained settings. Geneva, World Health Organization, 1995 (WHO/GPA/TCO/HCS/95.14).
348. Kass NE. Policy, ethics and reproductive choice: pregnancy and childbearing among HIV infected women. *Acta Paediatr Suppl*, 1994, 400:95-98.
349. De Vincenzi I et al and the SEROCO Study Group. Pregnancy and contraception in a French cohort of HIV-infected women. *AIDS*, 1997, 11:333-338.
350. Johnstone FD et al. Women's knowledge of their HIV state: its effect on their decision whether to continue the pregnancy. *Br Med J*, 1990, 300:23-24.
351. Selwyn P et al. Prospective study of human immunodeficiency virus infection and pregnancy outcome in intravenous drug users. *JAMA*, 1989, 261:1289-1294.
352. Allen S et al. Pregnancy and contraception use among Rwandan women after HIV testing and counselling. *Am J Public Health*, 1993, 83(5):705-710.
353. Lindsay MK et al. The impact of knowledge of Human Immunodeficiency Virus Serostatus on contraceptive choice and repeat pregnancy. *Obstet Gynecol*, 1995, 85:675-679.
354. Amaro H. Reproductive choice in the age of AIDS: policy and counselling issues. In: Squire C (ed.) *Women and AIDS: psychological perspectives*. London, SAGE Publications, 1993:21-41.
355. King R et al. A family planning intervention to reduce vertical transmission of HIV in Rwanda. *AIDS*, 1995, 9(Suppl 1):S45-S51.
356. Stephenson JM, Griffioen A and the study group for the Medical Research Council. Collaborative Study of Women with HIV. The effect of HIV diagnosis on reproductive experience. *AIDS*, 1996, 10:1683-1687.
357. Allen S et al. Confidential HIV testing and condom promotion in Africa. *JAMA*, 1992, 268:3338-3343.
358. Baker DA. Management of the female HIV-infected patient. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 1994, 10:935-938.
359. McIntyre JA. Management of HIV positive pregnant women. *Cont Med Educ*, 1996, 14(6):781-788.
360. McIntyre JA. HIV/AIDS. In: *Topics in Obstetrics & Gynaecology*, Bassin J (ed.) Johannesburg, Julmar Communications, 1994:72-77.
361. Silebi MI. Case management of the perinatal patient with HIV infection. *AIDS Patient Care*, 1995:82-85.
362. Scaravelli G, Thorne C, Newell ML. The management of pregnancy and delivery in HIV-infected women in Europe. *Euro J Obstet Gynecol*, 1995, 62:7-13.
363. Cooper ER et al. After AIDS Clinical Trial 076: the changing pattern of zidovudine use in pregnancy and the subsequent reduction in the vertical transmission of human immunodeficiency virus in a cohort of infected women and their infants. *J Infect Dis*, 1996, 174:1207-1211.
364. Tuomala RE. Prevention of transmission Pharmaceutical and obstetric approaches. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 1997, 24(4):785-795.
365. Campbell ID, Williams G. *AIDS management: an integrated approach. Strategies for Hope No 3*. London, Actionaid, 1990.
366. Urassa EJM et al. The role of HIV infection in pregnancy wastage in Dar es Salaam, Tanzania. *J Obstet Gynaecol Central Af*, 1992, 10:70-72.
367. Sukwa TY, Bakketeig L, Kanyama I, Samdal HH. Maternal Human Immunodeficiency Virus infection and pregnancy outcome. *Cent Afr J Med*, 1996, 42(8):233-235.
368. Newell M-L et al. Immunological markers in HIV-infected pregnant women. *AIDS*, 1997 11(15):1859-1865.
369. Lepage P et al. Perinatal transmission of HIV-1: lack of impact of maternal HIV infection on characteristics of live births and neonatal mortality in Kigali, Rwanda. *AIDS*, 1990, 5:295-300.
370. Mwakagile D et al. High frequency of sexually transmitted diseases among pregnant women in Dar es Salaam, Tanzania: need for intervention. *East Afr Med J*, 1996, 73(10):675-678.
371. Govender L et al. Bacterial vaginosis and associated infections in pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 1996. 55(1):23-28.

372. Semba R. Overview of the potential role of vitamin A in mother-to-child transmission of HIV-1. *Acta Paediatr*, 1997, Suppl 421:107-112.
373. Semba RD et al. Maternal vitamin A deficiency and child growth failure during human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1997, 14:232-236.
375. Hoffman CA, Munson R. Ethical issues in the use of zidovudine to reduce perinatal transmission of HIV. *N Engl J Med*, 1995, 332:891.
376. Melvin AJ et al. Effect of pregnancy and zidovudine therapy on in HIV-1 infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*, 1997, 14:232-236.
377. Carmichael C. Preventing perinatal HIV transmission: zidovudine use during pregnancy. *Am Fam Phys*, 1997, 55(1):171-174.
378. Montaner JSG, Hogg RS, O'Shaughnessy MV. Emerging international consensus for use of antiretroviral therapy. *Lancet*, 1997, 349:1042.
379. Antiretroviral therapy for HIV infection in 1996. Recommendations of an International Panel. *JAMA*, 1996, 276:146-154.
380. HIV and infant feeding: Guidelines for decision makers. Geneva, 1998 (UNAIDS/98.3, WHO/FRH/NUT/CHD/98.1, UNICEF/PD/NUT(J)98.1).
381. HIV and infant feeding: A guide for health care managers and supervisors. Geneva, 1998 (UNAIDS/98.4, WHO/FRH/NUT/CHD/98.2, UNICEF/PD/NUT(J)98.2).
382. Royal College of Pathologists. HIV infection: hazards of transmission to patients and health care workers during invasive procedures. London, Royal College of Pathologists, 1992.
383. Verkuyl DA. Practising obstetrics and gynaecology in areas with a high prevalence of HIV infection. *Lancet*, 1995, 346:293-296.
384. Veeken H et al. Occupational HIV infection and health care workers in the tropics. *Trop Doctor*, 1991, 21:28-31.
385. Smith JR, Grant JM. The incidence of glove puncture during caesarean section. *J Obstet Gynecol*, 1990, 10:317-318.
386. Smith JR, Kitchen VS. Reducing the risk of infection for obstetricians. *Br J Obstet Gynecol*, 1991, 98:124-126.
387. HIV prevention and care: teaching modules for nurses and midwives. Geneva, World Health Organization, 1993 (WHO/GPA/CNP/TMD/93).
388. Kasongo Z. Zambia: impact of HIV on surgical practice. *Lancet*, 1997, 349(Suppl III):19.
389. Haran D. Africa: do health reforms recognise the challenge of HIV. *Lancet*, 1997, 349(Suppl III):19.
390. Gilks C. Tropical medicine in the HIV/AIDS era. *Lancet*, 1997, 349(Suppl III):17-19.
391. Gumodoka B et al.. Occupational exposure to the risk of HIV infection among health workers in Mwanza Region, United Republic of Tanzania. *Bull WHO*, 1997, 75:133-140.
392. Habimana P et al. A survey of occupational blood contact and HIV infection among traditional birth attendants in Rwanda. *AIDS*, 1994, 8:701-704.
393. Centers for Disease Control and Prevention. Update universal precautions of prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus and other bloodborne pathogens in health care settings. *MMWR*, 1988, 37:377-388.
394. Preventing HIV transmission in health facilities. Geneva, World Health Organization, 1995 (GPA/TCO/HCS/95.16).
395. Infection control. HIV/AIDS Reference Library for Nurses 3. Geneva, World Health Organization, 1995.
396. Fitch K et al. HIV seroconversions following occupational exposure in European health care workers: the EC multicentre study of occupational exposure to HIV. IXth International Conference on AIDS, Berlin, 1993, Abstract POC183040.
397. Henderson DK et al. Risk for occupational exposure of HIV-1 associated with clinical exposures. *Arch Intern Med*, 1990, 113:740-746.
398. Hu DJ, Kane MA, Heymann DI. Transmission of HIV, hepatitis B virus and other blood borne pathogens in health care settings: a review of risk factors and guidelines for prevention. *Bull WHO*, 1991, 69:623-630.
399. Easterbrook P, Ippolito G. Prophylaxis after occupational exposure to HIV. *Br Med J*, 1997, 315:557-558.
400. Centers for Disease Control and Prevention. Case control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood - France, United Kingdom and United States, January 1988 - August 1994. *MMWR*, 1995, 44:929-933.
401. Centers for Disease Control and Prevention. Update: provisional public health service recommendations for chemoprophylaxis after occupational exposure to HIV. *MMWR*, 1996, 45:468-472.
402. Patrick DM. HIV postexposure prophylaxis: new recommendations. *Can Med Assoc J*, 1997, 156(2):233.
403. Perlmutter BL, Harris BR. New recommendations for prophylaxis after HIV exposure. *Am Fam Phys*, 1997, 55(2):507-517.
404. Expert Advisory Group on AIDS. Post exposure prophylaxis for health care workers exposed occupationally to HIV. London, Department of Health, 1997.
405. Treatment following exposure to HIV (module 7). Nine guidance modules on antiretroviral treatments. Geneva, 1998 (UNAIDS/98.7, WHO/ASD/98.1).