

**Кукаркина Вера Анатольевна**

**РИСК-ОРИЕНТИРОВАННЫЙ ПОДХОД К  
ПРОФИЛАКТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ, ПЕРИНАТАЛЬНО  
ЭКСПОНИРОВАННЫХ ВИЧ И ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ,  
И ИХ ИММУНИЗАЦИЯ В РАМКАХ  
НАЦИОНАЛЬНОГО КАЛЕНДАРЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК**

**3.2.2 – эпидемиология**

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

**Голубкова Алла Александровна**, доктор медицинских наук, профессор

**Официальные оппоненты:**

**Фельдблюм Ирина Викторовна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эпидемиологии с курсом гигиены и эпидемиологии ФДПО ФГБОУ ВО «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Минздрава России

**Аксенова Валентина Александровна** - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела детско-подросткового туберкулеза ФГБУ «Национальный медицинский научно-исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 64.1.010.01 в ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по адресу: 111123, Москва, ул. Новогиреевская, д.3а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и на сайте: [www.crie.ru](http://www.crie.ru)

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

Николаева Светлана Викторовна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Эпидемию ВИЧ-инфекции считают одной из самых разрушительных в мире и в современных условиях она продолжает оставаться важнейшей медико-социальной проблемой. В странах, где имеет место значительное распространение ВИЧ, экспоненциально увеличивается число случаев туберкулеза и сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез). По официальным данным именно туберкулез в настоящее время является основной причиной смерти взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией [World Health Organization, 2019].

Российская Федерация относится к странам, где распространение сочетанной инфекции (ВИЧ/туберкулез) постоянно растет. Так в период с 2008 по 2018 гг. ежегодный прирост заболеваемости сочетанной инфекцией составлял 5,2% [Покровский В.В. с соавт., 2019; Цыбикова Э.Б., 2018]. С увеличением количества случаев сочетанной инфекции среди взрослых вероятность инфицирования туберкулезом детей возрастает от 60 до 85% [Скорняков С.Н. с соавт., 2013;2017].

Активизация гетеросексуального пути передачи ВИЧ привела к увеличению количества ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста, а также увеличению частоты выявления ВИЧ-инфекции у беременных, беременность которых все чаще заканчивается рождением ребенка [Покровский В.В. с соавт., 2019; Латышева И.Б., 2014; 2019; Садовникова В.Н., 2004, 2010]. У детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин, до момента постановки окончательного диагноза ВИЧ-инфекции неизбежно возникают тактические вопросы их вакцинации в раннем неонатальном периоде в регламентированные НКПП сроки.

С одной стороны, данные контингенты имеют высокий риск инфицирования любыми патогенами и высокую вероятность неблагоприятных исходов болезни, с другой - введение этим детям ИПП, содержащих живые, хотя и аттенуированные бактерии и вирусы, требует комплексного подхода к определению стратегии и тактики иммунизации [Шугаева С.Н., 2014; 2017; Аксенова В.А., 2009; 2018; Фельдблюм И.В., 2017].

**Степень разработанности темы исследования.** Проводимые в последние годы исследования в отношении проявлений эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и ее сочетанных форм (ВИЧ и туберкулез) среди взрослого населения показали достаточно детальное и глубокое изучение данного вопроса, тогда как исследований по аналогичной тематике у детей явно недостаточно [Азовцева О.В. с соавт., 2019; Гайдаров Г.М. с соавт., 2018; Загдын З.В., 2019; Зимина В.Н., 2011; Мордык А.В., Ситникова С.В., Пузырева Л.В., 2016; Никифоров Ю.А., 2011; Довгополук Е.С. с соавт., 2016; Корнилов М.С. с соавт., 2018].

У нас в стране и за рубежом уже проведены исследования по оценке клинических проявлений туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией [Еременко Е.П. с соавт., 2019; Клевно Н.Н., Аксенова В.А., 2011;2020; М.С.Корнилов, А.А. Яковлев с соавт., 2018], однако исследований, по комплексной оценке, факторов риска развития туберкулеза и его предикторов с позиций своевременности постановки диагноза ВИЧ-инфекции и назначения ВААРТ недостаточно. В специальной литературе не в полном объеме освещены вопросы

своевременности и полноты иммунизации детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, недостаточно исследований по изучению иммунологической эффективности комбинированных и живых вакцин, применяемых в рамках Национального календаря профилактических прививок у детей с ВИЧ-инфекцией, не определены факторы, влияющие на интенсивность и продолжительность иммунного ответа на вводимые ИЛП.

Перечисленные выше вопросы имеют важное теоретическое, научное и практическое значение и потому задачи, направленные на разработку и внедрение в практику риск-ориентированных мероприятий профилактики туберкулеза, а также совершенствование схем профилактических прививок у детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, являются актуальными, востребованными и своевременными.

**Цель исследования** – на основании эпидемиологического анализа и клинических данных определить риски развития туберкулеза у детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных и тактику их иммунизации в рамках НКПП.

**Задачи исследования:**

1. Проанализировать заболеваемость ВИЧ-инфекцией, в том числе сочетанной с туберкулезом, среди совокупного населения и детей Свердловской области за период с 1999 по 2018 гг.

2. Установить факторы риска инфицирования туберкулезом у детей, перинатально экспонированных ВИЧ и его предикторы у ВИЧ-инфицированных, и дать рекомендации по профилактике туберкулеза у данных контингентов.

3. Провести сравнительный анализ полноты и своевременности охвата прививками НКПП детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных.

4. Установить причины отвода детей от прививок и нарушения сроков их вакцинации, оценить приверженность прививкам родителей детей исследуемых групп с позиции коммуникативных рисков;

5. Оценить результаты иммунного ответа у детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, в различных возрастных группах и дать рекомендации по корректировке схем иммунизации данных контингентов в рамках НКПП.

**Научная новизна.** На территории крупной промышленной области в условиях генерализованной эпидемии ВИЧ-инфекции дана характеристика эпидемического процесса сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез).

В процессе логистического регрессионного анализа вероятности заболевания туберкулезом детей с ВИЧ-инфекцией были определены пять независимых факторов, таких как проживание с больным туберкулезом в семье, поздняя постановка диагноза ВИЧ-инфекции, позднее назначение ВААРТ (более чем через 6 мес. от момента постановки диагноза), тяжелая иммуносупрессия в момент постановки диагноза и девиантное поведение родителей.

Разработанная программа и алгоритм определения рисков заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией, позволяют своевременно выявить угрожаемые по заболеваемости туберкулезом контингенты и организовать их клиническое наблюдение у инфекциониста и

фтизиатра.

На основании комплексной оценки специфического иммунного ответа на вакцинные антигены НКПП и мониторинга поствакцинальных осложнений у детей с ВИЧ-инфекцией определены факторы, влияющие на качество иммунного ответа и частоту поствакцинальных осложнений при введении живых вакцин, такие как продолжительность ВААРТ, уровень CD4+ лимфоцитов и категория иммуносупрессии в момент постановки диагноза ВИЧ-инфекции.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Теоретическая значимость данного исследования состоит в том, что дети, перинатально экспонированные ВИЧ и ВИЧ-инфицированные, иммунокомпетентны и способны формировать протективный уровень антител на вакцины, вводимые в рамках НКПП. Правильное представление об иммунокомпетентности данной категории пациентов позволяет определить тактику их вакцинации в различные возрастные периоды, гарантируя высокий уровень защиты и безопасность применения различных ИЛП, в т.ч. живых вакцин, на фоне ВААРТ.

Полученные в процессе исследования данные об особенностях проявлений эпидемического процесса сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез) на территории крупного промышленного региона в условиях генерализованной эпидемии ВИЧ-инфекции позволяют на территориях с аналогичными характеристиками эпидемического процесса провести необходимые профилактические мероприятия для упреждающего воздействия на эпидемический процесс.

Логистическая модель оценки вероятности заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией, с помощью которой были установлены пять независимых факторов риска заболевания туберкулезом детей, таких как проживание с больным туберкулезом, поздняя диагностика ВИЧ-инфекции, назначение ВААРТ, позже 6 месяцев от момента постановки диагноза, тяжелая иммуносупрессия в момент постановки диагноза, девиантное поведение родителей, позволяет своевременно провести коррекционные мероприятия в очагах и минимизировать риски заболевания.

Практическая ценность исследования во внедрении в практику работы центров по профилактике и борьбе со СПИД алгоритма определения степени риска заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией. Разработанный алгоритм позволяет при наличии двух и более факторов риска своевременно выявить угрожаемых по заболеванию туберкулезом детей и организовать их совместное наблюдение врачами инфекционистом и фтизиатром.

Полученные в исследовании результаты могут быть использованы неонатологами и педиатрами при решении вопроса вакцинации против туберкулеза детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин.

Результаты изучения иммунного ответа на введении ИЛП у ВИЧ-инфицированных детей и факторов, влияющих на уровни серопротекции, могут быть использованы врачами педиатрами и инфекционистами при оценке эффективности иммунизации данных контингентов. Контроль уровней серопротекции после завершающих циклов иммунизации позволит своевременно скорректировать прививочный календарь для получения лучших результатов их вакцинации и защиты от инфекций.

**Методология и методы исследования.** Методологической основой настоящего исследования послужили труды отечественных и зарубежных ученых и основные положения теории эпидемического процесса.

Для достижения поставленной цели и решения задач был использован комплекс эпидемиологических (описательно-оценочных и аналитических), статистических (параметрических и непараметрических), серологических (исследования методом иммуноферментного анализа) и социологических (опрос методом анкетирования) методов исследования. Полученные данные изложены в главах собственных исследований. По их результатам сформулированы выводы и даны практические рекомендации.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. На территории Свердловской области в условиях генерализованной эпидемии ВИЧ-инфекции постоянно увеличивается количество детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин и число случаев сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез), что формирует риски инфицирования туберкулезом детей, особенно в группах перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных.

2. Факторами риска туберкулеза у детей, перинатально экспонированных ВИЧ, являются: контакт с больным активной формой туберкулеза в семье, конкордантность по ВИЧ-инфекции у родителей, несвоевременная вакцинация против туберкулеза или ее отсутствие.

Предикторами заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией являются: проживание с больным туберкулезом в семье, поздняя постановка диагноза ВИЧ-инфекции, позднее назначение ВААРТ (более чем через 6 мес. от момента постановки диагноза ВИЧ-инфекции) на фоне сформировавшейся тяжелой иммуносупрессии и девиантное поведение родителей.

3. ВААРТ является гарантом безопасности при иммунизации ВИЧ-инфицированных детей живыми аттенуированными вакцинами, так как снижает риски формирования иммуносупрессии. У детей с выраженным и тяжелым иммунодефицитным состоянием назначение ВААРТ обеспечивает восстановление абсолютного и относительного количества CD4+ лимфоцитов. Частота формирования протективных титров антител у детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте 3-4 лет, привитых в рамках НКПП соответствует таковой в контрольной группе здоровых сверстников, хотя в возрасте 9-10 лет, доля детей, ответивших на введение живых ослабленных вакцин, в основной группе была в 1,7 раза ниже по сравнению с контрольной. В качестве факторов, влияющих на уровни серопротекции при введении живых вакцин, были определены длительность ВААРТ, уровни CD4+ лимфоцитов и категория иммуносупрессии.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов диссертационной работы подтверждена достаточным объемом проанализированного материала, использованием современных методов исследования, корректным анализом и интерпретацией полученных результатов, статистической обработкой данных с соблюдением принципов доказательной медицины.

Диссертационная работа апробирована на заседании Проблемной научной комиссии по микробиологии, эпидемиологии и инфекционным болезням ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (протокол № 3 от 25.05.2021 г.).

Основные результаты исследования полностью отражены в печати и докладах на научно-практических конференциях, в том числе на IV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения», посвященной 100-летию со дня рождения ректора Свердловского государственного медицинского института, профессора Василия Николаевича Климова (г. Екатеринбург, 2019), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «ИСМП – междисциплинарный подход к профилактике» (г. Екатеринбург, 2019), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные проблемы эпидемиологии инфекционных и неинфекционных болезней» (г. Москва, 2019), Евразийском конгрессе с международным участием «Инновации в медицине: образование, наука, практика» (г. Екатеринбург, 2019), Конгрессе с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2019)» (г. Москва, 2019), Первом конгрессе инфекционистов Уральского Федерального округа (г. Екатеринбург, 2020), II Всероссийской научно-практической конференции «Школа эпидемиологов: теоретические и прикладные аспекты эпидемиологии» (г. Казань, 2020), Научно-практической конференции по вопросам профилактики и лечения ВИЧ-инфекции, посвященной 30-летию службы СПИДа в Свердловской области (в режиме онлайн трансляции) (г. Екатеринбург, 2020), интернет конгрессе с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2020)» (г. Москва, 2020), всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Эпидемиологическая безопасность медицинской деятельности» (г. Уфа, 2021).

**Соответствие диссертации паспорту специальности.** Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 3.2.2. – Эпидемиология. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности, а именно, пунктам 2, 5 и 6 паспорта специальности эпидемиология.

**Публикации по материалам исследования.** По теме диссертации опубликовано 12 печатных работ, в том числе 4 статьи в изданиях, входящих в перечень, рекомендованный ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, их них 3 статьи в журналах, входящих в международную систему цитирования Scopus.

**Внедрение результатов исследования в практику.** Результаты исследования внедрены в образовательный процесс кафедры эпидемиологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (акт внедрения от 01.06.2021), ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России (акт внедрения от 25.05.2021), ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (акты внедрения от 31.05.2021 №№2693,2695), ФГБОУ ВО ДПО Российская медицинская академия непрерывного профессионального

образования (акт внедрения от 09.06.2021), ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России (акт внедрения от 28.05.2021). Практические аспекты работы нашли применение в ГБУЗ «Ямало-Ненецкий окружной центр профилактики и борьбы со СПИД» (акты внедрения от 28.05.2021), ГБУЗ «Иркутский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями» (акт внедрения от 04.06.2021), ГБУЗ Новосибирской области «Городская инфекционная больница №1» (акт внедрения от 03.06.2021 №01-19/1965), ГБУЗ «Областной центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» Министерства здравоохранения Челябинской области (акты внедрения от 04.06.2021 №№1256, 1257), КГБУЗ «Алтайский краевой Центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» (акты внедрения от 28.05.2021), в ФГБУ «НИИ ОММ» МЗ РФ (акт внедрения от 07.06.2021), в Бюджетное учреждение Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Няганская городская поликлиника» (акт внедрения от 27.05.2021), в ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре» (акт внедрения от 02.06.2021).

**Личный вклад автора.** Автором самостоятельно проведен анализ научных публикаций и нормативно-правовых документов по теме диссертационного исследования, сбор данных, их статистическая обработка и анализ. Автор принимала непосредственное участие в формулировании цели и задач настоящей работы, определении методологии исследования, формулировании выводов. Личный вклад автора в выполнение творческой части исследования в пределах 90%.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 138 страницах компьютерной верстки; состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, 3 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, литературы и 1-го приложения. Список литературы включает 149 источников, в том числе 80 отечественных и 69 зарубежных авторов. Работа иллюстрирована 33 таблицами и 27 рисунками.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** представлены актуальность и степень разработанности темы исследования, определены цель и задачи работы, показана научная новизна, теоретическая и практическая значимость исследования, описаны методология и методы исследования, указаны основные положения, выносимые на защиту, степень достоверности и апробация результатов исследования, перечень публикаций на данную тему, структура и объем диссертации, личный вклад автора.

**В первой главе** проанализированы данные отечественной и зарубежной литературы об основных проявлениях эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез), факторах риска инфицирования туберкулезом детей, перинатально экспонированных ВИЧ и его предикторах у ВИЧ-инфицированных, а также данные об особенностях иммунизации детей указанных групп и оценке поствакцинального иммунитета.



**Вторая глава** посвящена детальному описанию использованных при выполнении работы материалов и методов. Источники и объемы информации представлены в Таблице 1.

Таблица 1 - Источники и объемы информации

Источники информации	Период, год	Единица измерения	Объем информации
Статистические данные и информационные бюллетени Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом	1999-2018	докум.	20 лет
Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией (форма ФГСН № 61) по Свердловской области	1990-2018	докум.	29 лет
Сведения о заболеваемости активным туберкулезом (форма №8) по Свердловской области	2000-2018	докум.	19 лет
Сведения о больных туберкулезом (форма № 33) по Свердловской области	2009-2018	докум.	10 лет
База данных ВИЧ-инфицированных на территории Свердловской области	1990-2018	случай	77432 чел.
Медицинские карты детей с ВИЧ-инфекцией, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма 025/у)	2001-2018	карта	384 чел.
Медицинские карты родителей с ВИЧ-инфекцией, получающих медицинскую помощь в амбулаторных условиях (форма № 025/у)	2000-2018	карта	281 чел.
Медицинские карты детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей (форма № 025/у)	2016-2018	карта	216 чел.
Карты профилактических прививок детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, и неэкспонированных ВИЧ (форма № 063/у).	2016-2018	карта	514 чел.
Медицинские карты детей с поствакцинальными осложнениями после введения вакцины БЦЖ и БЦЖ-М.	2013-4 мес. 2019	докум.	20 карт
Результаты планового серологического мониторинга иммунитета к дифтерии, столбняку, коклюшу, вирусному гепатиту В, кори, краснухе у здоровых детей.	2019	докум.	1 документ
Результаты серологического мониторинга иммунитета к дифтерии, столбняку, коклюшу, вирусному гепатиту В, кори, краснухе у детей с ВИЧ-инфекцией.	2020	докум.	65 чел.

## Окончание таблицы 1

Анкеты родителей детей, экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, изучение их отношения к вакцинопрофилактике.	2020	анкета	160 чел.
--	------	--------	----------

В работе использован комплекс эпидемиологических, статистических, серологических и социологических методов исследования.

**Эпидемиологический метод.** Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции проанализирована в период с 1999 по 2018 гг. среди совокупного населения и отдельных целевых групп: женщины, дети до 14 лет, подростки 15–17 лет. Анализ проведен по данным официальных форм федерального государственного статистического наблюдения с использованием статистических показателей, рекомендованных для оценки эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции методическими указаниями Управления Роспотребнадзора (2016): первичная заболеваемость, распространенность, пораженность населения, выявляемость ВИЧ-инфекции, летальность среди лиц, живущих с ВИЧ.

При характеристике эпидемического процесса рассчитывали среднеголетние уровни (СМУ) заболеваемости, среднегодовые темпы роста/снижения заболеваемости.

Для оценки влияния ВИЧ-инфекции на эпидемический процесс туберкулеза проведен анализ заболеваемости туберкулезом и тенденций ее изменения на территории Свердловской области начиная с 2005 г., в сравнении с таковыми по ВИЧ-инфекции. Проведен сравнительный анализ заболеваемости сочетанной инфекцией (ВИЧ и туберкулез) в Свердловской области и Российской Федерации за период с 2005 по 2018 гг.

Для оценки факторов риска инфицирования туберкулезом были проанализированы амбулаторные карты (форма № 025/у) 216 детей с перинатальным контактом по ВИЧ и нереализованной трансмиссией вируса. Для оценки предикторов заболевания туберкулезом проанализированы амбулаторные карты (форма № 025/у) 121 ребенка с ВИЧ-инфекцией, в том числе 61 с коинфекцией (ВИЧ и туберкулез) (сплошная выборка), состоявших на диспансерном учете в клинко-диагностическом отделении ГАУЗ СО «Областной центр профилактики и борьбы со СПИД».

Критерии включения в исследование: диспансерное наблюдение в КДО, проживание на территории Екатеринбурга и перинатальное инфицирование ВИЧ. Критерии исключения: проживание за пределами Екатеринбурга и иные пути заражения.

У детей исследуемых групп для выявления рисков инфицирования и заболевания туберкулезом были дополнительно проанализированы амбулаторные карты их родителей в количестве 281.

Критериальная оценка рисков инфицирования и заболевания туберкулезом детей в группах была проведена в соответствии с разработанной картой сбора материала. Исследование включало два этапа. Первый - оценка факторов риска инфицирования туберкулезом у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин. Для этого были сформированы две группы: дети, перинатально экспонированные ВИЧ с нереализованной трансмиссией вируса (группа ЭВИЧ=216) и группа детей, рожденных от матерей с отрицательным ВИЧ-статусом и

интактных по туберкулезу (НЭВИЧ=100). Средний возраст детей в момент исследования в группе ЭВИЧ составлял  $3,9 \pm 2,7$  лет (ДИ 95%: 9,1; 1,4), контрольной группе -  $2,4 \pm 0,3$  лет (ДИ 95%: 2,9; 1,8).

Второй этап - определение предикторов заболевания туберкулезом у 121 ребенка с ВИЧ-инфекцией, в том числе 61 с коинфекцией (ВИЧ и туберкулез) (сплошная выборка) и 60 детей с моноинфекцией. Средний возраст детей на момент исследования составил  $8,8 \pm 0,5$  (ДИ 95%: 19,7; 1,4).

Для оценки полноты и своевременности вакцинации против инфекционных заболеваний, изучения причин отсутствия прививок и нарушения сроков их проведения была проанализирована прививочная документация 198 детей с ВИЧ-инфекцией и 216 детей с перинатальным контактом по ВИЧ, с нереализованной трансмиссией вируса.

На момент исследования средний возраст детей, перинатально экспонированных ВИЧ, составлял  $3,9 \pm 2,7$  лет (ДИ 95%: 9,1; 1,4), детей с ВИЧ инфекцией -  $11,0 \pm 4,4$  лет (ДИ 95%: 19,6; 2,4).

В группе перинатально экспонированных ВИЧ и контрольной оценивали величину вакцинального рубца и размер папулы при проведении пробы Манту через 12 месяцев после проведения прививки БЦЖ-М. Вакцинальный рубец считали достаточным при его размере более 4 мм. Пробу Манту в соответствие с СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза» оценивали, как нормергическую при величине папулы от 5 до 16мм.

Контрольную группу составили 100 детей, рожденных в родильных домах г. Екатеринбурга от матерей с отрицательным ВИЧ-статусом. Средний возраст детей контрольной группы составлял  $2,4 \pm 0,3$  лет (ДИ 95%: 2,9; 1,8).

Для оценки иммунного статуса детей с ВИЧ-инфекцией определяли количество CD4+ лимфоцитов в момент постановки клинического диагноза и далее в процессе наблюдения. При оценке иммунных нарушений в соответствующих возрастных группах руководствовались клиническими рекомендациями «ВИЧ-инфекция у детей», утверждёнными Министерством здравоохранения Российской Федерации в 2017г. №459 (до 5 лет по процентному содержанию CD4+, в группе старше 5-летнего возраста – по абсолютным цифрам CD4+лимфоцитов).

При анализе привитости использовали информацию из карт профилактических прививок (форма №063/у), истории развития ребенка (форма №112/у) и амбулаторной карты пациента (форма №025/у).

Анализ показателя по так называемым «пропущенным детям», проводили упрощенным методом «отсева», рекомендованным ВОЗ, который рассчитывали по формуле:  $(V1 - V3)/V1 * 100$ , где V1 - количество детей, охваченных первой вакцинацией, V3 – количество детей с завершённой вакцинацией.

За период с 2009 по 2019гг. на территории Свердловской области был проведен анализ частоты осложнений первичной вакцинации против туберкулеза.

**Статистический метод.** Статистическую и графическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики (Microsoft Excel, 2007, STATISTICA-23 компании IBM SPSS Statistics).

Для выявления независимых факторов риска был проведен логистический регрессионный анализ по методу пошагового отбора переменных. За величину уровня статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

При анализе вероятности возникновения туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией применяли логистическую регрессию, как метод нелинейного регрессионного анализа для исследования связи бинарного признака с несколькими качественными прогностическими факторами.

Вероятность наступления события для случая рассчитывали по формуле:

$p = 1 / (1 + e^{-z})$ , где  $z = b_1 * x_1 + b_2 * x_2 + \dots + b_n * x_n + a$ , где  $x_1, 2, \dots, n$  – независимая переменная,  $b_1, 2, \dots, n$  – коэффициенты регрессии,  $a$  – константа,  $e = 2,718$

Если значение  $p$  было равно и более 0,5, исходно принимали утверждение, что событие произойдет, в противном случае – не предполагается наступление события.

**Серологический метод.** Изучение поствакцинального иммунитета предполагало комплексную оценку продукции антител к вирусному гепатиту В, дифтерии, коклюшу, столбняку, кори и краснухе у детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте 3-4 года и 9-10 лет методом иммуноферментного анализа (ИФА) в лаборатории ГАУЗ СО "ОЦ СПИД". Методику постановки реакции и оценку полученных результатов проводили с учетом рекомендаций фирм изготовителей реагентов:

- наличие антител к вирусу кори определяли с использованием наборов фирмы «Вектор-Бест» (Россия), защитным уровнем антител к вирусу кори считали  $IgG \geq 0,18$  МЕд/мл;

- наличие антител к вирусу краснухи и ВГВ определяли набором фирмы «Диагностические системы» (Россия). Защитным уровнем антител к краснухе считали  $IgG \geq 0,23$  МЕд/мл, ВГВ  $IgG \geq 10,0$  МЕд/мл;

- наличие антител к токсинам дифтерии, столбняка, коклюша определяли набором фирмы «БиоХимМак» (Россия). Защитным уровнем антител к дифтерийному и столбнячному токсину считали  $IgG \leq 0,1$  МЕд/мл, к коклюшному токсину  $IgG \geq 10,0$  МЕд/мл.

При проведении сравнительной оценки поствакцинального иммунитета к указанным инфекциям у детей с отрицательным ВИЧ-статусом использовали результаты серологических исследований специфического иммунитета здоровых детей, выполненные методом ИФА в лаборатории ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Свердловской области».

**Социологический метод.** Для изучения отношения к вакцинации родителей детей с ВИЧ-инфекцией методом анкетирования был проведен опрос 160 чел. Анкета включала 15 вопросов, которые характеризовали их отношения к вакцинации и предпочтительные источники получения информации о прививках. Опрос родителей проводили в КДО на приеме у врача инфекциониста путем самостоятельного заполнения анкеты респондентами на бумажном носителе.

**В третьей главе** представлена характеристика проявлений эпидемического процесса

ВИЧ-инфекции и сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулёз) среди взрослого населения и детей Свердловской области.

По уровню поражённости ВИЧ-инфекцией Свердловская область входит в первую десятку наиболее неблагополучных регионов РФ (2018г. – 1788,5<sup>0</sup>/0000, Россия – 664,8<sup>0</sup>/0000). В 2018г. в отличие от 2001г. произошло изменение структуры путей передачи ВИЧ в популяции – увеличение доли полового пути с 8,6% до 66,8% и снижение доли гемоконтактного пути передачи – с 91% до 32%. У женщин начиная с 2003г. стал преобладать половой путь заражения, который в 2018г. составлял 84,5%. В результате в возрастной структуре заразившихся ВИЧ, в т.ч. впервые выявленных, увеличилась доля женщин в возрасте от 20 до 49 лет, при том, что 64% из них находились в репродуктивном возрасте (18-39 лет).

Вовлечение в эпидемический процесс женщин фертильного возраста в последующем обусловило увеличение частоты перинатальной передачи ВИЧ от матери ребенку. В 2018г. доля инфицированных ВИЧ среди беременных составляла 2,5% и в 2,8 раза превышала среднероссийский уровень (0,9%), что по критериям ВОЗ соответствовало генерализованной стадии эпидемии ВИЧ-инфекции. Количество женщин с ВИЧ-инфекцией, у которых беременность завершилась рождением ребенка, увеличилось с 30,5% в 2000г. до 68,8% в 2018г. или в 2,3 раза. На территории субъекта ежегодно рождается более 1000 детей, перинатально экспонированных ВИЧ, среди которых, только благодаря проведению трехэтапной химиопрофилактики, уровень передачи ВИЧ от матери к ребенку составил в 2018г. 1,7% (Рисунок 1).



Рисунок 1 - Количество новорожденных экспонированных ВИЧ и частота вертикальной передачи ВИЧ от матери к ребенку в Свердловской области в 2006-2018гг.

Увеличение числа лиц, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), в Свердловской области привело к росту сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез). В течение последних 10 лет заболеваемость коинфекцией имела восходящий тренд со среднемноголетним приростом 2,4%. В 2018 г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией была в 2,0 раза выше заболеваемости туберкулезом (144,0<sup>0</sup>/0000 против 72,2<sup>0</sup>/0000), а смертность от ВИЧ-инфекции в 4,0 раза превышала смертность от туберкулеза (38,1<sup>0</sup>/0000 против 9,4<sup>0</sup>/0000).

В процессе исследования была подтверждена положительная заметная зависимость между заболеваемостью ВИЧ-инфекцией и туберкулезом. По данным корреляционно-

регрессионного анализа заболеваемость туберкулезом на 31,7% определяла заболеваемость ВИЧ-инфекцией ( $r=0,6$ ;  $t=2,81$ ;  $p=0,01$ ;  $r^2=0,317$ ). Установлена положительная заметная связь между инцидентностью ВИЧ-инфекции и сочетанной инфекции ( $r=0,6$ ;  $t=3,0$ ;  $p=0,009$ ;  $r^2=0,34$ ).

В отличие от взрослых СМУ заболеваемости туберкулезом детей до 14 лет составлял  $16,5 \pm 1,2^0/0000$  и был в 1,7 раза выше уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией ( $9,7 \pm 1,0^0/0000$ ). В возрастной структуре заболевших туберкулезом СМУ среди детей до 2х-летнего возраста составлял  $13,5 \pm 1,1^0/000$  и был в 8,4 раза выше ( $t=10,8$ ) заболеваемости детей до 14 лет ( $1,6 \pm 0,1^0/000$ ).

Начиная с 2009г. заболеваемость детей, находившихся в бытовом контакте с больными активными формами туберкулеза, имела тенденцию к росту со среднегодовым темпом прироста 6% и была в 1,9 раза выше заболеваемости взрослых, находившихся в аналогичных условиях.

Проведенный корреляционный анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией и коинфекцией среди детей позволил установить положительную умеренную корреляционную связь между заболеваемостью ВИЧ-инфекцией и коинфекцией (ВИЧ и туберкулез) ( $r=0,5$ ;  $t=2,31$ ;  $p=0,03$ ;  $r^2=0,24$ ). Доказано, что заболеваемость коинфекцией определяла 26% дисперсии заболеваемости туберкулезом среди детей ( $r=0,51$ ,  $t=2,45$ ,  $p=0,03$ ,  $r^2=0,26$ ).

**В четвертой главе** проведена оценка факторов риска инфицирования туберкулезом детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин и предикторов заболевания туберкулезом в когорте ВИЧ-инфицированных.

В 17 семейно-квартирных очагах туберкулеза, в которых были больны родители, в контакте находились 22 ребенка, перинатально экспонированных ВИЧ. Более половины родителей в таких очагах были учтены в 1-ой группе диспансерного учета. Заболеваемость туберкулезом отцов была в 1,9 раза выше, чем матерей -  $8,5 \pm 2,6\%$  против  $4,4 \pm 1,6\%$  ( $p>0,05$ ).

Помимо туберкулеза часть родителей были носителями вирусов гемоконтактных гепатитов и продолжали употреблять инъекционные наркотики. Доля носителей вирусных гепатитов среди матерей составляла  $30,0 \pm 3,6\%$  и была в 2,2 раза выше, чем среди отцов -  $13,6 \pm 3,2\%$  ( $p<0,01$ ). Матери несколько чаще, чем отцы, употребляли инъекционные наркотики -  $21,3 \pm 3,2\%$  против,  $17,8 \pm 3,5\%$  ( $p>0,05$ ). Частота формирования очагов туберкулеза у конкордантных и дискордантных пар имела существенные различия, составляя 19,5% против 4,9%, соответственно (фэмп-2,4,  $p<0,01$ ). В семьях, где оба родителя были ВИЧ-инфицированными, активную форму туберкулеза диагностировали у 60%, а в очагах с одним ВИЧ-инфицированным родителем - у 50%.

При оценке рисков инфицирования туберкулезом детей в очагах, сформированных дискордантными и конкордантными парами, было установлено, что в очагах, где оба родителя были ВИЧ-инфицированы, вероятность заболеть туберкулезом у детей была в 5,3 раза выше таковой в очагах дискордантных по ВИЧ-инфекции парам (ОР 5,3; 95% ДИ [1,7-21,7]).

Имели место различия и в привитости против туберкулеза контактных. В очагах, которые сформировали дискордантные пары, все дети были вакцинированы против туберкулеза,

хотя и не всегда своевременно. В очагах, сформированных конкордантными парами, были вакцинированы 90% детей, в том числе только треть из них в родильном доме, остальные две трети – в возрасте старше 6 месяцев. Часть детей не были привиты по причине отказа от прививок родителей, и в одном случае у ребенка был диагностирован туберкулез внутригрудных лимфатических узлов.

Учитывая то, что одним из факторов риска инфицирования туберкулезом у детей считается их несвоевременная вакцинация, были проанализированы календарные сроки вакцинации БЦЖ-М детей, перинатально экспонированных ВИЧ. Установлено, что доля детей из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции, не привитых против туберкулеза в родильном доме, составляла 65,7%, или в 3,7 раза превышала таковую в контрольной группе (18,0%). Следовательно, дети исследуемой группы, были подвержены большему риску инфицирования, по сравнению с детьми контрольной группы. Вероятность их контакта с больным туберкулезом в семье была выше, чем в контрольной группе. Риски инфицирования туберкулезом детей, родители которых были носителями вирусов гемоконтактных гепатитов, была в 2,9 раза выше, чем детей контрольной группы (Таблица 2).

Таблица 2 - Факторы риска инфицирования туберкулезом детей исследуемых групп

Факторы риска	Экспонированные ВИЧ, n=216		Контрольная группа, n=100		Критерий Пирсона ( $\chi^2$ ) и уровень значимости (p)	ОР (относительный риск) [ДИ 0,95]
	абс.	%	абс.	%		
Отсутствие вакцинации в родильном доме	142	65,7	18	18,0	62,3 p=<0,001	ОР=1,9 [1,6-2,2]
Контакт с больным туберкулезом в семье	22	10,2	0	0	11,0 p=<0,001	
Родители ПИН (1-160, 2-100)	74	46,3	0	0		
Родители носители вирусных гепатитов	94	58,8	2	20,0	85,1 p=<0,001	ОР =2,4 [2,0-2,9]

Таким образом, факторами риска инфицирования туберкулезом у детей, перинатально экспонированных ВИЧ, были контакт с больным активной формой туберкулеза в семье, конкордантность по ВИЧ-инфекции у родителей и несвоевременная вакцинация против туберкулеза или ее отсутствие.

Для проведения анализа предикторов заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией были сформированы две группы. В первую из которых включили 61 ребенка с коинфекцией (ВИЧ и туберкулез), и во вторую - 60 детей с ВИЧ-инфекцией без туберкулеза.

Большинство детей с ВИЧ-инфекцией родились в полных семьях (75%-86,6%), в кото-

рых от 64% до 73% родителей имели положительный ВИЧ-статус.

У детей с коинфекцией заболеваемость туберкулезом родителей была в 3,3 раза выше таковой у родителей детей с моноинфекцией ( $\phi\text{ЭМП}=2,4$ ;  $p<0,01$ ). В первой группе очагов из 44 заболевших туберкулезом родителей, умерли 13 человек, летальность составила  $29,5\pm 6,9\%$ , тогда как во второй группе летальных исходов от туберкулеза не было. Показатель летальных исходов от туберкулеза у матерей был в 1,6 раза выше, чем у отцов ( $p>0,05$ ).

Более половины родителей детей в группах наблюдения были носителями вирусов гемоконтактных гепатитов, в том числе 90% вирусного гепатита С ( $p<0,001$ ). Матери детей с ВИЧ-инфекцией в 1,8 раза чаще были носителями вирусов гемоконтактных гепатитов в отличие от матерей детей с коинфекцией ( $p<0,05$ ). Различий по частоте употребления инъекционных наркотиков в группах наблюдения не было установлено ( $p>0,05$ ).

Средний возраст постановки диагноза ВИЧ-инфекции у детей с коинфекцией составлял  $25,8\pm 3,4$  месяцев (ДИ 95%:19,4; 33,5), в отличие от детей с моноинфекцией, у которых диагноз ВИЧ-инфекция был установлен в возрасте  $18,5\pm 4,1$  месяцев (ДИ 95%:11,2; 27,5). В связи поздней постановкой диагноза ВИЧ-инфекции доля детей с тяжелой иммуносупрессией в первой группе была 2,2 раза больше по сравнению с детьми второй группы ( $p<0,01$ ).

В группах имели место различия и в своевременности назначения ВААРТ. У детей с коинфекцией она была назначена в возрасте  $31,3\pm 5,3$  мес. или на 27,7 мес. позже, чем у детей с моноинфекцией ( $3,6\pm 1,5$ мес.) ( $t=5,0$ ;  $p<0,05$ ).

Для оценки значимости отдельных факторов риска заболевания туберкулезом у детей был проведен сравнительный анализ по 9 показателям. В процессе исследования было установлено, что наиболее значимыми факторами риска для развития туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией были: проживание с больным туберкулезом в семье ( $\chi^2 = 30,9$ ;  $p<0,001$ ), поздняя постановка диагноза ВИЧ-инфекции ( $\chi^2 = 6,6$ ;  $p=0,01$ ) и назначение ВААРТ позже 6 месяцев ( $\chi^2 = 28,7$ ;  $p<0,001$ ) на фоне тяжелой иммуносупрессии ( $\chi^2 = 10,7$ ;  $p=0,002$ ).

На основании полученных результатов была разработана логистическая модель для расчета вероятности заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией. В процессе построения модели были установлены пять независимых факторов, влияющих на риск заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией, такие как проживание с больным туберкулезом ( $p=0,0001$ ), поздняя диагностика ВИЧ-инфекции ( $p=0,04$ ) на фоне тяжелой иммуносупрессии ( $p=0,004$ ), назначение ВААРТ позднее 6 месяцев от момента постановки диагноза ВИЧ-инфекции ( $p=0,0001$ ) и носительство вирусов гемоконтактных гепатитов у родителей ( $p=0,01$ ).

По результатам логистического регрессионного анализа с использованием метода пошагового включения предикторов построена математическая модель, включающая пять параметров (Таблица 3).

Таблица 3 - Предикторы заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией, регрессионные коэффициенты (beta), рассчитанные при создании модели

Предикторы развития туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией	Beta
Время назначения ВААРТ более 6 мес. от момента постановки диагноза	3,989



ВИЧ-инфекции	
Проживание с больным туберкулезом	3,851
Тяжелая иммуносупрессия в момент постановки диагноза: ВИЧ-инфекция	2,688
Родители носители ВГ	-2,200
Постановка диагноза: ВИЧ-инфекции в возрасте старше 18 мес.	2,115
Константа	-4,435

Выявление факторов риска и определение их эпидемиологической значимости в заболеваемости имеет важное практическое значение, позволяет построить научно-обоснованную систему противоэпидемических мероприятий и обеспечить защиту детей от инфекций.

**В пятой главе** представлены данные о привитости детей исследуемых групп, приверженности прививкам их родителей, поствакцинальных осложнениях на введение вакцины БЦЖ и результаты серологических исследований иммунитета к основным прививаемым инфекциям НКПП.

Полнота охвата прививками детей с ВИЧ-инфекцией составляла от 94,4% до 97,5%. Наибольшие затруднения в части соблюдения календарных сроков прививок возникали у детей до двухлетнего возраста, на который приходилось наибольшее количество профилактируемых инфекций и число введений ИЛП.

В период новорожденности наиболее низкие показатели охвата прививками в родильном доме были при вакцинации против туберкулеза. Причинами отсроченной прививки БЦЖ-М в группе перинатально экспонированных ВИЧ были отсутствие трехэтапной химиопрофилактики и патология периода новорожденности, тогда как у ВИЧ-инфицированных детей – неоднократно менявшаяся стратегия проведения прививок БЦЖ-М и нормативная база. В результате две трети детей, перинатально экспонированных ВИЧ, были привиты против туберкулеза только во второе полугодие жизни. Итоговые показатели полноты охвата прививками против туберкулеза в этой когорте составили 90,3%, хотя и отставали от аналогичных показателей контрольной группы здоровых детей (98,0%).

При сравнительной оценке частоты формирования вакцинального рубца в группах наблюдения и контрольной, а также поствакцинальной аллергии по результатам пробы Манту достоверных различий установлено не было, однако у детей, получивших прививку БЦЖ-М в родильном доме частота формирования вакцинального рубца и поствакцинальной аллергии была несколько выше по сравнению с привитыми в поликлинике 53,0% и 46,0%, против 43,0% и 36,0%.

Частота ПВО на введение вакцины БЦЖ у всех детей, в том числе с ВИЧ-инфекцией, в период с 2009 по 2019 гг. имела тенденцию к снижению, со среднемноголетним темпом убыли 13,4%. Количество ПВО было в 5,1 раз меньше, чем случаев активного туберкулеза. В структуре ПВО преобладали тубоститы (50%), 40% составляли лимфадениты, в 10% ПВО была диагностирована генерализованная БЦЖ-инфекция. Генерализация БЦЖ у детей с ВИЧ-инфекцией произошла вследствие не проведения трехэтапной химиопрофилактики передачи ВИЧ от матери ребенку, по причине нахождения матери в серонегативном окне.

«Упущенные возможности» иммунизации в декретированных возрастных группах приводили к пролонгированию сроков завершения вакцинального комплекса прививок против вирусного гепатит В, коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита, в том числе возрастных ревакцинаций, и нарушению календарного графика прививок.

Организационными упущениями при иммунизации детей с ВИЧ-инфекцией были: использование живой полиовакцины, 3-х кратная схема прививок против вирусного гепатита В у детей из групп риска ВГ, а также вакцинация против туберкулёза при отсутствии трехэтапной химиопрофилактики передачи ВИЧ от матери ребёнку.

При оценке приверженности вакцинации родителей было установлено, что 85% респондентов считали вакцинацию необходимой, 11,3% затруднялись с ответом в связи с возможным риском вакцинальных реакций и отсутствием гарантированной защиты и 3,8% были противниками вакцинации, ссылаясь на собственное мнение. Наиболее авторитетными источниками информации для большинства респондентов, как положительно настроенных к вакцинации, так и сомневающихся в ее необходимости, были медицинские работники (98,5% и 72,7% соответственно). У 33,3% лиц, негативно относящихся к прививкам, источниками информации также были медицинские работники.

Гарантом безопасности иммунизации ВИЧ-инфицированных детей, особенно в случаях применения живых вакцин, была ВААРТ, так как она снижала вероятность формирования иммунодефицитного состояния. У детей с выраженным и тяжелым иммунодефицитом назначение ВААРТ приводило к восстановлению абсолютного и относительного количества CD4+ лимфоцитов (Таблица 4).

Таблица 4 - Характеристика иммунного статуса детей с ВИЧ-инфекцией в момент постановки диагноза ВИЧ-инфекции и в процессе наблюдения на фоне проводимой ВААРТ

Характеристика иммунного статуса	в том числе				Критерий Фишера фэмп	Уровень значимости р
	в момент постановки диагноза ВИЧ-инфекции (n-198)		в процессе наблюдения на фоне ВААРТ (n-192)			
	абс.	%	абс.	%		
Отсутствие иммунодефицита или незначительный	73	36,9	177	92,2	12,5	<0,01
Умеренный иммунодефицит	33	16,7	11	5,1	3,5	<0,01

Окончание таблицы 4

Выраженный иммунодефицит	39	19,7	2	1,0	7,1	<0,01
Тяжелый иммунодефицит	53	26,8	2	1,0	8,5	<0,01

Частота формирования протективных титров антител в группах в возрасте 3-4 лет не имела значимых отличий в контрольной и исследуемой группах.

Однако, в возрасте 9-10 лет доля детей с серопротекцией к кори и краснухе в основной группе была в 1,7 раза ниже, чем в контрольной ( $p < 0,001$ ).

Из факторов, влияющих на уровни поствакцинального иммунитета при введении ЖКВ были: длительность ВААРТ, уровень CD4+ лимфоцитов и категория иммуносупрессии. Среди детей, не имеющих протективных титров антител к кори, доля лиц с умеренной иммуносупрессией была наибольшей и в 2,9 и 3,4 раза превышала число детей в группах без иммуносупрессии и с выраженной иммуносупрессией ( $p < 0,05$ ). При среднем значении количества CD4+ лимфоцитов перед ревакцинацией равно  $1092,5 \pm 130,5$  клеток/мкл (ДИ 95%: 782,2; 1319,9) количество антител соответствовало защитному уровню ( $IgG > 0,18$  МЕд/мл) ( $t = 2,2$ ;  $p = 0,04$ ).

Дети, получающие ВААРТ в течение 2-х и более лет до ревакцинации против кори, в 81,3% имели защитные титры антител ( $\chi^2 = 10,5$ ;  $p = 0,002$ ).

## ВЫВОДЫ

1. В условиях генерализованной стадии эпидемии ВИЧ-инфекции количество детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин, экспоненциально возрастает с ежегодным приростом на 1000 чел. Увеличение лиц, живущих с ВИЧ, привело к росту сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез), с наиболее высокой заболеваемостью детей до 2х-летнего возраста.

2. У детей, перинатально экспонированных ВИЧ, достоверными факторами риска инфицирования туберкулезом были: контакт с больным активной формой туберкулеза в семье, конкордантность по ВИЧ-инфекции у родителей и несвоевременная вакцинация против туберкулеза или ее отсутствие. Установлены пять независимых факторов, влияющих на заболеваемость туберкулезом детей с ВИЧ-инфекцией, таких как проживание с больным туберкулезом, поздняя диагностика ВИЧ-инфекции, тяжелая иммуносупрессия в момент постановки диагноза, позднее назначение ВААРТ и девиантное поведение родителей.

3. Полнота охвата прививками в рамках НКПП у детей с ВИЧ-инфекцией составляет от 94,4% до 97,5%. Нарушение календарных сроков вакцинации ведет к пролонгированию прививочного календаря и сдвигает сроки прививок на более старший возраст. В результате 60% детей, перинатально экспонированных ВИЧ были вакцинированы против туберкулеза во второе полугодие жизни, в том числе каждый шестой - в возрасте старше 12 месяцев. Сравнительная оценка частоты формирования вакцинального рубца и поствакцинальной аллергии по результатам пробы Манту в группах наблюдения и контрольной показала отсутствие достоверных различий.

4. Основными причинами отсроченной вакцинации БЦЖ-М у детей, перинатально экспонированных ВИЧ, в родильном доме были отсутствие трехэтапной химиопрофилактики и нарушения периода адаптации. Наиболее авторитетным источником информации для большинства родителей, как положительно настроенных к вакцинации, так и сомневающихся в ее необходимости были медицинские работники (98,5% и 72,7% соответственно). У 33,3% негативно относящихся к прививкам, источником информации также были медицинские работники.

5. Частота формирования протективных титров антител у детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте 3-4 лет, привитых против инфекционных заболеваний в рамках НКПП, не отличалась от контрольной группы. Однако в возрасте 9-10 лет доля детей, с серопротективными титрами антител к кори и краснухе, в основной группе была в 1,7 раза меньше, чем в контрольной. Из факторов, влияющих на уровни поствакцинального иммунитета при введении ЖКВ, были длительность ВААРТ, уровни CD4+ лимфоцитов и категория иммуносупрессии.

6. Тактика иммунопрофилактики у детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, должна быть направлена на своевременную вакцинацию против туберкулеза, при наличии трехэтапной химиопрофилактики, мониторинг уровня серопротекции на вводимые вакцины НКПП и, при отсутствии серопротективных титров, проведение коррекционных мероприятий с введением дополнительных доз вакцины.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Определение факторов риска заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией позволит оперативно выявить лиц, подлежащих диспансерному наблюдению у фтизиатра и своевременно провести коррекционные мероприятия по предупреждению их заболевания туберкулезом.

2. При позднем назначении ВААРТ у ребенка с ВИЧ-инфекцией (позже 6 мес. от момента постановки диагноза), наличии тяжелой иммуносупрессии и его проживании в условиях близкого контакта с больным туберкулезом, необходимо рассчитать степень риска заболевания для решения вопроса о назначении химиопрофилактики туберкулеза. В случае выявления двух и более факторов заболевания диспансерное наблюдение необходимо проводить с участием инфекциониста и фтизиатра.

3. Для снижения риска инфицирования туберкулезом у детей, перинатально экспонированных ВИЧ, наиболее эффективным мероприятием считать своевременную вакцинацию БЦЖ-М. Основными условиями для своевременной вакцинации в родильном доме следует считать наличие трехэтапной химиопрофилактики передачи ВИЧ от матери ребенку, отсутствие патологии периода новорожденности и приверженность прививкам медицинских работников. При отсутствии трехэтапной химиопрофилактики вопрос об иммунизации ребенка против туберкулеза решается в возрасте 18 мес. коллегиально педиатром и инфекционистом по результатам обследования на наличие антител к ВИЧ. Иммунизация детей, перинатально экспонированных ВИЧ, против других инфекционных заболеваний в рамках НКПП, не противопоказана и должна проводиться в календарные для

этих прививок сроки.

4. Для снижения риска поствакцинальных осложнений, в том числе при введении живых аттенуированных вакцин, необходимы наличие в анамнезе трехэтапной химиопрофилактики и ВААРТ. Контроль уровней поствакцинального иммунитета после завершающих циклов иммунизации позволяет своевременно скорректировать прививочный календарь для получения лучших результатов и защиты от инфекций.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

1. Учитывая неоднозначные данные в уровнях серопротекции при введении живой коревой вакцины у детей с разной категорией иммуносупрессии, необходимо продолжить исследования для определения иммунологических показателей, которые в большей степени, чем количество CD4+лимфоцитов позволят оценить готовность иммунной системы к взаимодействию с различными по характеристике вакцинными антигенами.

2. Необходимо продолжить исследования по изучению особенностей иммунного ответа у детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, в отношении других актуальных в современных условиях инфекций: пневмококковая, папилломавирусная и отработке наиболее оптимальных схем иммунизации и видов иммунобиологических лекарственных препаратов для этой категории пациентов.

### **СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

#### ***В научных рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России***

1. Вопросы полноты и своевременности иммунизации детей с ВИЧ-инфекцией, или тернистый путь от теории к практике / В.А. Кукаркина, А.А. Голубкова, А.С. Стенина и [др.] // Уральский медицинский журнал. - 2020. - №4. - С. 86-89.
2. Кукаркина В.А. Современные практики иммунизации детей, экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных / В.А. Кукаркина, А.А. Голубкова, А.С. Подымова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2020. - № 4. - С. 375-384.
3. Сравнительная оценка вакцинации против туберкулеза детей экспонированных ВИЧ и не экспонированных ВИЧ / В.А. Кукаркина, А.А. Голубкова, А.С. Подымова и [др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2020. - Т.98. - №9. - С. 39-43.
4. Кукаркина В.А. Распространенность туберкулеза у детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, и предикторы его развития / В.А. Кукаркина, А.А. Голубкова, А.С. Подымова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2021. – Т. 98. – №3. - С. 351-361.

#### ***В научных изданиях вне перечня ВАК при Минобрнауки России***

5. Кукаркина В.А. Оценка охвата вакцинацией против туберкулеза детей, экспонированных ВИЧ и ее эффективности / В.А. Кукаркина, А.А. Голубкова, А.С. Подымова // Сборник тезисов Научно-практической конференции с международным участием «VII Байкальский форум противодействия ВИЧ-инфекции 2019». – Иркутск, 2019. – С. 22.

6. К вопросу вакцинации против туберкулеза детей экспонированных по В-20 / В.А. Кукаркина, А.А. Голубкова, А.С. Подымова, А.А. Кукаркина // Сборник тезисов VII Конгресса с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2019). – Москва, 2019. – С. 35.
7. Кукаркина В.А. Критериальный анализ рисков развития туберкулеза у детей, рожденных от матерей с В-20 / В.А. Кукаркина, А.А. Голубкова, А.С. Подымова // Сборник тезисов VII Конгресса с международным участием «Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2019)» - Москва, 2019. – С. 36.
8. Кукаркина В.А. Иммунизация против туберкулеза детей экспонированных к ВИЧ / В.А. Кукаркина, А.А. Голубкова // Сборник статей IV Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». – Екатеринбург, 2019. – Т. 1. – С. 984-989.
9. Кукаркина В.А. Вакцинация детей с ВИЧ-инфекцией - безопасная практика / В.А. Кукаркина, А.А. Голубкова, А.С. Подымова // В книге: Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Под ред. В.И. Покровского. Москва. - 2020. - С. 117.
10. Кукаркина В.А. Приверженность прививкам родителей детей с ВИЧ-инфекцией (по результатам социологического исследования) / В.А. Кукаркина, А.А. Голубкова, А.С. Подымова // В книге: Инфекционные болезни в современном мире: эпидемиология, диагностика, лечение, профилактика. Сборник трудов XII Ежегодного Всероссийского интернет конгресса по инфекционным болезням с международным участием. Под ред. В.И. Покровского. Москва. - 2020. - С. 118.
11. Кукаркина В.А. Возможности и перспективы вакцинации детей с ВИЧ-инфекцией в рамках национального прививочного календаря / В.А. Кукаркина, А.А. Голубкова, А.С. Подымова // В книге: Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2020). Сборник тезисов. VIII Конгресс с международным участием. Москва. - 2020. - С. 67-68.
12. Кукаркина В.А. Социологический мониторинг на пути к успеху реализации программ иммунизации детей с ВИЧ-инфекцией / В.А. Кукаркина, А.А. Голубкова, А.С. Подымова // В книге: Контроль и профилактика инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи (ИСМП-2020). Сборник тезисов. VIII Конгресс с международным участием. Москва. - 2020. - С. 69.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

БЦЖ – вакцинный препарат содержит живые микобактерии вакцинного штамма БЦЖ-1, лиофилизированные в 1,5% растворе глутамината натрия, прививочная доза содержит 0,05мг. препарата в 0,1 мл. растворителя

БЦЖ-М – вакцинный препарат содержит живые микобактерии вакцинного штамма БЦЖ-1, лиофилизированные в 1,5% растворе глутамината натрия, прививочная доза содержит

0,025мг. препарата в 0,1 мл. растворителя

ВААРТ – высокоактивная антиретровирусная терапия

ВГ – вирусы гемоконтактных гепатитов

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ДИ – доверительный интервал

ИФА - иммуноферментный анализ

ИЛП – иммунобиологические лекарственные препараты

ЖКВ – живая коревая вакцина

КДО – клиничко-диагностическое отделение

ЛЖВ - люди, живущие с ВИЧ

МЕд/мл. – международная единица в миллилитре

НКПП – национальный календарь профилактических прививок

ОР – относительный риск

ОЦ СПИД - Областной центр профилактики и борьбы со СПИД

ОШ – оценка шансов

ПВО –поствакцинальное осложнение

СМУ – среднемноголетний уровень

ЭП – эпидемический процесс

IgG – иммуноглобулины класса

