

**Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования  
«Уральский государственный медицинский университет»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

*На правах рукописи*

**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**

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

**д.м.н., профессор Голубкова Алла Александровна**

Екатеринбург 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ (ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ). ИММУНИЗАЦИЯ ДЕТЕЙ, ПЕРИНАТАЛЬНО ЭКСПОНИРОВАННЫХ ВИЧ И ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	16
1.1. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции и сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез) в современных условиях	16
1.2. Актуальные вопросы иммунизации детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных	22
1.3. Иммунологическая эффективность вакцинопрофилактики актуальных инфекций у детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных	31
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	36
2.1. Материалы исследования	36
2.2. Методы исследования	37
2.2.1. Эпидемиологический метод	38
2.2.2. Статистический метод	41
2.2.3. Серологический метод	42
2.2.4. Социологический метод	43
ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ (ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ) НА ТЕРРИТОРИИ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ	44
3.1. Характеристика эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Свердловской области в период с 1999 по 2018гг.	44
3.2. Эпидемический процесс сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез) среди населения Свердловской области	56
3.3. Особенности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, туберкулеза и сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез) среди детей Свердловской области	60
ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ У ДЕТЕЙ, ПЕРИНАТАЛЬНО ЭКСПОНИРОВАННЫХ ВИЧ И ЕГО ПРЕДИКТОРЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ И УПРАВЛЕНИЕ	67

РИСКАМИ	
4.1. Факторы риска инфицирования туберкулезом у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин	67
4.2. Комплексное влияние ряда факторов на заболевание туберкулезом детей с ВИЧ-инфекцией и управление рисками	71
ГЛАВА 5. ИММУНИЗАЦИЯ ДЕТЕЙ, ПЕРИНАТАЛЬНО ЭКСПОНИРОВАННЫХ ВИЧ И ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ В РАМКАХ НАЦИОНАЛЬНОГО КАЛЕНДАРЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК	82
5.1. Полнота и своевременность иммунизации детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, в рамках Национального календаря профилактических прививок	82
5.2. Поствакцинальные осложнения при иммунизации БЦЖ	91
5.3. Коммуникативные риски и их преодоление у родителей детей с ВИЧ-инфекцией	96
5.4. Иммунологическая компетентность и особенности иммунного ответа на различные вакцинные антигены у детей с ВИЧ-инфекцией	98
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	104
ВЫВОДЫ	112
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	117
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	117
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	119
ПРИЛОЖЕНИЕ № 1	137

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

По оценкам экспертов ЮНЕЙДС на конец 2019 г. в мире проживало около 38 млн. ВИЧ-инфицированных, а глобальный показатель распространенности ВИЧ-инфекции составлял 0,5% [145], что стало серьезной проблемой для общественного здравоохранения всех стран мира.

Эпидемия ВИЧ-инфекции обострила не до конца решенные проблемы сочетанных инфекций, среди которых не последнее место занимал туберкулез [36]. В странах, где имеет место широкое распространение ВИЧ-инфекции, постоянно увеличивается и число больных туберкулезом. По данным ВОЗ 10% от всех случаев туберкулеза приходится на долю лиц, живущих с ВИЧ. В 2018 г. туберкулез стал причиной около 251 тыс. смертей взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией, что составляло треть всех летальных исходов в мире среди этого контингента [148].

Российская Федерация относится к странам, где распространение сочетанной инфекции (ВИЧ/туберкулез) продолжает расти. В течение 2018 г. кумулятивное количество зарегистрированных случаев ВИЧ-инфекции в Российской Федерации увеличилось на 3,4% [15]. Неблагоприятная тенденция была особенно заметна в регионах с высокой пораженностью ВИЧ-инфекцией и туберкулезом [63-64,70]. На таких территориях туберкулез выявляется у 50–75% ВИЧ-инфицированных, что оказывает негативное влияние на эпидемический процесс обеих инфекций [72].

С начала 2000-х гг. на территории Российской Федерации наблюдается, так называемая, феминизация эпидемии ВИЧ, обусловленная активизацией гетеросексуального пути передачи инфекции [17]. Подавляющее большинство женщин, живущих с ВИЧ-инфекцией, находятся в активном репродуктивном возрасте, в том числе 1,5% – в возрасте 20–40 лет, что объясняет увеличение

частоты выявления ВИЧ-инфекции у беременных [15]. Удельный вес беременных с ВИЧ-инфекцией за последние 10 лет увеличился в 2 раза [15-16], а в некоторых регионах РФ – и более [15]. В связи с этим ежегодно увеличивается количество детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин [54-55].

С момента начала регистрации ВИЧ-инфекции и до 2018 г. в Российской Федерации от ВИЧ-инфицированных матерей родилось 191 882 ребенка и у 10 822 (5,6%) из них была подтверждена ВИЧ-инфекция. В последние годы благодаря введению трехэтапной химиопрофилактики возможность перинатальной передачи ВИЧ от матери ребенку уменьшилась, однако и в 2018 г. доля детей с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции составляла 1,5% [15]. При этом вероятность рождения ребенка с ВИЧ-инфекцией зависит от стадии болезни матери к моменту наступления беременности, уровня вирусной нагрузки, эффективности и качества трехэтапной химиопрофилактики [41, 43, 50].

У детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, до момента установления окончательного диагноза ВИЧ-инфекции неизбежно возникают вопросы о возможности и условиях проведения им профилактических прививок. С одной стороны, данные контингенты имеют высокий риск инфицирования и высокую вероятность неблагоприятных исходов от инфекционных заболеваний, с другой – введение таким детям ИЛП, содержащих живые, хотя и аттенуированные, бактерии и вирусы, требует взвешенного подхода к определению тактики иммунизации [24,59,73,85]. Вакцинация иммунокомпromетированных контингентов, какими являются ВИЧ-инфицированные дети, крайне необходима, так как именно они нуждаются в гарантированной защите от инфекции [10, 22, 71].

В настоящее время накоплен определённый опыт иммунизации ВИЧ-инфицированных детей и взрослых против целого ряда инфекционных заболеваний, хотя единой тактики вакцинации до сих пор не существует. Большинство специалистов подтверждает полную безопасность для ВИЧ-инфицированных лиц введения инактивированных вакцин и анатоксинов [47]. В отношении прививок живыми вакцинами единого мнения не существует,

однако поиск компромиссов неизбежен. Первоначальная практика отказа от использования у ВИЧ-инфицированных живых аттенуированных вакцин, в частности вакцины БЦЖ, в последние годы была пересмотрена и скорректирована с учетом эпидемиологической ситуации в каждой отдельно взятой стране [147].

Наиболее значимые коррективы в календарь профилактических прививок привнесла ситуация по туберкулёзу [39]. Первоначальные рекомендации ВОЗ 1987 г. об обязательных прививках детям, рожденным от ВИЧ-инфицированных родителей, в 2007 г. были отменены в связи с регистрацией у части вакцинированных диссеминированной БЦЖ-инфекции, и только в 2018 г. были окончательно определены условия, при которых вакцинация БЦЖ стала возможной и гарантированно безопасной [148].

Ряд авторов по-прежнему считает, что у лиц с ВИЧ-инфекцией зачастую наблюдается потеря иммунологической памяти на введенные антигены и менее активный ответ на повторное введение вакцины, даже после восстановления иммунологической реактивности [44, 123-125, 142]. Это в процессе вакцинации может потребовать дополнительных коррекционных мероприятий, оценки уровня специфических антител и их авидности, более частых ревакцинаций, возможно введение двойной дозы вакцины, использование адъювантов или иммунокорректоров.

### **Степень разработанности темы**

Проводимые в последние годы исследования проявлений эпидемического процесса ВИЧ-инфекции и ее сочетанных форм (ВИЧ и туберкулез) среди взрослого населения позволили изучить их достаточно детально, однако работ, посвященных данной тематике у детей, явно недостаточно [4,5,20,21,33,37,52,67]. У нас в стране и за рубежом уже проведены исследования по оценке клинических проявлений туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией [14,19,25,67,73-74], 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 ИПП.

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 работы**

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 риска 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<sup>+</sup> 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 проявления 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 и защиты от инфекций.

### **Методология и методы исследований**

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.

### **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 принимал

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%.

### **Внедрение результатов работы в практику**

Материалы диссертации используются при организации образовательного процесса на кафедрах 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).

Разработанный алгоритм определения степени риска заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией, и тактика иммунизации против туберкулеза детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин 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).

### **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 Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 3 от 25.05.2021г.)

По материалам исследования подготовлено и сделано 10 докладов 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 Свердловской государственной медицинской академии, 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 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, 3 из них в журналах, входящих в международную систему цитирования Scopus.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 138 страницах машинописного текста; 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.

# **ГЛАВА 1. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ (ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ). ИММУНИЗАЦИЯ ДЕТЕЙ, ПЕРИНАТАЛЬНО ЭКСПОНИРОВАННЫХ ВИЧ И ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

## **1.1. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции и сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез) в современных условиях**

Эпидемия ВИЧ-инфекции - одна из самых разрушительных в прошлом столетии и до сих пор остается важнейшей медико-социальной проблемой. По оценкам экспертов ВОЗ, с момента ее начала ВИЧ-инфекция диагностирована у 75,7 млн. человек и 32,7 (24,8 – 42,2) млн. ВИЧ-инфицированных умерли от причин, связанных с этим заболеванием. В 2019 г. в мире число ЛЖВ составило 38,0 млн. человек и 3,3 млн. (8,7%) из них - дети в возрасте до 14 лет [103,120].

В России ВИЧ-инфекция заняла лидирующую позицию среди инфекций, угрожающих жизням россиян [46], и признана одной из угроз национальной безопасности страны [60]. Согласно данным Федерального центра по профилактике и борьбы со СПИД на 31.12.2018, общее число граждан России, живущих с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, составляло 0,7% населения страны. Среди мужчин показатель пораженности ВИЧ-инфекцией был в 1,8 раза выше, чем у женщин, хотя в возрастной группе от 35 до 39 лет гендерные различия в показателях пораженности ВИЧ практически нивелировались и составили 3,3% и 2,0% соответственно [15].

Наиболее неблагополучным субъектом Российской Федерации является Иркутская область, где, начиная с 1998г. на каждые 100 тыс. жителей было зарегистрировано 1997,7 ЛЖВ, т.е. практически 2%. Несколько ниже показатели



пораженности ВИЧ в Кемеровской (1889,9), Свердловской (1804,4), Самарской (1731,9), Оренбургской (1433,1) Ленинградской (1342,4) областях [15].

С 2005 года на территории Российской Федерации регистрируется ежегодный прирост заболеваемости ВИЧ-инфекцией в среднем на 10%. Однако в последние два года интенсивность прироста несколько уменьшилась, и в 2018г. по сравнению с 2017г. было впервые отмечено снижение темпов прироста заболеваемости на 2,6% ( $70,8^0/0000$  в 2018г. против  $72,7^0/0000$  в 2017г.). Несмотря на некоторую положительную динамику превышение федеральных показателей заболеваемости ВИЧ-инфекцией имело место во всех субъектах Уральского и Сибирского федеральных округов [15].

Значимые изменения произошли и в структуре путей распространения ВИЧ. С 2002-го по 2018 год доля полового пути передачи ВИЧ увеличилась в 2,3 раза (25,6% и 58,9% соответственно). В современных условиях в структуре путей передачи имеет место устойчивая тенденция к росту доли полового пути, а среди женщин он преобладает при заражении ВИЧ.

В 2016 году доля женщин среди впервые выявленных ВИЧ-инфицированных жителей страны составляла 40,6%, большинство из них (85,5%) находились в репродуктивном возрасте, что объясняет в последующем увеличение частоты выявления ВИЧ-инфекции у беременных женщин [36,66]. Пораженность ВИЧ беременных женщин в Российской Федерации в 2012 году достигала 0,6%, а в 9 ее субъектах (ХМАО, Кемеровская, Новосибирская, Самарская, Свердловская, Ленинградская, Ульяновская области) она превысила 1%, что привело к увеличению рождения детей, перинатально экспонированных ВИЧ [38]. Возникла необходимость решения проблемы предупреждения передачи ВИЧ от матери к ребенку, вероятность которой без проведения перинатальной профилактики составляет 20–40%, тогда как своевременное проведение профилактических мероприятий в виде назначения трехэтапной ВААРТ снижает риск инфицирования в группе перинатально экспонированных ВИЧ детей до 1–2% [48,92,95,98,114].

В период с 1998г. по 2018г. на территории Российской Федерации от ВИЧ-инфицированных женщин родилось 191 882 ребенка, у 10 822 из них или в 5,6% была подтверждена ВИЧ-инфекция [15]. Ведущей причиной их инфицирования была перинатальная передача ВИЧ от матери в связи с поздней диагностикой заболевания у беременной (61,5%), отсутствием трехэтапной химиопрофилактики (84,2%), высокой частотой инфицирования женщин гемоконтактным путем во время беременности (80,7%) [56].

Благодаря превентивным мероприятиям, которые были регламентированы нормативно-правовыми актами, в 2018г. относительно 2006г. риск перинатальной передачи ВИЧ от матери к ребенку в Российской Федерации был снижен с 10,3% до 1,5%, что соответствовало решению задачи ликвидации вертикального пути передачи ВИЧ [2].

Однако, несмотря на ежегодное улучшение показателей, отражающих качество проведения перинатальной профилактики ВИЧ от матери ребенку, в 2018 году в России продолжали регистрировать случаи такой передачи.

В связи с увеличением в популяции количества ВИЧ-инфицированных контингентов увеличилась и доля женщин, находившихся во время беременности и родов в периоде серонегативного окна, что существенно повлияло на своевременность диагностики ВИЧ-инфекции у ребенка.

По данным И.Б. Латышевой [2], в 2017 г. у каждого пятого ребенка диагноз ВИЧ-инфекции был установлен в возрасте старше 2-х лет, при этом 70% из них были рождены женщинами серонегативными по ВИЧ-инфекции во время беременности и родов. У 25% из этих детей ВИЧ-инфекция была выявлена в возрасте от 5 до 10 лет, у 13% – в более старшем возрасте. Более чем половина детей в момент постановки диагноза находились на продвинутых стадиях заболевания (4А, 4Б и 4В). У каждого второго ребенка к моменту постановки диагноза имели место тяжелые нарушения в иммунном статусе [2].

Выявление ВИЧ-инфекции на поздних стадиях существенно ограничивало возможность проведения трехэтапной антиретровирусной терапии и снижало ее эффективность, значительно повышая риски неблагоприятного исхода болезни.

Нарушения в деятельности иммунной системы на фоне отсутствия лечения повышали вероятность возникновения других, в том числе иммунозависимых, инфекционных заболеваний, одним из которых является туберкулез [25,26,45,99,119].

Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции у детей имеет свои особенности [11,25,26,61,65,78,80,84]. Из-за функциональной незрелости иммунной системы дети в возрасте до двух лет подвержены повышенному риску смерти от инфекционных заболеваний, включая туберкулез [88]. Помимо этого, у детей с коинфекцией наиболее часто возникают диссеминированные формы туберкулеза, которые сопряжены с высокой смертностью от инфекции [75, 102, 121,144].

На долю лиц, живущих с ВИЧ, по данным ВОЗ приходится 9-10% от всех случаев туберкулеза, риск развития которого у лиц с ВИЧ-инфекцией в 18 раз, а у детей - в 34 раза выше, чем в общей популяции [103, 120, 145,146].

По данным экспертов, в период с 2009 по 2018гг. в России отмечалось снижение заболеваемости туберкулезом на 4,2%. В 2018 году инцидентность при этой инфекции составила 44,4 случая на 100 тыс. населения, т.е. в 1,9 раза ниже, чем в 2008г. ( $85,1^{0/0000}$ ). Однако, в исследовании С.Н. Шугаевой [74] была показана сильная положительная корреляционная связь заболеваемости туберкулезом с инцидентностью ВИЧ-инфекцией с временным запаздывающим сдвигом в один-два года после эпидемического подъема ВИЧ-инфекции.

В 2018г. О.Б. Нечаевой [35] были проведены расчеты заболеваемости туберкулезом среди постоянного населения России инфицированного ВИЧ, которые сравнили с заболеваемостью туберкулезом среди неинфицированного населения. Оказалось, что инфицированные ВИЧ болели туберкулезом в 58,6 раз чаще, чем лица с отрицательным ВИЧ-статусом (1 764,3 на 100 тыс. инфицированных ВИЧ против 30,1 на 100 тыс. населения без ВИЧ) [35].

Ситуация усугублялась тем, что по мере роста числа пациентов с поздними стадиями ВИЧ-инфекции, увеличивалась и доля лиц с коинфекцией. В Российской Федерации в период с 2008 по 2018 гг. отмечен прирост заболеваемости сочетанной инфекцией (ВИЧ и туберкулез) на 5,2% [70]. При

этом выросла смертность от туберкулеза при его сочетании с ВИЧ-инфекцией. По данным Росстата в последние годы в стране ежегодно умирает более 6 тыс. больных с сочетанной патологией (в 2010 г. – 5 137, в 2012 г. – 6 345). Следует отметить, что среди умерших от туберкулеза значительную долю составляли лица с сочетанной инфекцией [57].

С увеличением количества лиц с сочетанной инфекцией (ВИЧ и туберкулез) среди взрослых вероятность инфицирования детей увеличивается от 60 до 85% [27, 149]. В ряде исследований показано, что рост заболеваемости туберкулезом детей в значительной мере обусловлен совместным проживанием их с ВИЧ-инфицированными взрослыми [1,3,32,40]. Согласно данным зарубежных авторов факт заражения туберкулезом ВИЧ-инфицированных детей был установлен при семейном контакте с взрослыми (родители, бабушки, дедушки), которые в 30%-50% были инфицированы туберкулезом [115]. Е.П. Еременко и соавторы [14,19] подтвердили, что основным фактором риска развития туберкулезной инфекции у детей был контакт с больным туберкулезом в семье, причем у детей с ВИЧ-инфекцией такой контакт был в 2 раза чаще, чем у детей с отрицательным ВИЧ-статусом – 80,76% и 42,0% соответственно [19].

В исследовании по оценке риска инфицирования туберкулезом детей, проведенном в США (мета-анализ), было установлено, что дети с ВИЧ-инфекцией имеют более высокий риск заражения туберкулезом (ОР 2,80; 95% ДИ [1,62-4,85]) [141]. На африканском континенте количество случаев туберкулеза и ВИЧ-инфекции у детей в странах, расположенных к югу от Сахары, было выше, чем в других странах мира. Вследствие этого данный регион в 2019г. был признан ВОЗ территорией с самым тяжелым бременем ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (86% больных туберкулезом имели антитела к ВИЧ) [148].

В работе А.А. Яковлева и соавторов (2018) было показано, что риск заболевания туберкулезом детей с перинатальным инфицированием ВИЧ в 42 раза выше, чем детей, родившихся от матерей с отрицательным ВИЧ-статусом [62].

Вероятность активного туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией возрастает по мере снижения субпопуляции CD4+ Т-лимфоцитов. Ученые показали, что дети на более поздних стадиях ВИЧ-инфекции подвержены наибольшему риску диссеминированного туберкулеза и сочетанных форм внелегочного и легочного туберкулеза [6, 141, 144]. Клинические проявления туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией зависят от уровня иммунодефицита, и поэтому наиболее тяжелые формы туберкулеза регистрируют у пациентов с продвинутой стадией ВИЧ-инфекции. В исследовании по оценке особенностей клинического течения туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией, проведенном Н.В. Эйсмонт на территории Свердловской области в 2004-2012 гг., было установлено, что вероятность развития туберкулеза у детей с отрицательным ВИЧ-статусом была ниже, чем у детей с поздними стадиями ВИЧ-инфекции ( $p < 0,001$ ) [75].

Согласно данным мета-анализа, проведенного P.J.Dodd и соавторами, на примере 64 когорт детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией было установлено, что при тяжелой форме иммуносупрессии заболеваемость туберкулезом у детей была в 5,0 раз выше (95% ДИ:4,0-6,0), чем при отсутствии таковой [141].

В исследовании, проведенном на территории Приморского края, было показано, что среди больных туберкулезом детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией преобладали пациенты со стадией 4А (61,2%) и 23,5% со стадией 4Б, тогда как в когорте детей без туберкулеза 4А было только 6%, а стадия 4 Б не регистрировалась [62].

В период, предшествовавший введению ВААРТ среди детей с коинфекцией (ВИЧ и туберкулез), регистрировали наиболее высокие показатели смертности [102]. В когортном исследовании, проведенном в Эфиопии, было показано, что у детей с ВИЧ-инфекцией вероятность смерти от туберкулеза в шесть раз выше, чем у детей без ВИЧ [112].

В другом исследовании, проведенном в Демократической Республике Конго, было подтверждено, что ВААРТ в два раза снижает риски развития туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией, при этом заболеваемость туберкулезом у

тех, кто получал ВААРТ, составляла 10,2 на 100 человеко-лет против 20,4 у тех, кто ее не получал [111].

В ряде других исследований подчеркивалось значение в развитии туберкулеза для любых групп пациентов социально-бытовых условий, влияющих как на преморбидный фон, так и на течение основного заболевания [6,29]. Среди наиболее неблагоприятных факторов большинство авторов отмечает алкогольную и наркотическую зависимости взрослых членов семьи (прежде всего, матери), низкую материальную обеспеченность и морально-психологический климат в семье [18, 27, 28, 51]. По данным исследований, проведенных в Санкт-Петербурге, было установлено, что наркозависимость и алкоголизм родителей регистрировали в семьях у 85 % детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, в то время как среди детей без ВИЧ-инфекции - в 22 % ( $p = 0,02$ ) [4].

Большинство авторов едины в признании того, что ВИЧ-инфекция способствует более частому развитию тяжелых клинических форм с прогрессивным течением, даже на фоне специфической терапии. В клинических исследованиях постоянно подчеркивается значимость ВААРТ в снижении заболеваемости туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией. Именно ВААРТ позволяет контролировать до 70% заболеваемости туберкулезом, а при ее сочетании с превентивной терапией туберкулеза предупреждает до 90% случаев коинфекции [12, 83, 94, 104, 105, 116, 118, 128, 129, 131, 132-134, 143].

## **1.2. Актуальные вопросы иммунизация детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных**

Специфическая профилактика инфекций для детей, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией особенно актуальна, так как при сочетании с ВИЧ любой инфекции во много раз чаще развиваются тяжелые клинические формы болезни с высоким риском летального исхода [68]. По данным зарубежных авторов, летальность среди заболевших корью ВИЧ-инфицированных пациентов достигает 50%, в то время как популяционные риски составляют менее 0,1% [115].

По данным других исследователей [74], у лиц с ВИЧ-инфекцией в 100-200 раз выше риск развития туберкулеза по сравнению с остальной частью населения. По данным разных источников ВИЧ-инфицированные дети в 20-100 раз чаще болеют тяжелыми бактериальными инфекциями, вызываемыми *H. influenzae* и *S. pneumoniae* [117].

До недавнего времени из-за потенциального риска поствакцинальных осложнений ставилась под сомнение возможность вакцинации ВИЧ-инфицированных взрослых и детей. Мы считаем, что вакцинация у таких детей должна рассматриваться в контексте сравнительной оценки пользы, которую она может принести, и опасности поствакцинальных осложнений, которые она может вызвать с поиском компромисса [9,59]. Большинство специалистов подтверждает полную безопасность для ВИЧ-инфицированных пациентов введения инактивированных вакцин и анатоксинов, тогда как введение живых вакцин требует более взвешенного подхода [7,23,42,].

Существующие рекомендации ВОЗ и АСIP разрешают рутинную вакцинацию ВИЧ-инфицированных пациентов как живыми, так и инактивированными вакцинами. Основные разногласия ВОЗ и АСIP касаются только введения живой или инактивированной полиомиелитных вакцин. АСIP рекомендует у детей как с симптоматической, так и бессимптомной ВИЧ-инфекцией использовать инактивированную полиовакцину вместо живой. Кроме того, ИПВ рекомендуется и для детей, у которых в семье есть больные СПИДом, из-за теоретического риска развития у них вакцинассоциированного полиомиелита. Поэтому иммунизация инактивированной вакциной более предпочтительна для всех детей с перинатальным контактом по ВИЧ и ВИЧ-инфицированных [101].

Применение живой аттенуированной вакцины против кори у ВИЧ-инфицированных пациентов до некоторых пор считалось небезопасным. Однако исследования последних лет показали, что риск возникновения осложнений в ближайшие недели после прививки в целом не имел отличий у ВИЧ-инфицированных и интактных по ВИЧ-инфекции детей [101]. В условиях

непростой ситуации с корью в последние годы описаны случаи заболевания корью, вызванные диким вирусом, среди лиц с нарушениями клеточного иммунитета, в том числе у ВИЧ-инфицированных. Корь у таких пациентов может иметь тяжелое прогрессирующее течение и приводить к осложнениям, таким как гигантоклеточная пневмония и энцефалит с высоким риском летального исхода и инвалидности среди тех, кто остался жив. Корь, как и многие другие инфекционные заболевания, у людей с ВИЧ-инфекцией имеет более тяжелые клинические проявления [107]. В результате смертность от кори у ВИЧ-инфицированных детей, в том числе в странах с развитой медициной, может достигать от 40 до 70%, что в десятки раз выше, чем у здоровых [123]. Все это привело к пересмотру АСIP тактики вакцинации против кори ВИЧ-инфицированных детей [101].

Наиболее значимые коррективы в тактику иммунизации привнесла ситуация по туберкулёзу [39]. По данным ВОЗ для стабилизации ситуации по туберкулезу необходимо вакцинировать против туберкулеза не менее 90% детей.

Для вакцинации населения планеты используется вакцина БЦЖ, которая применяется с 1921 года. После ее включения в 1974 году в Расширенную программу иммунизации ВОЗ глобальные показатели охвата прививками БЦЖ в эндемичных по туберкулезу странах превысили 80%. В настоящее время вакцину БЦЖ ежегодно получают около 100 миллионов детей. Несмотря на то, что вакцина БЦЖ является старейшей из используемых в настоящее время вакцин, тем не менее, по-прежнему вызывает не мало споров из-за противоречивых данных об ее эффективности. Большинство стран с высоким бременем болезни проводят вакцинацию БЦЖ младенцев в рамках национальных программ вакцинации, однако, в промышленно развитых странах, где заболеваемость туберкулезом стала спорадической, вакцинация групп высокого риска считается все более предпочтительной стратегией. Взаимосвязь между туберкулезом и ВИЧ-инфекцией и селекция микобактерий с множественной и широкой лекарственной резистентностью вызвали новый интерес к вакцине БЦЖ.



Все существующие ныне вакцинные штаммы имеют происхождение от первоначального изолята *M. bovis*, который Кальметт и Герен пассировали через многочисленные циклы в течение 13-летнего периода, с 1909 по 1921гг. В результате последующих циклов в различных лабораторных условиях были получены разнообразные новые штаммы БЦЖ с фенотипическими и генотипическими различиями.

По данным ВОЗ, в настоящее время чаще других в производстве вакцины БЦЖ используются следующие штаммы: Москва-368 (России), София SL222 (Болгарии) и Токио 172-1 (Япония) [147].

Согласно рекомендациям ВОЗ, вакцинация против туберкулеза показана жителям стран, где отмечается высокий уровень заболеваемости этой инфекции (более 80 случаев на 100 тысяч населения). В настоящее время вакцина БЦЖ считается безопасной и доказавшей свою эффективность в отношении предупреждения тяжелых, в том числе генерализованных, форм инфекции. Поэтому вакцинация против туберкулеза должна проводиться в период новорожденности [147].

Мета-анализ 10 рандомизированных и контролируемых исследований эффективности вакцины БЦЖ показал, что в среднем защита от туберкулезного менингита и диссеминированного туберкулеза составляет 86%; соответствующий результат исследований «случай-контроль» доказал ее эффективность в 75% [147]. Другой анализ, включивший 15 проспективных исследований и 12 исследований «случай-контроль», показал, что связанная с БЦЖ вакциной защита от туберкулеза составляла соответственно 51 и 50% [96]. Однако этот анализ включал группы населения, которые существенно различались по возрасту пациентов в момент получения прививок [109]. Для оценки эффективности прививок в случае вакцинации в молодом возрасте анализ материала ограничили исследованиями детей, которые были вакцинированы в грудном или раннем возрасте. В проспективных исследованиях при наблюдении за привитыми в течение 12,5 лет средняя защита от туберкулеза составила 51% (ОР 0,49, ДИ 95%: 0,34-0,70), а в исследованиях «случай-контроль» - 50% (ОР 0,50, ДИ 95%: 0,39-

0,64). Защита от связанных с туберкулезом летальных исходов составляла 65%, от туберкулезного менингита -64% и от диссеминированного туберкулеза - 78%. В целом наиболее высокие показатели защиты получили при лабораторно подтвержденных случаях заболевания, которые представляли наиболее точные оценки эффективности прививки БЦЖ [126].

По результатам проведенного системного обзора и мета-анализа из 12 когортных исследований защитный эффект вакцины БЦЖ против туберкулезной пневмонии в 11 исследованиях составлял от 44% до 99%, и только в 1 - протективный эффект отсутствовал. Защитный эффект зависел от возраста вакцинации против туберкулеза: в период новорожденности защита против туберкулезной пневмонии составляла 82%, в школьном возрасте при предшествующей вакцинации отрицательной реакции Манту - только 64% [81, 91, 100, 137, 147].

В 1987 г. ВОЗ впервые рекомендовала прививать против туберкулеза ВИЧ-инфицированных детей, не имеющих проявлений иммунодефицита, однако через 20 лет, а именно в 2007 г. ВОЗ пересмотрела ранее принятую стратегию и запретила вакцинацию против туберкулеза ВИЧ-инфицированных детей в связи с тем, что среди ВИЧ-инфицированных детей, проживающих в Южной Африке и Аргентине, были диагностированы случаи диссеминированной БЦЖ - инфекции.

В другой обзорной статье были описаны случаи диссеминированной БЦЖ - инфекции, зарегистрированные в период с 1950 по 2009 гг. Однако в последующем связь поствакцинальных осложнений с прививкой БЦЖ у этих детей не была доказана [89]. В мире методом ПЦР у ВИЧ-инфицированных детей было подтверждено только 36 случаев диссеминированной БЦЖ-инфекции. Все дети были вакцинированы против туберкулеза в неонатальном периоде. Средний возраст заболевших составлял 8 месяцев. Продолжительность жизни у детей с установленным диагнозом диссеминированной БЦЖ-инфекции составила от нескольких дней до 18 месяцев. Из 36 заболевших 29 детей умерли, что составило 81%. Средняя продолжительность жизни детей, получивших по факту

диссеминированной БЦЖ-инфекции противомикобактериальную терапию, составляла 5,9 мес. по сравнению с 0,18 мес. у лиц без лечения ( $p=0,05$ ).

В другом исследовании по оценке рисков возникновения диссеминированной БЦЖ инфекции, проведенном в 2007г. среди ВИЧ-инфицированных детей в Южной Африке, были описаны 32 случая заболевания с объединенным риском 992 на 100 тыс. вакцинаций (ДИ 95%) [89].

Помимо этого, были проведены когортные исследования по оценке частоты возникновения осложнений после вакцинации БЦЖ у ВИЧ-инфицированных детей, принимающих ВААРТ [93]. Согласно этим данным, из 415 детей, привитых против туберкулеза, терапия в ранние сроки после прививки, а именно на шестой-двенадцатой неделях, в независимости от количества CD4+лимфоцитов была назначена 292 пациентам и в более поздние сроки, при количестве CD4+ менее 20% - 125. Из 373 детей, получавших ВААРТ, у 33 возникла местная реакция на введение БЦЖ вакцины в виде регионарного лимфаденита. В процессе исследования было установлено, что риск развития лимфаденита был выше у детей, получавших ВААРТ после прививки в более поздние сроки (13 из 83), в отличие от детей, получавших ВААРТ в ранние сроки (13 из 250).

Еще в одном исследовании было показано, что раннее начало приема антиретровирусных препаратов ВИЧ-инфицированными пациентами, вакцинированными против туберкулеза, снижает риск развития генерализованной БЦЖ-инфекции. В процессе исследования были выделены три группы детей, получивших вакцинацию против туберкулеза на первой неделе жизни: группа А - с уровнем CD4 >25% и получивших ВААРТ до 12 недель жизни (раннее начало); группа В - с уровнем CD4 <25% и получивших ВААРТ до 12 недель жизни (раннее начало); группа С - с уровнем CD4 >25% и отсроченным началом ВААРТ (после 12 недель жизни). По окончании исследования было установлено, что частота случаев генерализованной БЦЖ-инфекции в группе А составляла 10,9 на 100 пациентов –лет, в группе В – 41,7 и в группе С – 54,3. Низкий уровень CD4+ лимфоцитов и высокая вирусная нагрузка являются мощным индикатором развития генерализованной БЦЖ-инфекции [89].

В другом исследовании было зарегистрировано 20 случаев лимфаденитов и 1 случай диссеминированной БЦЖ-инфекции в группе из 352 вакцинированных детей, принимающих ВААРТ, что в сумме составило 6% [89].

Таким образом, ВИЧ-инфицированные дети подвержены высокому риску побочных реакций и осложнений, ассоциированных с прививкой БЦЖ вакциной, так как имеют определенный риск развития активного туберкулеза. Проведение многоцентровых исследований позволило стратифицировать факторы риска поствакцинальных осложнений прививки БЦЖ и в 2018г. вернуться к прежней стратегии контроля инфекции.

Согласно рекомендациям, ВОЗ 2018 г., вакцинацию детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, в странах с высоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией и туберкулезом следует проводить:

- новорожденным, рожденным от женщин с неизвестным ВИЧ статусом;
- новорожденным с отсутствием клинических проявлений иммунодефицита, рожденным от ВИЧ-инфицированных женщин, принимающих ВААРТ;
- ВИЧ-инфицированным новорожденным с установленным диагнозом ВИЧ-инфекция при наличии ВААРТ и количеством CD4+ лимфоцитов >25%.

В Российской Федерации детей с ВИЧ-инфекцией прививают согласно Национальному календарю профилактических прививок. Сведения о полноте охвата вакцинацией против инфекционных заболеваний в рамках НКПП ВИЧ-инфицированных детей практически мало изучены. Согласно социологическому исследованию, проведенному в Китае, охват прививками детей с ВИЧ-инфекцией в целом по стране составил от 70,9% до 77,7%, что значительно ниже, чем у детей с отрицательным ВИЧ-статусом ( $\geq 97\%$ ) [85].

Тактика вакцинации детей, рожденных от женщин с ВИЧ-инфекцией, в России также менялась. В соответствии с приказом МЗ РФ от 21.03.2003 №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» ВИЧ-инфекция у матери была противопоказанием для иммунизации вакциной БЦЖ-М новорожденного и, как правило, ее откладывали до 18 месячного возраста младенца, т.е. окончательного момента подтверждения или

отсутствия ВИЧ-инфекции у ребенка. За это время новорожденные из групп риска инфицировались микобактериями туберкулеза и заболели. Такая тактика вакцинации была небезопасной не только для детей с ВИЧ-инфекцией, но и детей, перинатально экспонированных ВИЧ без трансмиссии вируса, которым было показано введение вакцины БЦЖ-М. В связи с этим в отдельных субъектах РФ были приняты региональные нормативные акты, регламентирующие проведение вакцинации против туберкулеза детям, рожденным ВИЧ-инфицированными женщинами.

Так, в Свердловской области, начиная с 2004 г. стали прививать вакциной БЦЖ-М непосредственно в роддоме детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами и женщинами с неопределенным результатом иммунного блотинга на ВИЧ: при наличии трехэтапной химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ, после коллегиального решения о возможности прививки заключения фтизиатра, инфекциониста и иммунолога. Еще одним условием положительного решения о прививке против туберкулеза было полное обследование на туберкулез всех членов семьи и их разобщение с источником туберкулезной инфекции, не менее чем на 2 мес., т.е. на период формирования иммунитета. Такая тактика прививок БЦЖ-М показала свою безопасность. Из 269 детей, привитых против туберкулеза в родильном доме, или в течение первых 2-х месяцев жизни, за 5 лет наблюдения не было установлено случаев осложнений, связанных с генерализацией БЦЖ-инфекции [79].

В ряде других субъектов РФ были приняты аналогичные регламентирующие документы. Так в Иркутской области с 2004 года действует программа по ранней щадящей иммунизации вакциной БЦЖ-М детей, рожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией в сроки, обозначенные в НКПП. Вакцинированного ребенка, как и в Свердловской области, выписывают из родильного дома при условии документально подтвержденного эпидемического благополучия по туберкулезу по месту проживания, и разобщения с больным туберкулезом при наличии такового в семье [74]. В исследовании, проведенном С.Н. Шугаевой на примере Иркутской области была подтверждена безопасность ранней щадящей

иммунизации детей, экспонированных ВИЧ. Применение вакцинного препарата для щадящей иммунизации (БЦЖ-М) по сравнению со стандартным препаратом (БЦЖ) оценивали с учетом развития локальных осложнений (90,5%; ОШ=7,4 [1,6–33,7]) и, результатам многократного снижения вероятности развития костно-суставных локализаций БЦЖ-инфекции, представляющих риск инвалидизации ребенка в будущем (9,5%; ОШ=6,5 [1,4–29,4];  $p=0,003$ ) [73].

В последние годы в соответствии с НКПП вакцинации БЦЖ-М в родильном доме подлежат дети, рожденные ВИЧ-инфицированными женщинами, получившие трехэтапную химиопрофилактику передачи ВИЧ от матери ребенку [39]. Доказано, что риск передачи ВИЧ от матери ребенку при трехэтапной химиопрофилактики минимальный и не превышает 1-2%.

С целью оценки безопасности, проводимой в Российской Федерации вакцинации и ревакцинации БЦЖ у детей и подростков Федеральным центром осложнений, созданным на базе НИИ ФП Первого МГМУ им. И.М. Сеченова проводится мониторинг всех осложнений [31]. Учет осложнений вакцинации БЦЖ позволил констатировать, что за последние 7 лет (с 2004-2011гг.) в Российской Федерации не зарегистрировано смертей, связанных с генерализацией БЦЖ-инфекции [77]. Тем не менее полная информация о количестве осложнений на прививку БЦЖ у детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, в достаточных источниках отсутствует [69].

По другим ИЛП практика проведения прививок в общих чертах сформирована. В соответствии с НКПП иммунизация детей с ВИЧ-инфекцией живой аттенуированной вакциной против кори проводится с 12-месячного возраста. При решении вопроса о вакцинации против кори рекомендовано учитывать стадию заболевания и отсутствие вторичного иммунодефицитного состояния. По данным ряда авторов, частота специфических реакций на коревую вакцину у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных детей не различается [49]. В исследовании, проведенном Н.Ф. Снеговой 2019г., была показана безопасность введения живой коревой вакцины детям с ВИЧ-инфекцией. Авторы показали, что нежелательные явления в виде наслоения интеркуррентных заболеваний после

прививки против кори с одинаковой частотой возникали у ВИЧ-инфицированных пациентов (36,4%) и у детей в группе контроля (21,4%) ( $p>0,05$ ) [8].

Безопасность введения инактивированных вакцин и анатоксинов была доказана в многочисленных публикациях, посвящённых этой теме, хотя группы наблюдения были не столь репрезентативны. Так, согласно Н.Ф. Снеговой, у 28 детей, перинатально инфицированных ВИЧ, при вакцинации АКДС+ИПВ переносимость прививок не отличалась от таковой в интактной группе [34].

В исследовании, проведенном С.М. Харит, у 22 ВИЧ-инфицированных детей, привитых АКДС вакциной, в 84,5% случаев поствакцинальный период расценивали как «гладкий» [53].

Таким образом, в современных условиях в отношении детей, рождённых от ВИЧ-инфицированных женщин, до сих пор не сформировано однозначное толкование понятия «иммунодефицит», хотя известно, что ВИЧ-инфекция сама по себе не всегда определяет наличие иммунодефицита.

При сложившейся положительной практике вакцинации детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, в ряде территорий РФ вопросы тактики иммунизации требуют изучения.

Критерием успешной вакцинации является создание у привитого длительного и напряженного поствакцинального иммунитета, обеспечивающего защиту от инфекций, против которых проведена вакцинация.

### **1.3. Иммунологическая эффективность вакцинопрофилактики актуальных инфекций у детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных**

Вакцинация является одним из наиболее мощных средств, имеющихся в распоряжении современной медицины, для борьбы с инфекционными заболеваниями. Вместе с тем, в отличие от антибиотиков и других химиопрепаратов, эффективность вакцинации, как средства защиты от возбудителей заразных болезней, зависит от состояния иммунологической

реактивности [87,90]. В целом клеточный и гуморальный иммунные ответы на любые, в том числе вакцинные антигены, коррелируют с количеством CD4+ Т-лимфоцитов у пациента, поэтому не удивительно, что иммуносупрессивные состояния, которые возникают при ВИЧ-инфекции, способны оказывать негативное влияние на эффективность вакцинации.

Для лиц с иммуносупрессией прямым показанием для вакцинации является высокая вероятность контакта с возбудителем. В этом случае для каждого пациента должна проводиться индивидуальная оценка пользы и рисков вакцинации. Проведение ВААРТ привело к увеличению в популяции прослойки лиц с ВИЧ-инфекцией, не формирующих иммунодефицитного состояния и способных к относительно адекватной иммунной реакцией, что теоретически меняет баланс «пользы и вреда» от вакцинации на индивидуальном уровне [108,110].

Очевидно, что иммунный ответ на вакцинацию варьирует в зависимости от типа ИЛП и иммунного профиля пациента. На иммунный статус могут влиять и другие факторы, такие как недоедание, сопутствующие инфекции и иные заболевания, в том числе ВИЧ-инфекция, которые оказывают негативное воздействие на состояние иммунной системы и могут повлиять на то, как иммунная система пациента будет реагировать на вакцинацию [106]. В некоторых случаях, может потребоваться большая доза препарата (двойная доза) или дополнительная ревакцинация. Общим для всех больных с ВИЧ-инфекцией является снижение силы иммунного ответа (исчезновение иммунологической памяти) по мере прогрессирования заболевания, при этом даже после иммунокоррекции иммунитет не восстанавливается полностью [44, 124, 125, 142].

Так, например, несмотря на успешный опыт иммунизации против вирусного гепатита В, большинство детей по мере прогрессирования ВИЧ-инфекции теряют антитела. В исследовании, выполненном в Бразилии, была показана высокая частота потери протективного уровня антител после вакцинации против гепатита В. Иммунный ответ сохранили только 24 вакцинированных с ВИЧ-инфекцией по сравнению с 87 в контрольной группе,



при этом титр протективных антител у них был в два раза ниже среднегеометрического уровня [97]. Авторы показали, что после восстановления функции иммунной системы на фоне назначения ВААРТ требуется повторная иммунизация, которая, согласно данным этого исследования, была эффективной в 92,1% при использовании ревакцинации тремя дозами по схеме 0-2-6 [86,113]. В том же исследовании было показано, что ВААРТ повышает вероятность приобретения протективного уровня антител после вакцинации. Так, после иммунизации против ВГВ 84 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от года до 10 лет частота сероконверсии составила 59,5%. Среди детей, получивших ВААРТ, сероконверсию наблюдали в 70,8% случаев, а среди не получивших ВААРТ - только в 44,4%. Частота сероконверсии и титр анти-ВГВ-антител были выше в группе получающих ВААРТ и имеющих количество CD4+ Т-лимфоцитов более 35% [138].

В работе Н.Ф. Снеговой [47] было показано, что после введения АКДС-вакцины сероконверсия к столбнячному анатоксину имела место у всех детей с ВИЧ-инфекцией. Защитные титры антител к столбнячному анатоксину формировали не менее чем 95% вакцинированных детей, независимо от их ВИЧ-статуса. Иммунный ответ на дифтерийный анатоксин формировался у 95% привитых как в группе детей, перинатально экспонированных ВИЧ, так и среди здоровых, тогда как в группе ВИЧ-инфицированных серопротекцию отмечали только 89,3%. Доля лиц с защитными титрами анитоксических дифтерийных антител у пациентов с ВИЧ-инфекцией была еще ниже и составляла 78,8% ( $p < 0,05$ ), в то время как в группе детей, перинатально экспонированных ВИЧ, и здоровых таких было 89,4 и 85,7% соответственно [47].

В другом исследовании было установлено, что антитела к столбнячному анатоксину остаются высокими (до уровней, сопоставимых со здоровыми лицами соответствующего возраста) в течение нескольких лет после АКДС у детей, со стартом ВААРТ до 1 года жизни, по сравнению с детьми, которым ВААРТ была назначена в более поздние сроки, что свидетельствует о том, что раннее

подавление ВИЧ может помочь сохранить способность Т- и В-клеток реагировать на АКДС вакцину у ВИЧ-инфицированных детей [101].

Abzug. и соавт. (2007г.) установили, что у детей с ВИЧ-инфекцией после рутинной иммунизации против коклюша происходит потеря противокклюшных антител. Ревакцинация приводит к увеличению количества антител, однако через 24 недели после прививки они вновь снижаются, хотя и остаются несколько выше предвакцинационного уровня. Авторы предположили, что у детей с ВИЧ-инфекцией нарушена иммунологическая память, и даже после иммунокоррекции на фоне ВААРТ восстановление противокклюшевого иммунитета не происходит, что требует бустер-иммунизации против этой инфекции [127].

В исследовании Houda Naban было показано, что после прививки против кори у детей с ВИЧ-инфекцией уровень серопротекции был значительно ниже, чем у детей с ВИЧ негативным статусом - 26% против 73% ( $p < 0,0001$ ) [140]. На иммунный ответ привитых против кори детей влияли количество CD4+ лимфоцитов и наличие ВААРТ. У детей, не ответивших на введение коревой вакцины, уровень CD4+ клеток был ниже такового у серопозитивных лиц. Дети, не получающие ВААРТ, не формировали протективный уровень антител к кори, в отличии от детей, получающих ВААРТ.

Установлено, что субнормальный ответ на вакцины не ограничивался коревым компонентом. По данным тех же авторов, только 60% привитых детей со степенью иммуносупрессии от умеренной до тяжелой отвечают на вакцинацию против краснухи и только 80% - на вакцинацию против эпидемического паротита. В том же исследовании показана более быстрая утрата специфических антител к соответствующим вакцинным антигенам [140].

В отношении длительности сохранения первоначального уровня специфических антител также нет единой точки зрения. Так, например, в исследовании Aurribul и соавт. проведена оценка эффективности ревакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита у детей с ВИЧ-инфекцией после восстановления функции иммунной системы на фоне ВААРТ. Авторы установили, что до ревакцинации протективный иммунитет против

эпидемического паротита был у 55% детей, против краснухи — у 20% детей. После ревакцинации уровень антител значительно возрастал, но далее снижался, и к 24 неделе после иммунизации протективный иммунитет против кори был только у 80%, против краснухи — у 94% и против эпидемического паротита — у 61% детей [122, 130, 135, 136].

В другом исследовании показано, что только 36,4% детей с ВИЧ-инфекцией при введении ЖКВ формировали защитные уровни антител, еще 63,6% имели условно-защитные титры, в отличие от здоровых детей, которые в 78,6% имели протективный уровень защиты. Спустя полгода у детей с ВИЧ-инфекцией специфические антитела были полностью утрачены, и их титры были сравнимы с допрививочными [8].

Причинами недостаточного иммунного ответа на ЖКВ у детей с ВИЧ-инфекцией автор считала снижение количества Т-лимфоцитов за счет CD4+ субпопуляции до 29,3% в сравнении с группой «перинатального контакта» (35,1%) и «здорового контроля» (34,7%).

Таким образом, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у детей с ВИЧ-инфекцией в отсроченные после прививки временные периоды часто происходит существенное снижение титров специфических антител и наблюдается менее активный иммунный ответ на вакцинацию, даже после восстановления иммунологической реактивности на фоне ВААРТ, что может потребовать дополнительных коррекционных мероприятий, не только оценки уровня специфических антител, но их активности, проведение дополнительных ревакцинаций, возможно, при введении каких-то ИЛП - по аналогии с прививками ВГВ введение большей дозы вакцины, использование адъювантов и иммунокорректоров. Учитывая частую корреляцию эффективности иммунизации с количеством CD4+ Т-лимфоцитов, проведение вакцинации у ВИЧ-инфицированных лиц требует постоянного мониторинга состояния иммунной системы.

В целом, несмотря на достаточно большое количество публикаций по проблеме, качественных исследований, демонстрирующих степень защиты ВИЧ-

инфицированных лиц при помощи вакцинации, не так много, и необходимость в их проведении остается по-прежнему актуальной, что и определило предмет нашего исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на базе клинико-диагностического отделения Государственного автономного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловский областной центр профилактики и борьбы со СПИД» и кафедре эпидемиологии, социальной гигиены и организации госсанэпидслужбы Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### 2.1. Материалы исследования

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.

## Окончание Таблицы 1

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

## 2.2. Методы исследования

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

### 2.2.1. Эпидемиологический метод

Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции проанализирована в период с 1999 по 2018 гг. среди населения в целом и отдельных целевых групп: женщины, дети до 14 лет, подростки 15–17 лет. Анализ проводили по данным официальных форм федерального государственного статистического наблюдения № 61 с использованием статистических показателей, рекомендованных при оценке эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции методическими указаниями Управления Роспотребнадзора: первичная заболеваемость, распространенность, пораженность населения, выявляемость ВИЧ-инфекции, летальность среди лиц живущих с ВИЧ [76].

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

Выраженность тенденций эпидемического процесса оценивали по критериям, предложенным В.Д. Беляковым и соавт. (1981): при значении темпа прироста/снижения от 0 до 1,0% – заболеваемость считали стабильной, при значении от 1,1% до 5,0% – тенденцию считали умеренной (средневыраженная), при значении от 5,1% и более – выраженной.

Для оценки влияния ВИЧ-инфекции на эпидемический процесс туберкулеза проведен анализ заболеваемости туберкулезом и ее динамики на территории 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 клинико-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 развития 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 развития туберкулеза 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, причин отсутствия прививок и нарушения сроков вакцинации 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 оценивали как нормергическую при величине папулы от 5 до 16 мм (в соответствии с СП 3.1.2.3114-13 «Профилактика туберкулеза»).

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+лимфоцитов, в группе старше 5 летнего возраста – по абсолютным цифрам CD4+) [13].

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.

Проведен анализ частоты осложнений первичной противотуберкулезной вакцинации на территории Свердловской области за период с 2009 по 2018гг.

### 2.2.2. Статистический метод

Статистическую и графическую обработку полученных результатов проводили с использованием программы Microsoft Excel в составе Windows 2007 (Microsoft, USA) и программы STATISTICA-23 компании IBM SPSS Statistics.

Определяли среднюю арифметическую ( $M$ ), стандартную ошибку показателя ( $m$ ) и среднее квадратическое отклонение, медиану ( $Me$ ), рассчитывали межквартильные размахи (25-75%) и доверительные интервалы.

Оценку достоверности результатов исследования проводили по критерию Пирсона ( $\chi^2$ ), критерию Стьюдента ( $t$ ) и угловому распределению Фишера (фэмп). Факторы риска заболевания туберкулезом у ВИЧ-инфицированных детей определяли отношением шансов (ОШ) в пределах 95-процентного доверительного интервала (95% ДИ). У детей, перинатально экспонированных ВИЧ, при помощи однофакторного анализа определяли относительный риск развития туберкулеза (ОР).

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

Темп прироста показателей при оценке линейной тенденции рассчитывали по выровненным данным с использованием метода наименьших квадратов. Проверка трендовых моделей на соответствие исходным данным проведена вычислением коэффициента достоверности аппроксимации ( $R^2$ ), при его значениях в диапазоне 0,7-1,0 степень соответствия модели расценена как приемлемая.

При анализе взаимосвязи признаков применен корреляционный анализ по Спирмену. Для оценки тесноты связи использовали шкалу Чеддока:

- 1) слабая корреляционная связь – менее 0,3 ( $r_{xy}$ );
- 2) умеренная – от 0,3 до 0,5;
- 3) заметная – от 0,5 до 0,7;
- 4) высокая - от 0,7 до 0,9;

5) весьма высокая – более 0,9.

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  $z=b_1 * x_1+b_2 * x_2+...b_n*x_n+a$ , где  $x_1,2,...n$  – независимая переменная,  $b_1,2,...n$  – 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.

### 2.2.3. Серологический метод

Изучение поствакцинального иммунитета предполагало комплексную оценку продукции антител к вирусному гепатиту В, дифтерии, коклюшу, столбняку, кори, краснухе, проводимых в группах детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте 3-4 года и 9-10 лет методом иммуноферментного анализа в лаборатории ГАУЗ СО "ОЦ СПИД". Методику постановки реакции и оценку полученных результатов проводили по рекомендациям 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» в соответствии с методическими рекомендациями МУ 3.1.2943-11 «Организация и проведение серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В)».

#### **2.2.4. Социологический метод**

Для изучения отношения к вакцинации родителей детей с ВИЧ-инфекцией был проведён опрос методом анкетирования 160 человек. Анкета включала 15 вопросов, которые характеризовали их отношения к вакцинации и предпочтительные источники получения информации о прививках (Приложение 1). Опрос родителей проводили в КДО на приёме у врача инфекциониста путем самостоятельного заполнения анкеты респондентами на бумажном носителе.

Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом Уральского государственного медицинского университета (протокол №9 от 18.11.2018 г.).

### **ГЛАВА 3. ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И СОЧЕТАННОЙ ИНФЕКЦИИ (ВИЧ И ТУБЕРКУЛЕЗ) НА ТЕРРИТОРИИ СВЕРДЛОВСКОЙ ОБЛАСТИ**

#### **3.1. Характеристика эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Свердловской области в период с 1999 по 2018гг.**

По данным эпидемиологического мониторинга до 1996 года в Свердловской области регистрировали единичные случаи ВИЧ-инфекции, связанные с половым путем передачи, преимущественно среди мужчин с измененной формой сексуального поведения. В 1996 году впервые были зарегистрированы случаи ВИЧ-инфекции, связанные с употреблением инъекционных наркотиков, а в 1997 году в одном из малых городов Свердловской области сформировался первый очаг ВИЧ-инфекции в среде потребителей инъекционных наркотиков, где был зарегистрирован 41 случай заражения ВИЧ при употреблении наркотиков кустового производства. Неблагополучная ситуация по наркомании, сложившаяся в конце 90-х годов как в Свердловской области, так и в целом в Российской Федерации, обусловила активное распространение ВИЧ-инфекции среди ПИН. Наиболее неблагоприятным по заболеваемости стал 2001г., когда было выявлено 8 926 случаев ВИЧ-инфекции, 91,4% из которых приходилось на долю ПИН. Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в этом календарном году достигла наиболее высокого показателя – 196,4 на 100 тысяч населения (Рисунок 1).

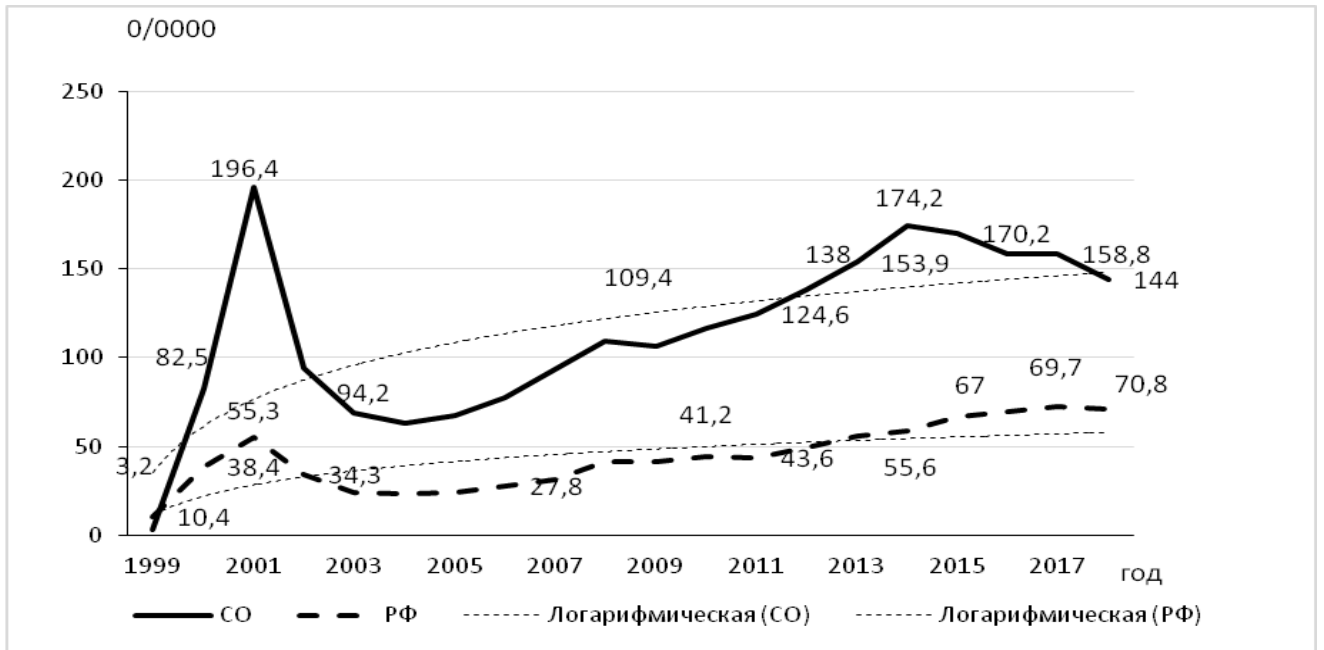


Рисунок 1 - Заболеваемость ВИЧ-инфекцией в Свердловской области и Российской Федерации в 1999-2018гг.

В многолетней динамике заболеваемости ВИЧ-инфекцией на территории региона можно выделить четыре временных периода, каждый из которых имел особые характеристики, определяющие своеобразие эпидемического процесса ВИЧ-инфекцией.

Первый период (1995-1998гг.) – когда регистрировались единичные случаи ВИЧ-инфекции, связанные с половым путем передачи в группе MSM. Для этого периода был характерен низкий уровень заболеваемости с показателями от 0,04 до 1,2<sup>0</sup>/<sub>10000</sub>.

Второй период (1999-2001гг.) – характеризовался эксплозивным ростом заболеваемости ВИЧ-инфекцией относительно предыдущего периода более чем в 100 раз с трансмиссией вируса в среде ПИН.

Третий период (2002-2005гг.) – характеризовался значительным снижением интенсивности эпидемиологического процесса (в 2,9 раза относительно предыдущего) за счет локализации инфекции среди наркопотребителей.

Четвертый период (2006-2018гг.) – связан с активизацией полового пути передачи, что снизило темпы прироста ВИЧ-инфекцией.

Общие характеристики эпидемического процесса ВИЧ-инфекции в Свердловской области соответствовали таковым в Российской Федерации, однако, уровни заболеваемости и распространенности ВИЧ-инфекцией в последние 12 лет (четвертый период) превышали общероссийский в 2,6 раза. Более медленный темп прироста новых случаев ВИЧ-инфекции в Свердловской области (5,3% против 8,1% в РФ) не повлиял на общие показатели распространенности ВИЧ-инфекции в Свердловской области (Таблица 2). В 2018 г. по уровню заболеваемости ВИЧ-инфекцией область переместилась на 5-е место после Кемеровской, Новосибирской и Иркутской областей, а также Пермского края.

Таблица 2 - Заболеваемость ВИЧ-инфекцией на территории Российской Федерации и Свердловской области, 1995-2018гг.

Период, гг.	Заболеваемость, $\text{‰}$ (М [ДИ <sub>0,95</sub> ])	Среднегодовой темп прироста, %
Российская Федерация		
1995-1998	0,06 [0,02-0,85]	153,4
1999-2001	34,7 [10,4-55,3]	130,6
2002-2005	26,4 [23,5-31,7]	- 11,4
2006-2018	51,8 [43,4-59,5]	8,1
Свердловская область		
1995-1998	0,69 [0,07-1,3]	210,7
1999-2001	97,0 [3,2-196,4]	683,4
2002-2005	73,4 [64,1-87,5]	- 10,6
2006-2018	133,1 [117,2-150,1]	5,3

На начало 2019г. число лиц, живущих с ВИЧ, составило 77 432. Показатель пораженности в 2,6 раза ( $p < 0,001$ ) превысил федеральный уровень при более высоких темпах прироста по сравнению с Российской Федерацией (Рисунок 3 и Таблица 3).

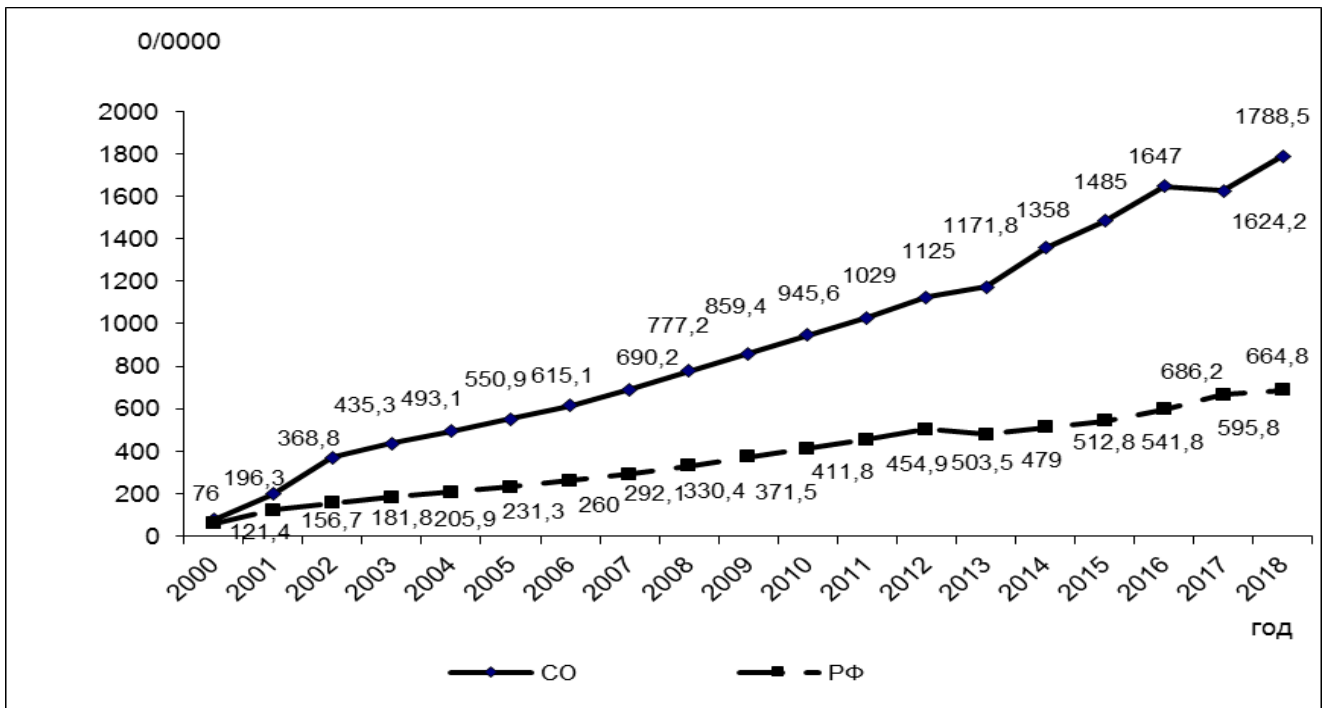


Рисунок 3 - Пораженность ВИЧ-инфекций жителей Свердловской области и Российской Федерации (с 2000-2018гг.)

Таблица 3 - Пораженность ВИЧ-инфекцией на территории Российской Федерации и Свердловской области, 2000-2018гг.

Период, гг.	Пораженность, ‰ (М [ДИ <sub>0,95</sub> ])	Среднегодовой темп прироста, %
Российская Федерация		
2000-2018	371,6 [295,7-456,3]	14,6
Свердловская область		
2000-2018	886,1 [671,4-1134,1]	19,2

В гендерной структуре ЛЖВ в Свердловской области 60,1% составляли мужчины и 39,9% - женщины. В 2018 г. среди впервые выявленных лиц с ВИЧ-инфекцией на долю женщин приходилось 39,5%, что соответствовало таковому в РФ (Таблица 4).



Таблица 4 - Доля женщин в структуре новых случаев ВИЧ-инфекции на территории Российской Федерации и Свердловской области, 2005-2018гг.

Название территории	Годы					
	2005	2011	2013	2016	2017	2018
Российская Федерация	43,0	41,9	40,6	38,1	37,1	37,3
Свердловская область	45,5	43,2	40,7	37,6	38,8	39,5

В Свердловской области заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди женщин на протяжении последних десяти лет была в 2,1 раза выше общероссийского уровня (Рисунок 4). Наиболее высокий уровень заболеваемости ВИЧ-инфекции приходился на 2014 г., когда было зарегистрировано 121,5 случаев на каждые 100 тыс. населения, что в 2,2 раза превысило уровень заболеваемости 2005г., который соответствовал 56,5<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>. В 2017-2018гг. в Свердловской области, как и в России, впервые было зарегистрировано снижение темпов прироста заболеваемости ВИЧ-инфекцией у женщин на 7,8% и 2,4% соответственно.

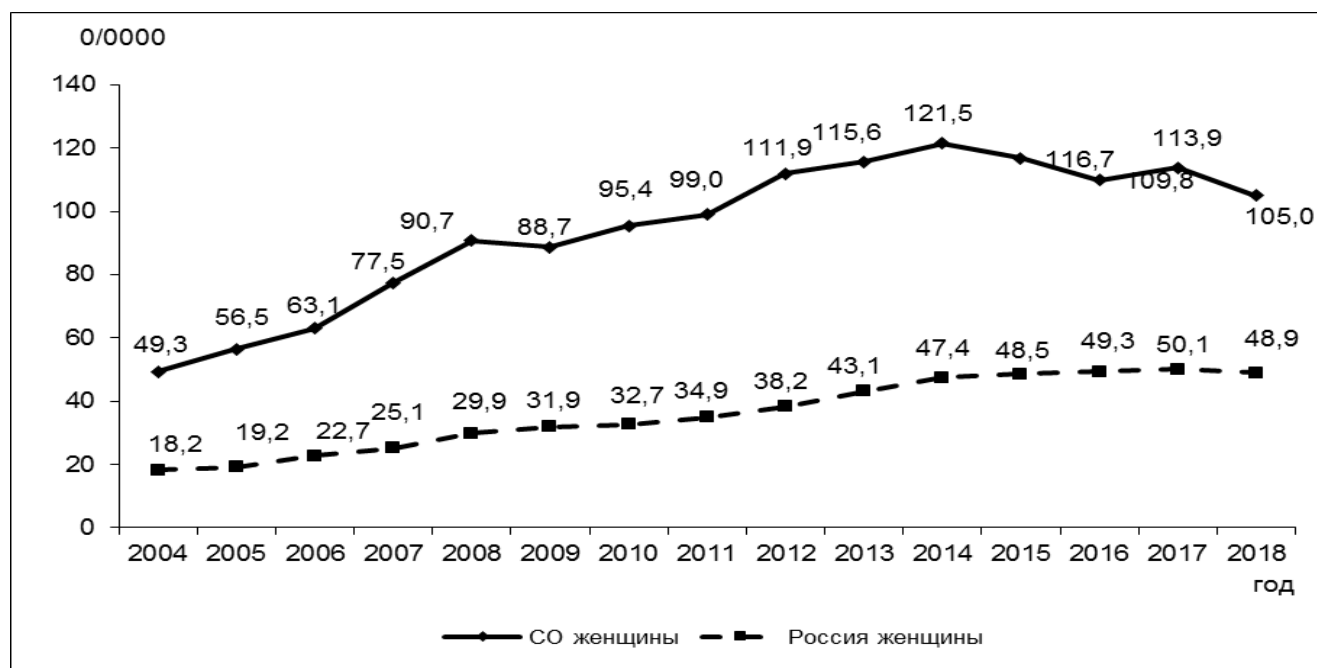


Рисунок 4 - Заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди женщин на территории Свердловской области и Российской Федерации в 2004-2018гг.

Несмотря на то, что доля ВИЧ-инфицированных женщин была меньше, чем мужчин, особую тревогу вызывала их возрастная структура. В 2018г. женщины репродуктивного возраста (от 15 до 49 лет) в общей когорте ВИЧ-инфицированных женщин составляли 90,7%, в том числе среди впервые выявленных случаев - 39,5%. При этом женщин наиболее активного репродуктивного возраста (от 18 до 39 лет) среди женщин с ВИЧ-инфекцией составляли 64,3%, а среди впервые выявленных случаев ВИЧ-инфекции - 25,3%. Среди женщин наиболее многочисленной была возрастная группа от 30 до 39 лет, которая составляла 40,7%.

В 2018 г. по сравнению с 2001 и 2005гг. произошли изменения в возрастной структуре ВИЧ-инфицированных женщин. Так, например, уменьшилась доля девушек в возрасте 15-17 лет до 0,9% ( $p<0,01$ ), 18-19 лет - до 1,3% ( $p<0,01$ ) и в возрасте 20-29 лет до 22,0% ( $p<0,01$ ), при увеличении женщин старше 30 лет до 74,9% ( $p<0,01$ ) (Таблица 5).

Таблица 5 - Возрастная структура женщин среди впервые выявленных лиц с ВИЧ-инфекцией в Свердловской области (%)

Возрастная группа	Годы					
	2001	2005	2013	2016	2017	2018
15-17 лет	12,9	4,7	0,9	0,4	0,9	0,9*
18-19 лет	23,9	11,6	2,5	2,3	2,2	1,3*
20-29 лет	56,5	66,8	40,7	28,7	26,0	22,0*
30-39 лет	4,9	11,0	39,5	43,0	40,7	40,7*
40-49 лет	0,9	2,3	9,1	16,4	18,8	23,1*
50-59 лет	0,08	1,0	4,7	5,8	7,3	7,8*
60 лет и старше	0	0	1,5	2,1	2,7	3,3*

Примечание: \* различия между 2018 и 2001, 2005 гг. достоверны,  $p<0,01$

В 2018г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди впервые выявленных женщин в возрасте 15-17 лет и 18-19 лет была в 2,9 и 2,3 раза ( $p<0,01$ ) выше таковой среди мужчин. Однако инцидентность ВИЧ-инфекцией у мужчин в

возрастной группе 20-39 и 40-49 лет в 1,8 и 1,9 раза превысила таковую среди женщин ( $p < 0,01$ ) (Таблица 6).

Таблица 6 - Первичная заболеваемость среди женщин и мужчин различного возраста в отдельные годы, Свердловская область (на 100 тыс. населения)

Возрастная группа	Годы					
	2001		2017		2018	
	ж	м	ж	м	ж	м
15-17	419,5±23,7	379,9±17,4	44,9±9,0	15,4±5,1	37,5±8,0	14,7±4,9
18-19	774,1±32,0	1574,7±45,6	155,5±20,4	67,2±13,4	89,2±15,5	42,1±10,5
20-29	397,0±10,7	1228,0±18,7	255,5±9,7	300,4±10,2	214,5±9,2	232,5±9,4
30-39	38,1±3,5	144,1±6,9	304,2±9,2	599,6±13,1	277,8±8,8	511,5±12,0
40-49	5,8±1,2	23,3±2,5	166,0±7,4	327,0±10,9	183,8±7,7	346,8±11,1
50-59	0,8±0,6	4,3±1,4	59,8±4,3	84,4±5,7	60,3±4,4	92,6±6,0
60 и старше	0	0,7±0,5	11,9±1,4	21,0±2,6	13,1±1,5	23,9±2,7

Начиная с 2001г. среди лиц с впервые выявленным заболеванием произошло изменение путей передачи инфекции. Так, если в 2001г. 91,4% инфицировались ВИЧ гемоконтактным путем при употреблении внутривенных наркотиков, то в 2018г. их доля составляла уже 65,8%, а у женщин начиная с 2003г. стал преобладать половой путь заражения, который в 2018г. составил 84,5% (рост по сравнению с 2001 в 17,2 раза,  $p < 0,01$ ) (Таблица 7).

Таблица 7 - Структура путей передачи среди вновь выявленных ВИЧ-инфицированных Свердловской области в отдельные годы (%)

Путь передачи	Годы											
	2001			2005			2011			2018		
	м	ж	оба пола	м	ж	оба пола	м	ж	оба пола	м	ж	оба пола
Гемоконтактный	95,1	80,3	91,4	82,2	29,5	60,2	64,6	28,4	48,6	45,7	13,9	32,3
Половой	4,9	19,6	8,6	14,8	66,7	36,5	34,1	69,8	50,9	52,3	84,5	65,8
Вертикальный	0,03	0,05	0,004	3,0	3,8	3,3	1,3	1,8	1,6	1,1	1,2	1,4

Вовлечение в эпидемический процесс женщин активного репродуктивного возраста неизбежно ведет к увеличению частоты выявления ВИЧ-инфицированных среди беременных.

В период с 1998 по 2018 гг. в Свердловской области выявляемость ВИЧ-инфекции у беременных превысила таковую в Российской Федерации. Наиболее высокий уровень выявляемости ВИЧ у беременных пришелся на 2006 г., когда на каждые 100 тыс. обследованных было выявлено 427,4. Однако, в период с 2013 по 2018 гг. произошло снижение выявляемости ВИЧ у беременных (Рисунок 5).

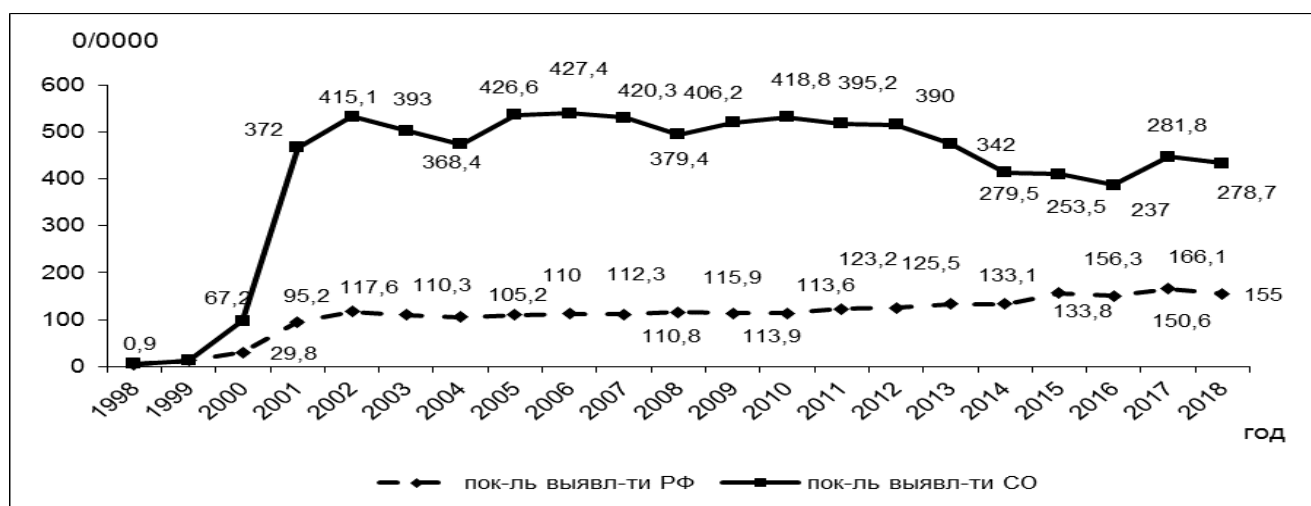


Рисунок 5 - Выявляемость ВИЧ-инфекции у беременных в Свердловской области и Российской Федерации, 1998-2018 гг. (на 100 тыс. обследованных в соответствующей когорте)

Доля впервые выявленных ВИЧ-инфицированных среди беременных составляла в 2005 и 2006 гг. 70,8% и 73,1% соответственно. После 2007 г. имело место снижение этого показателя до 23,0% в 2018 году, что может быть обусловлено реализуемым в области более активным выявлением ВИЧ-инфекции у женщин до момента постановки на учет по беременности.

На фоне улучшения ряда качественных показателей в 2018 г. доля женщин с ВИЧ-инфекцией, беременность у которых завершилась рождением ребенка, увеличилась до 68,8% против 30,5 в 2000 г. (Рисунок 6).

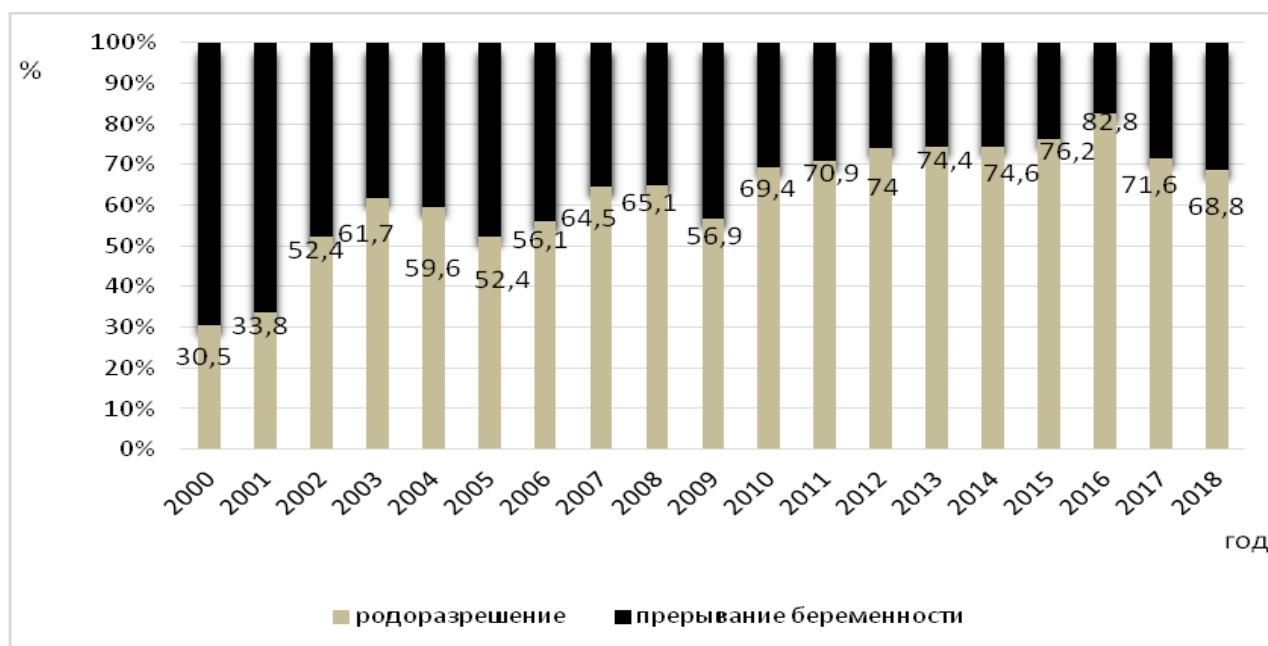


Рисунок 6 - Доля родоразрешений у ВИЧ-инфицированных женщин от числа беременностей в период с 2000-2018гг.

В Свердловской области начиная с 2006г. доля инфицированных ВИЧ среди беременных превысила 1%, что по критериям ВОЗ соответствует генерализованной стадии эпидемии ВИЧ-инфекции. За период с 2010 по 2018 гг. этот показатель увеличился до  $2,0 \pm 0,7\%$  и в 2,5 раза превысил среднероссийский уровень ( $0,8 \pm 0,7\%$ ) (Рисунок 7).

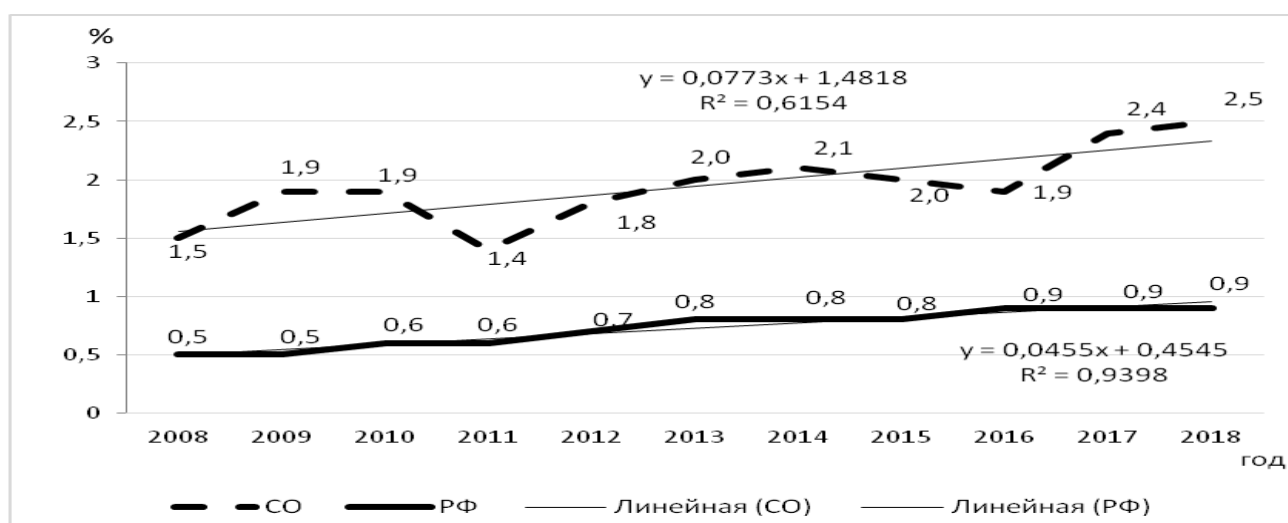


Рисунок 7 - Пораженность ВИЧ-инфекцией беременных женщин на территории Российской Федерации и Свердловской области за 2008-2018 годы

За период эпидемического распространения ВИЧ-инфекции отмечается рост и накопление значительной когорты детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. По данным на 31.12.2018 в Свердловской области от ВИЧ-инфицированных женщин родились 18 287 детей, что соответствовало более 1000 детей в течение календарного года или 250 детей на 10 тыс. живорожденных (Рисунок 8).

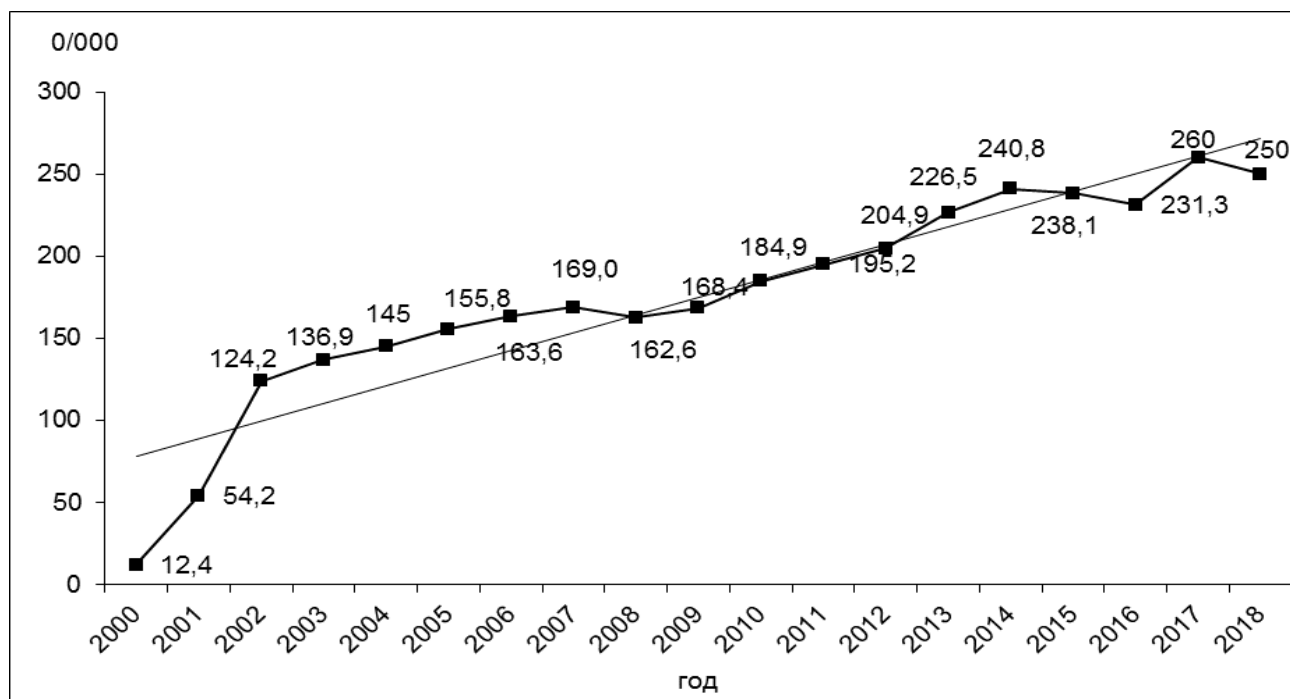


Рисунок 8 - Количество детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей в Свердловской области на 10000 живорожденных в 2000-2018гг.

В многолетней динамике наблюдается восходящий тренд рождения детей ВИЧ-инфицированными женщинами с минимальным значением показателя в 2000г. – 12,4<sup>0</sup>/<sub>000</sub> и максимальным в 2017г. – 260,0<sup>0</sup>/<sub>000</sub>, при среднегодовом темпе прироста - 18,2%.

В Свердловской области, несмотря на увеличение количества детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин, с 2000 г. с введением перинатальной профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку произошло снижение частоты вертикальной трансмиссии вируса (Рисунок 9).

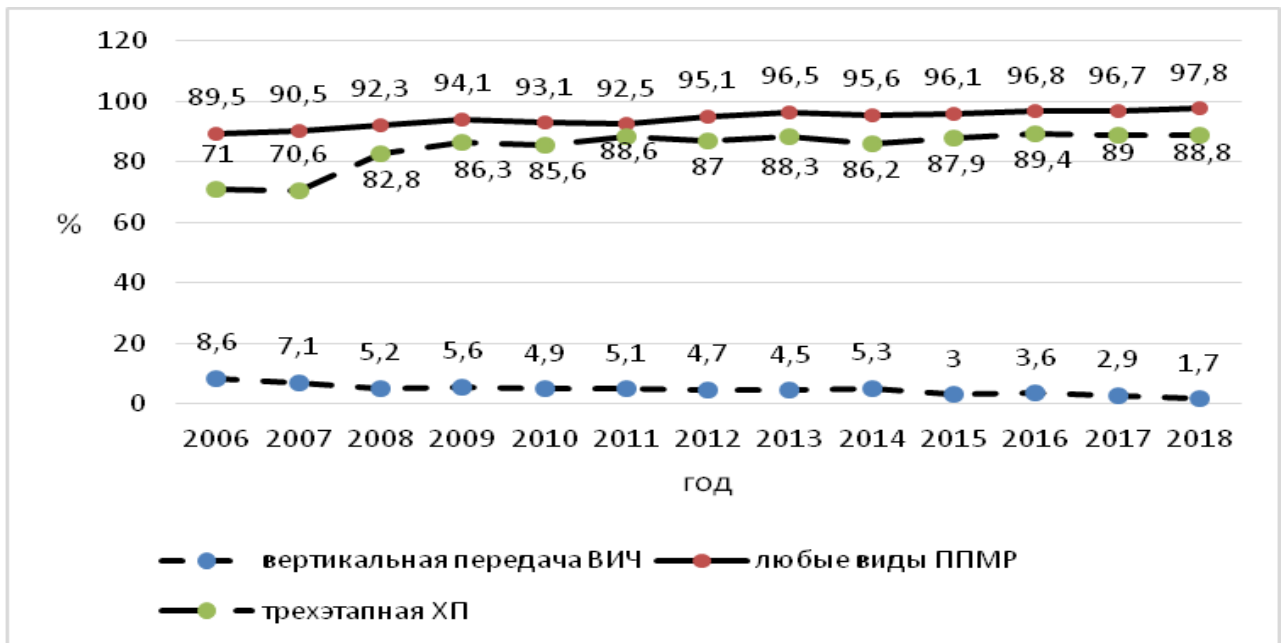


Рисунок 9 - Частота вертикальной передачи ВИЧ на территории Свердловской области при охвате любыми видами ППМР и трехэтапной химиопрофилактикой (%)

Корреляционно-регрессионный анализ подтвердил зависимость частоты перинатальной трансмиссии ВИЧ и полноты охвата любыми видами ППМР ( $r=0,898$ ,  $t=7,310$ ,  $p<0,0001$ ), и охватом трехэтапной химиопрофилактикой ( $r=0,831$ ,  $t=6,151$ ,  $p<0,0001$ ).

Первый случай ВИЧ-инфекции у ребенка в Свердловской области был выявлен в 1998 г., хотя путь передачи инфекции в возрасте 14 лет был связан с инфицированием при употреблении наркотических препаратов. В дальнейшем начиная с 2003г. был отмечен рост заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди детей до 14 лет, наиболее высокий уровень которого пришелся на 2008 год, когда заболеваемость составила 21,2 на 100 тысяч детей и приблизилась к заболеваемости подростков ( $37,0^{0}/_{0000}$ ). В последующие годы количество случаев ВИЧ-инфекции, впервые выявленных среди детей, уменьшилось, и в 2018 г. по сравнению с 2014г. произошло его снижение на 39,8% ( $p < 0,01$ ) (Рисунок 10).

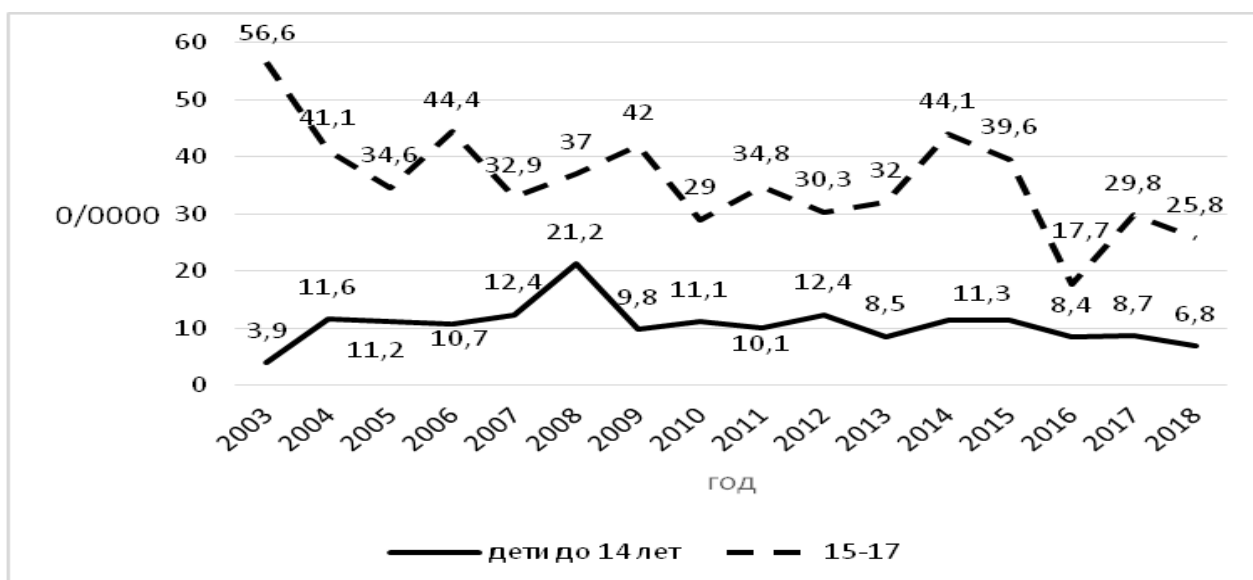


Рисунок 10 - Заболеваемость ВИЧ-инфекцией детей до 14 лет и подростков 15-17 лет в Свердловской области в 2000-2018 гг. на 100 тыс. соответствующих групп

За весь период наблюдения на конец 2018 г. диагноз ВИЧ-инфекции был установлен 1007 детям, из числа которых 94,4% были инфицированы во время родов, остальные 5,6% заразились половым путем и при употреблении внутривенных наркотиков. В период с 2000 по 2018 гг. имела место тенденция к росту количества случаев ВИЧ-инфекции среди детей со среднегодовым темпом прироста 19,3% (Рисунок 11).

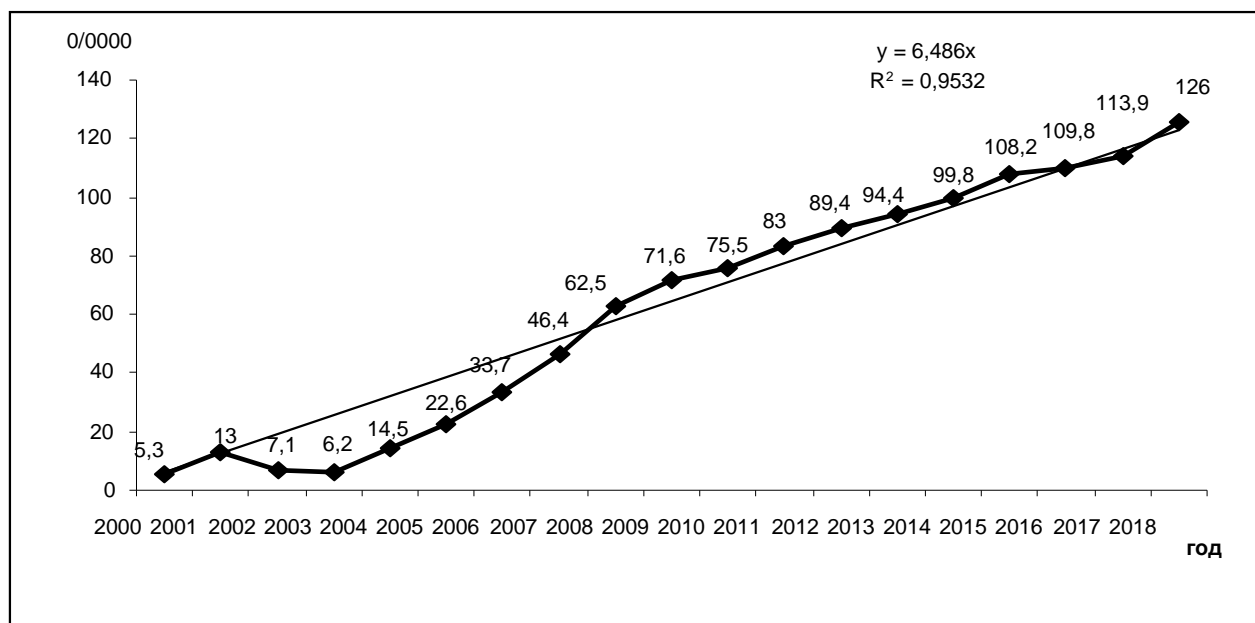


Рисунок 11 - Пораженность ВИЧ-инфекцией детей до 14 лет в Свердловской области в 2000-2018гг. на 100 тыс. детского населения



В возрастной структуре ВИЧ-инфицированных детей преобладали лица старше 7 лет (55,1%), при этом группа 3-7 лет составляла 38,6%, 1-2 года – 6,0% и детей до года – 0,3%. Наиболее высокий уровень пораженности ВИЧ-инфекцией детей приходился на возраст 7-14 лет и был обусловлен переходом в данную категорию детей, инфицированных в предыдущие годы до введения ППМР.

Таким образом, Свердловская область лидирует среди регионов России по пораженности и первичной заболеваемости населения ВИЧ-инфекцией. Распространение ВИЧ-инфекции в Свердловской области, согласно критериям ВОЗ, соответствовало генерализованной стадии эпидемии, при которой доля ВИЧ-инфицированных среди беременных женщин превышала 1% (в Свердловской области в 2018 г. – 2,5%). При возрастающей роли полового пути передачи ВИЧ, доля которого в 2018 г. составляла 65,8%, наиболее уязвимыми к ВИЧ-инфекции по-прежнему остаются женщины и дети.

### **3.2. Эпидемический процесс сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез) среди населения Свердловской области**

В Свердловской области начиная с 2011 г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией была выше заболеваемости туберкулезом, а в 2018 г. она превысила заболеваемость туберкулезом практически в 2,0 раза ( $p < 0,001$ ). В отличие от заболеваемости ВИЧ-инфекцией в период с 2013-2018 гг. заболеваемость туберкулезом в Свердловской области и смертность от туберкулеза динамично снижались со среднегодовыми темпами 5,3% и 9,3% в год соответственно (Рисунок 12).

Однако одновременно со снижением заболеваемости туберкулезом в 2013-2018 гг. имело место увеличение в 1,6-2,0 раза числа пациентов с коморбидными состояниями, а именно сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза. При этом еще больший рост отмечен по показателю смертности при ко-инфекции, который в 2018 г. относительно 2013 г. увеличился в 2,0 раза.

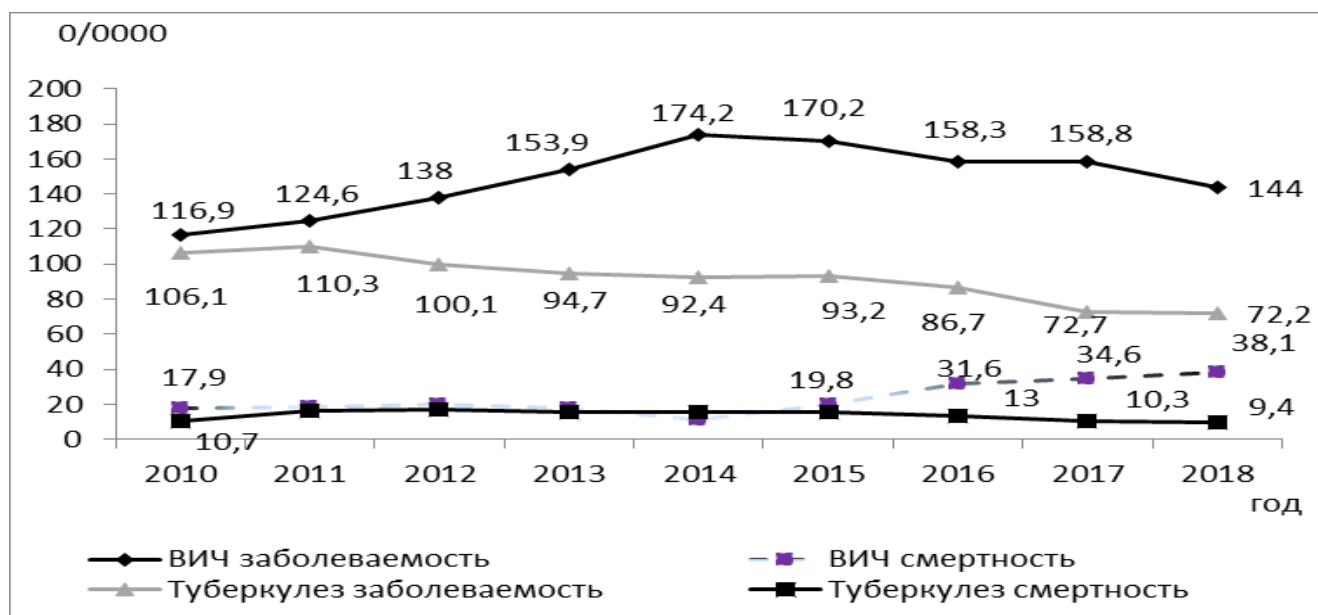


Рисунок 12 - Заболеваемость и смертность населения Свердловской области при сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез) в 2010-2018гг. (на 100 тыс. населения)

Значительная распространенность ВИЧ-инфекции среди населения Свердловской области привела к формированию когорты лиц наиболее уязвимых по туберкулезу, которые имели алкогольную и наркотическую зависимости, низкую приверженность ВААРТ, высокую контагиозность микобактериальной инфекции на фоне течения ВИЧ-инфекции.

На территории Свердловской области первый случай заболевания туберкулезом у пациента с ВИЧ-инфекцией был диагностирован в 2002 г. В последующие годы число пациентов с сочетанной инфекцией (ВИЧ и туберкулез) постоянно увеличивалось, и на 31.12.2018 был зарегистрирован 3821 случай активного туберкулеза у лиц с ВИЧ-инфекцией.

Многолетняя динамика заболеваемости сочетанной инфекцией (ВИЧ и туберкулез) в Свердловской области и Российской Федерации представлена на рисунке 13.

В динамике заболеваемости сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез) в Свердловской области могут быть выделены два периода, первый из которых характеризовался интенсивным ростом (2000-2007гг.), а второй (2008-2018гг.)

ростом с меньшей скоростью прогрессии. Динамика инцидентности в регионе коррелировала с общероссийской тенденцией (Таблица 8).

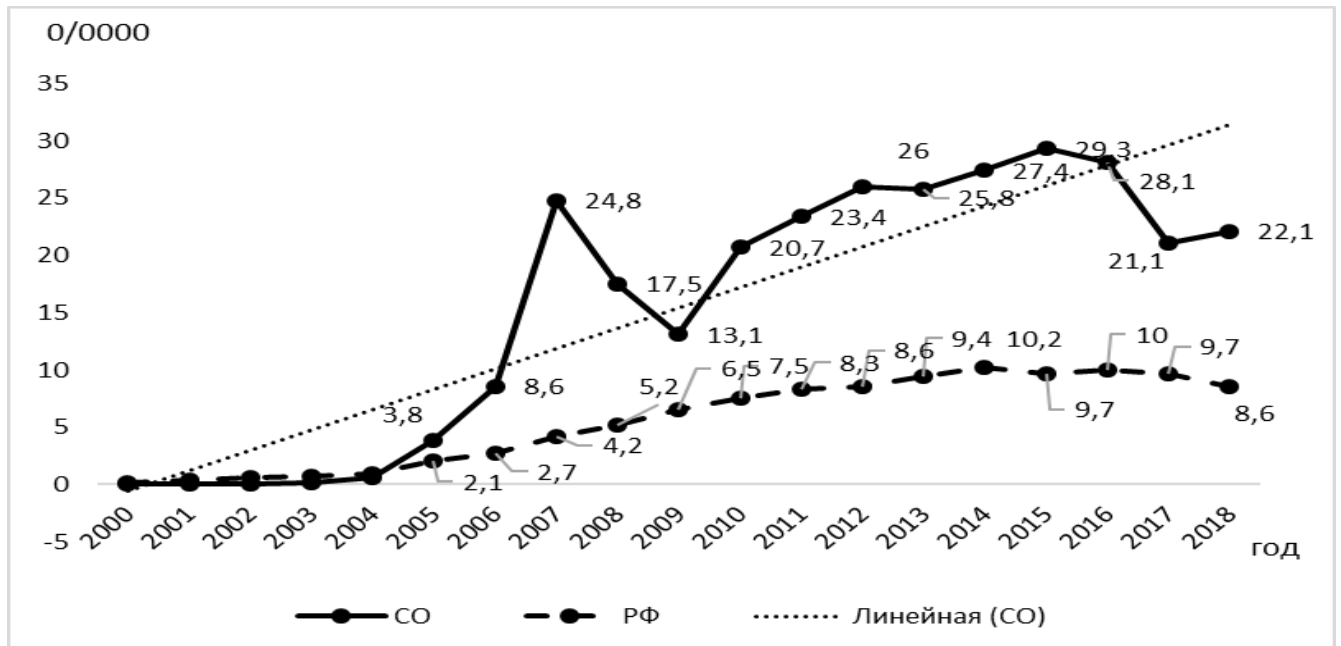


Рисунок 13 - Заболеваемость сочетанной инфекцией (ВИЧ и туберкулез) в Российской Федерации и Свердловской области в 2000-2018 гг.

Таблица 8 - Заболеваемость сочетанной инфекцией в Российской Федерации и Свердловской области

Период, гг.	Заболеваемость, $0/0000$ (M [ДИ $_{0,95}$ ])	Уравнение регрессии $/R^2$	Среднегодовой темп прироста, %
Российская Федерация			
2000-2007	1,5 [0,7-2,5]	$0,5274x-0,886/0,85$	54,5
2008-2018	8,5 [7,5-9,3]	$0,3791x+6,2436/0,64$	5,2
Свердловская область			
2002-2007	6,3 [0,8-14,3]	$2,7158x-7,46/0,59$	207,6
2008-2018	23,1 [19,9-25,7]	$0,8218x+18,205/0,31$	2,4

В структуре впервые выявленных больных туберкулезом увеличилась доля пациентов с коинфекцией ВИЧ (Рисунок 14). За анализируемый период заболеваемость пациентов коинфекцией (ВИЧ и туберкулез) демонстрировала

устойчивую тенденцию к росту со среднемноголетним темпом прироста 9,6%. Практически у каждого второго пациента с впервые установленным диагнозом туберкулеза в 2018 г. была диагностирована ВИЧ-инфекция.

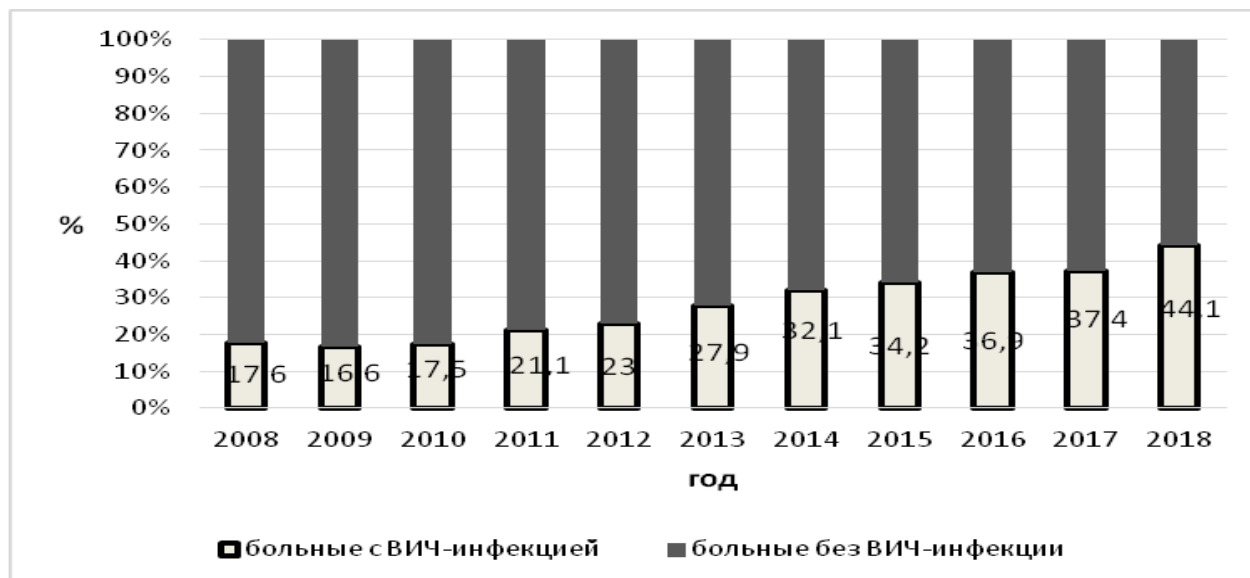


Рисунок 14 - Удельный вес коинфекции (ВИЧ) среди впервые выявленных случаев туберкулеза в Свердловской области (2008-2018 гг.), %

На протяжении всех анализируемых лет пораженность сочетанной инфекцией как на федеральном, так и на областном уровнях имела восходящий тренд и характеризовалась значительным ее превышением в Свердловской области по сравнению с таковым в Российской Федерации (Рисунок 15).

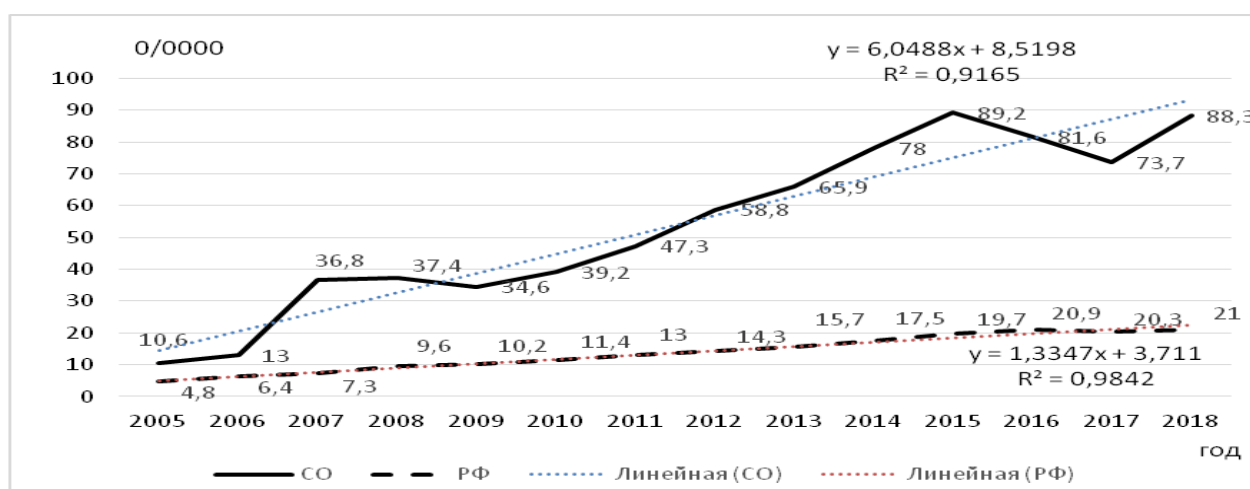


Рисунок 15 - Пораженность сочетанной инфекцией в Свердловской области и Российской Федерации в 2005-2018 гг.

Для уточнения характера взаимосвязи эпидемических процессов изучаемых инфекций проведен корреляционный анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией, туберкулезом и их сочетанием.

Корреляционно-регрессионный анализ подтвердил положительную заметную зависимость между заболеваемостью ВИЧ-инфекцией и туберкулезом и позволил установить, что заболеваемость туберкулезом определяла 31,7% дисперсии заболеваемости ВИЧ-инфекции ( $r=0,6$ ;  $t=2,81$ ;  $p=0,01$ ;  $r^2=0,317$ ).

Установлена заметная положительная связь между инцидентностью ВИЧ-инфекцией и инцидентностью сочетанной инфекцией (ВИЧ и туберкулез) ( $r=0,6$ ;  $t=3,0$ ;  $p=0,009$ ;  $r^2=0,34$ ). Полученные данные согласуются с клиническими исследованиями, проведенными на территории Свердловской области, свидетельствующими о высокой вероятности развития туберкулеза у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции [58].

### **3.3. Особенности эпидемического процесса ВИЧ-инфекции, туберкулеза и сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез) среди детей Свердловской области**

Заболеваемость туберкулезом детей на территории Свердловской области имела неблагоприятную тенденцию к росту с наиболее высокими ее уровнями в 2007 г. и 2013 г. ( $18,8^{0/0000}$  и  $31,8^{0/0000}$  соответственно) (Рисунок 16). За анализируемый период среднемноголетний уровень 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 ( $9,7 \pm 1,0^{0/0000}$ ).

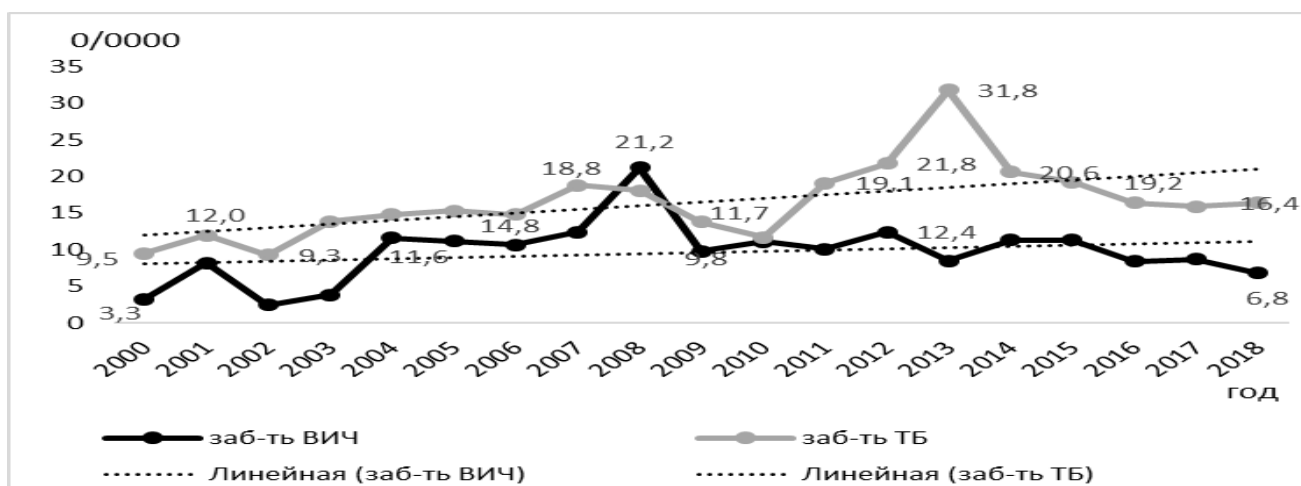


Рисунок 16 - Заболеваемость туберкулезом и ВИЧ-инфекцией среди детей до 14 лет на территории Свердловской области

СМУ заболеваемости туберкулезом детей до 2х-летнего возраста составлял  $13,5 \pm 1,1^{0/000}$  и был в 8,4 раза выше ( $t=10,8$ ) заболеваемости детского населения ( $1,6 \pm 0,1^{0/000}$ ) (Рисунок 17).

Высокая инцидентность туберкулеза среди детей первых двух лет жизни является индикатором неблагополучия и высокой активности эпидемического процесса. Анатомо-физиологические особенности детского организма в этом возрастном периоде способствуют высокой восприимчивости к микобактериальной инфекции, развитию более тяжелых клинических форм туберкулеза.

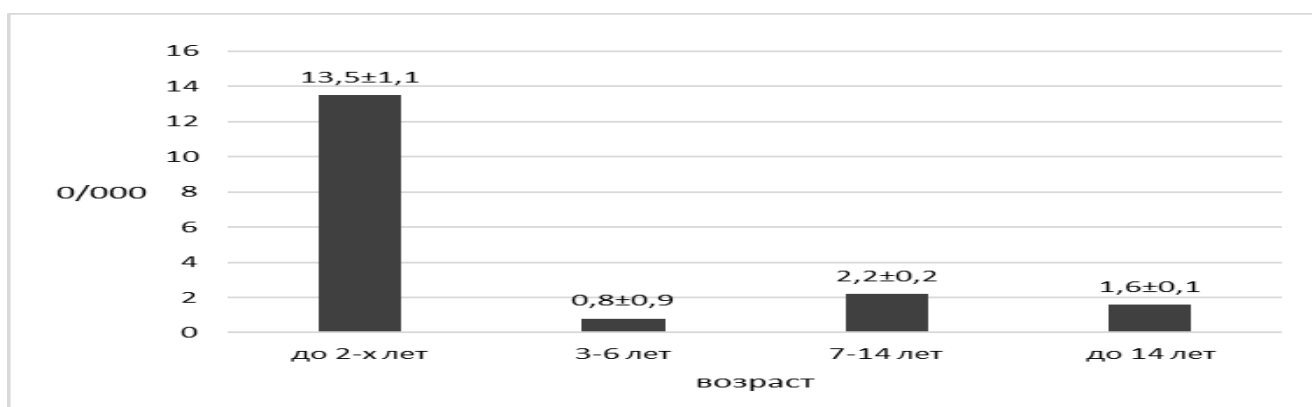


Рисунок 17 - Среднемноголетний уровень заболеваемости туберкулезом среди возрастных категорий детей (на 10 тыс. детей возрастных групп)

Другим немаловажным фактором, определяющим высокий уровень заболеваемости туберкулезом детей, является наличие бытового контакта с больными активными формами туберкулеза. В период с 2009 по 2018 гг. 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 (Рисунок 18).

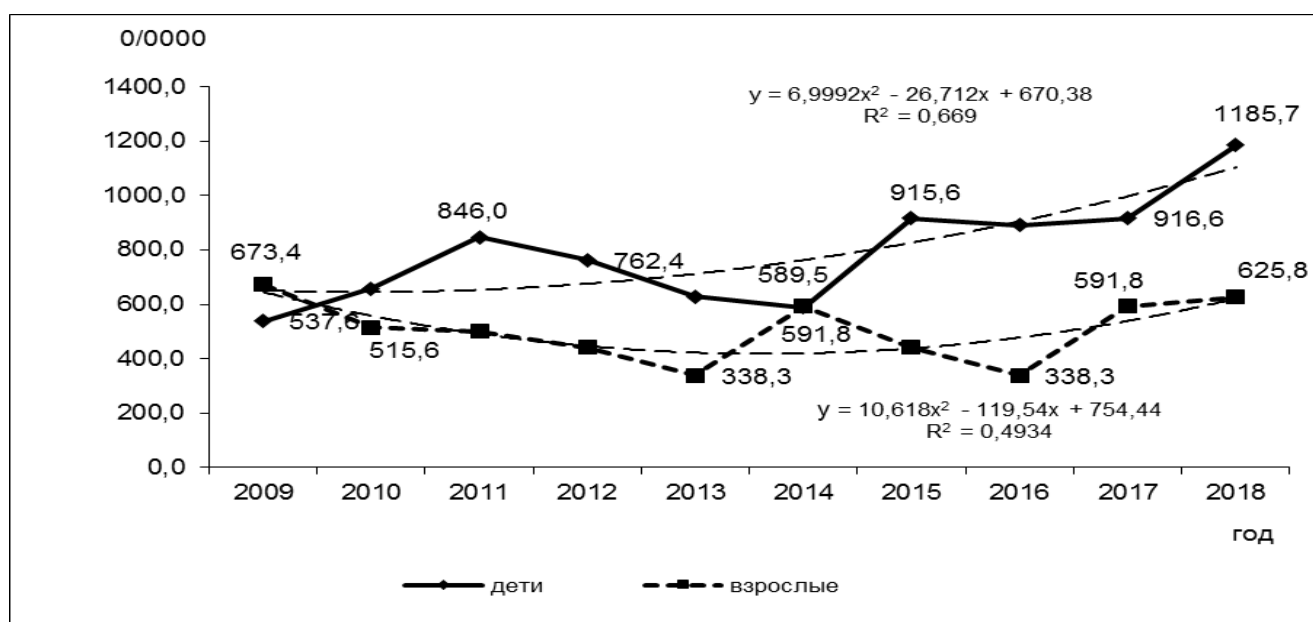


Рисунок 18 - Заболеваемость туберкулезом в очагах контактных детей и взрослых в Свердловской области за 2009-2018гг.

Анализ заболеваемости коинфекции среди детей был проведен с 2005 г., когда был выявлен первый случай туберкулеза у ребенка с ВИЧ-инфекцией. Установлено, что за период с 2005 по 2018гг. на территории Свердловской области было выявлено 84 ребенка с коинфекцией. В период с 2005 по 2007гг. заболеваемость коинфекцией имела восходящий тренд, однако, с 2008 г. она стала снижаться и в 2018 г. достигла уровня 496,5 на 100 тысяч ВИЧ-инфицированных детей (Рисунок 19).

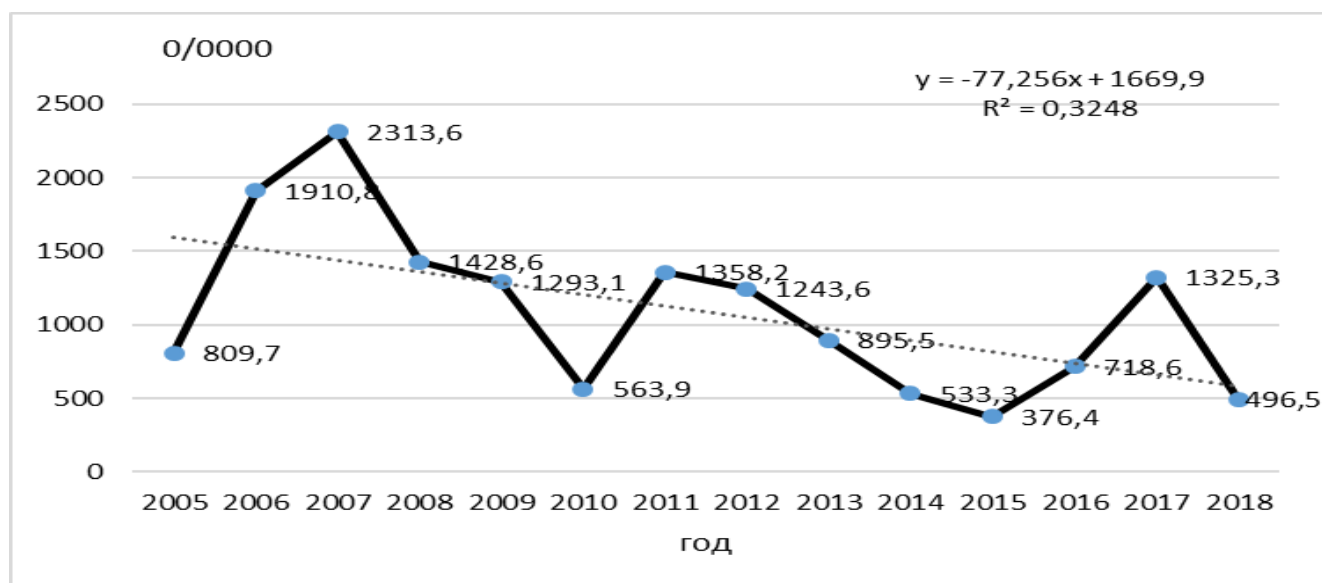


Рисунок 19 - Заболеваемость коинфекцией детского населения Свердловской области (на 100 тыс. ВИЧ-инфицированных)

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

В период с 2005-2007 гг. в возрастной структуре детей коинфекцией преобладали лица до 2-х лет (66,7%), в период с 2008-2010 гг. - дети дошкольного возраста и школьники (93,3%), а в период с 2011-2018 гг. более половины были в возрасте старше 3-х лет, в том числе дети до 2-х лет, составившие 40%.

На 01.01.2019 в Свердловской области умерли 36 детей с ВИЧ-инфекцией, в том числе 14 детей с ВИЧ-инфекцией как непосредственной причиной смерти. Среди причин смерти инфекционные заболевания составляли 78,6%, в том числе пневмония, вызванная *Pneumocystis carinii* – 36,4% и туберкулез 18,2% (Таблица 9).



Таблица 9 - Причины смерти детей, умерших в результате прогрессирования ВИЧ-инфекции, %

Причины смерти	%
Болезнь, вызванная ВИЧ (B20) всего, в том числе:	78,6
- с проявлениями пневмонии, вызванной <i>Pneumocystis carinii</i>	36,4
- с проявлением микобактериальной инфекции	18,2
Болезнь, вызванная ВИЧ, с проявлениями энцефалопатии (B22.0)	7,1
Болезнь, вызванная, с проявлениями изнуряющего синдрома (B22.2)	7,1
Болезнь, вызванная ВИЧ, проявляющаяся в виде других состояний (B23.8)	7,1
Всего	100

Таким образом, на территории Свердловской области сложилась неблагоприятная эпидемиологическая ситуация по сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез), характеризующаяся возрастающим трендом ее основных показателей на более высоком уровне по сравнению с таковым в РФ.

Итак, по уровню первичной заболеваемости и пораженности населения ВИЧ-инфекцией Свердловская область занимала лидирующие позиции среди субъектов Российской Федерации. Ситуация по ВИЧ-инфекции в области по критериям ВОЗ соответствовала генерализованной стадии эпидемии, когда доля инфицированных ВИЧ среди беременных превышала 1%. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Свердловской области в целом соответствовала общероссийской, однако, уровень первичной заболеваемости ВИЧ-инфекцией в

субъекте в 2,0 раза превышал средний по России (144,0 против 70,8 на 100 тысяч населения).

Наряду с этим, в России в целом с 2005 г. наблюдался постоянный рост новых случаев ВИЧ-инфекции, тогда как в Свердловской области начиная с 2015г. регистрировалось снижение заболеваемости. В 2018г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией была в 1,2 раза ниже по сравнению с 2014 г. ( $p < 0,001$ ).

В 2018 г. среди вновь выявленных ВИЧ-инфицированных наблюдалось снижение доли лиц в возрасте от 15 до 29 лет, наибольшая доля приходилась на возрастную группу 30-39 лет (40,7% у женщин, 48,2% у мужчин).

В динамике с 2001г. было отмечено изменение структуры путей передачи вируса среди вновь выявленных пациентов. Доля гемоконтактного пути снизилась с 91,4% в 2001г. до 32,3% в 2018г., этот путь оставался более актуальным для мужчин (45,7% - 2018г.), тогда как среди женщин начиная с 2003г. преобладал половой путь. В 2018г. он составил 84,5%. При возрастающей роли полового пути передачи особую значимость приобретало вовлечение в эпидемический процесс женщин репродуктивного возраста и последующая реализация перинатальной передачи ВИЧ от матери к ребенку.

В 2018г. от числа лиц с первично диагностированными случаями ВИЧ-инфекции женщины репродуктивного возраста составляли 39,5%. Наряду с этим, снизилась выявляемость ВИЧ среди беременных с 42,7% в 2005г. до 27,9 в 2018г. в отличие от общероссийских показателей. В 2018г. доля инфицированных ВИЧ среди беременных была 2,5% и превышала в 2,8 раза среднероссийский уровень (0,9%). Количество женщин с ВИЧ-инфекцией, у которых беременность завершилась рождением ребенка, увеличилось в 2,3 раза (с 30,5% в 2000 до 68,8% в 2018). В связи с этим ежегодно рождается более 1000 детей, перинатально экспонированных ВИЧ. Поэтому вопросы тактики вакцинации данных детей в рамках НКПП являются актуальными.

Увеличение лиц, живущих с ВИЧ в Свердловской области и в целом в Российской Федерации, привело к росту сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез). Стоит отметить, что в 2018г. уровень заболеваемости ВИЧ-

инфекцией среди всего населения Свердловской области был в 2,0 раза выше заболеваемости туберкулезом ( $144,0^{0}/_{0000}$  против  $72,2^{0}/_{0000}$ ). На протяжении всех анализируемых лет пораженность сочетанной инфекции как на федеральном, так и на областном уровнях имела восходящий тренд и характеризовалась значительным их превышением в Свердловской области по сравнению с таковым в Российской Федерации ( $88,3^{0}/_{0000}$  в Свердловской области против  $21,0^{0}/_{0000}$  в РФ).

Была установлена положительная заметная корреляционная связь между заболеваемостью ВИЧ-инфекцией и туберкулезом ( $r=0,6$ ;  $t=2,81$ ;  $p=0,01$ ;  $r^2=0,317$ ), а также между инцидентностью ВИЧ-инфекцией и сочетанной инфекции среди населения Свердловской области ( $r=0,6$ ;  $t=3,0$ ;  $p=0,009$ ;  $r^2=0,34$ ).

У детей имела место иная тенденция. Их уровень заболеваемости туберкулезом был в 1,7 раза выше уровня заболеваемости ВИЧ-инфекцией (СМУ  $16,5 \pm 1,2^{0}/_{0000}$  против СМУ  $9,7 \pm 1,0^{0}/_{0000}$ ). Наиболее высокая инцидентность туберкулеза отмечена у детей в возрасте до двух лет ( $13,5 \pm 1,1^{0}/_{000}$  против  $1,6 \pm 0,1^{0}/_{000}$ ). Заболеваемость детей, находившихся в бытовом контакте с больными активными формами туберкулеза, была в 1,9 раза выше заболеваемости взрослых, находившихся в аналогичных условиях. При этом у детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, вероятность контакта с больными активными формами туберкулеза в семьях были значительно выше по сравнению с детьми, рожденными матерями с отрицательным ВИЧ-статусом.

## **ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА ИНФИЦИРОВАНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗОМ У ДЕТЕЙ, ПЕРИНАТАЛЬНО ЭКСПОНИРОВАННЫХ ВИЧ И ЕГО ПРЕДИКТОРЫ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ И УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ**

В процессе исследования проведена оценка факторов риска инфицирования и заболевания туберкулезом у 437 детей.

Исследование включало два этапа. Один из которых – когортное исследование по выявлению факторов риска туберкулеза у 316 детей, перинатально экспонированных ВИЧ. Для этого 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 туберкулезом (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 заключался в ретроспективном анализе факторов риска заболевания туберкулезом у 121 ребенка с ВИЧ-инфекцией, в том числе 61 с коинфекцией ВИЧ и туберкулез (сплошная выборка) и 60 детей с моноинфекцией.

Дополнительно были проанализированы амбулаторные карты родителей детей исследуемых групп в количестве 281 штука.

### **4.1. Факторы риска инфицирования туберкулезом у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин**

В группе ЭВИЧ 73,8% детей родились в полных семьях, в т.ч. более чем у половины из них оба родителя были ВИЧ положительными.

В 17 семейно-квартирных очагах туберкулеза, в которых были больны родители, в контакте находились 22 ребенка. Более половины родителей 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 отцов –  $13,6 \pm 3,2\%$  ( $p < 0,01$ ). Матери чаще, чем отцы, употребляли инъекционные наркотики -  $21,3 \pm 3,2\%$  против,  $17,8 \pm 3,5\%$  ( $p > 0,05$ ) (Таблица 10).

Таблица 10 - Характеристика родителей детей, перинатально экспонированных ВИЧ

Анализируемые параметры	Родители детей, перинатально экспонированных ВИЧ (n=160)	
	абс.	% $\pm m$
Полные семьи	118	$73,8 \pm 3,5$
Неполные семьи	42	$26,3 \pm 3,5$
Конкордантные пары	77	$65,3 \pm 4,4$
Дискордантные пары	41	$34,7 \pm 4,4$
Отец ПИН	21	$17,8 \pm 3,5$
Мать ПИН	34	$21,3 \pm 3,2$
Мать и отец ПИН	19	$16,1 \pm 3,4$
Отец носитель ВГ	16	$13,6 \pm 3,2$
Мать носитель ВГ	48	$30,0 \pm 3,6$
Оба родителя носителей ВГ	30	$25,4 \pm 4,0$
Отец болен ТБ	10	$8,5 \pm 2,6$
Мать больна ТБ	7	$4,4 \pm 1,6$

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 туберкулеза 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 пар (ОР 5,3; 95% ДИ [1,7-21,7]) (Таблица 11).

Таблица 11 - Риски инфицирования туберкулезом детей, перинатально экспонированных ВИЧ

Характеристика семей по ВИЧ-инфекции	Очаги туберкулеза				Количество контактных детей		Из них заболели туберкулезом	
	всего		в т.ч. ГДУ I A и I Б					
	абс.	% от пар	абс.	%	абс.	% от пар	абс.	%
Конкордантные пары (n-77)	15	19,5	9	60,0	20	26,0	1	5,0
Дискордантные пары (n-41)	2	4,9	1	50,0	2	4,9	-	-
ОР (относительный риск) [ДИ 0,95]	4,0 [1,0;16,6]		1,2 [0,3;5,1]		5,3 [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 на первом году жизни и в возрасте старше года. 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 непривитых против туберкулеза в родильном доме составляла 65,7%, то есть в 3,7 раза превышала таковую в контрольной группе (18,0%). Следовательно, дети исследуемой группы, непривитые против туберкулеза, были подвержены большему риску инфицирования, по сравнению с детьми контрольной группы. Вероятность их контакта с больным туберкулезом в семье была выше, чем среди детей контрольной группы. Вероятность развития туберкулеза у детей, родители которых были носителями вирусов гемоконтактных гепатитов, была в 2,9 раза выше, чем у детей контрольной группы (Таблица 12).

Таблица 12 - Факторы риска туберкулеза 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.	%		
Не вакцинированы в родильном доме	142	65,7	18	18,0	62,3 p=<0,001	1,9 [1,6-2,2]
Контакт с больным туберкулезом	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	2,4 [2,0-2,9]

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

#### **4.2. Комплексное влияние ряда факторов на заболевание туберкулезом детей с ВИЧ-инфекцией и управление рисками**

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

У детей с коинфекцией заболеваемость туберкулезом родителей была выше в 3,3 раза, чем родителей детей с моноинфекцией ( $p < 0,01$ ). В очагах первой группы из 44 заболевших туберкулезом родителей, умерли 13 человек, летальность составила  $29,5 \pm 6,9\%$ , тогда как во второй группе летальных исходов от туберкулеза зарегистрированы не были. Частота летальных исходов от туберкулеза у матерей была 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 установлено не было ( $p > 0,05$ ) (Таблица 13).



Таблица 13 - Характеристика родителей детей исследуемых групп

Анализируемые параметры	Родители детей с коинфекцией (ВИЧ+ТБ) (n=61)		Родители детей с ВИЧ-инфекцией (n=60)		Критерий Фишера уровень значимости	
	абс.	%±m	абс.	%±m	ФЭмп	p
Полные семьи	51	83,6±4,7	45	75,0±5,6	1,2	>0,05
Неполные семьи	10	16,4±4,7	15	25,0±5,6	1,2	>0,05
Конкордантные пары	37	72,5±6,2	29	64,4±7,1	0,9	>0,05
Дискордантные пары	14	27,5±6,2	16	35,6±7,1	0,9	>0,05
Отец ПИН	15	29,4±6,4	10	22,2±6,2	0,8	>0,05
Мать ПИН	14	23,0±5,4	12	20,0±5,2	0,4	>0,05
Мать и отец ПИН	9	17,7±5,3	7	15,6±5,4	0,3	>0,05
Отец носитель ВГ	4	7,8±3,8	3	6,7±3,7	0,2	>0,05
Мать носитель ВГ	15	24,6±5,5	26	43,3±6,4	2,2	<0,05
Оба родителя носители ВГ	6	11,8±4,5	4	8,9±4,2	0,5	>0,05
Отец болен ТБ	14	27,5±6,2	4	8,9±4,2	2,4	<0,01
в т.ч. умер от ТБ	3	21,4±11,0	0			
Мать больна ТБ	17	27,9±5,7	6	10,0±3,9	2,6	<0,01
в т.ч. умерла от ТБ	6	35,3±11,6	0			
Мать и отец больны ТБ	13	25,5±6,1	3	6,7±3,7	2,6	<0,01
в т.ч. умерли от ТБ	4	30,8±12,8	0			

Средний возраст постановки диагноза ВИЧ-инфекции у детей с коинфекцией составлял 25,8±3,4 месяцев (ДИ 95%:19,4; 33,5), в отличие от детей с моноинфекцией, у которых диагноз ВИЧ-инфекции был установлен в возрасте 18,5±4,1 месяцев (ДИ 95%:11,2; 27,5). В связи поздней диагностикой ВИЧ-инфекции у детей первой группы, в отличие от второй, доля детей с тяжелой иммуносупрессией регистрировалась в 2,2 раза чаще (p<0,01) (Таблица 14).

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

Таблица 14 - Характеристика иммунного статуса детей с ВИЧ-инфекцией в момент постановки диагноза ВИЧ-инфекции

возрастная группа	Иммунные категории детей с коинфекцией (ВИЧ и туберкулёз)								Иммунные категории детей с ВИЧ-инфекцией							
	Отсутствие иммунодефицита (1 категория)		Умеренный иммунодефицит (2 категория)		Выраженный иммунодефицит (3 категория)		Тяжелый иммунодефицит (4 категория)		Отсутствие иммунодефицита (1 категория)		Умеренный иммунодефицит (2 категория)		Выраженный иммунодефицит (3 категория)		Тяжелый иммунодефицит (4 категория)	
	все го дет ей	CD 4, % (<5 лет) кл/мкл (>5 лет)  Me (P25-75%)	всег о дете й	CD 4, % (< 5 лет) кл/мкл (>5 лет)  Me (P25-75%)	всег о дете й	CD 4, % (< 5 лет) кл/мкл (>5 лет)  Me (P25-75%)	всего детей	CD 4, % (< 5 лет) кл/мкл (>5 лет)  Me (P25-75%)	всег о дете й	CD 4, % (<5 лет) кл/мкл (>5 лет)  Me (P25-75%)	всег о дете й	CD 4, % (< 5 лет) кл/мкл (>5 лет)  Me (P25-75%)	всег о дете й	CD 4, % (< 5 лет) кл/мкл (>5 лет)  Me (P25-75%)	всег о дете й	CD 4, % (< 5 лет) кл/мкл (>5 лет)  Me (P25-75%)
до года	5	39,0 (36,5-39,5)	3	34,0	3	27,0	13	18,0 4,5- 21,5	19	44,0 (37,0- 50,0)	9	34,0 (32,0- 35,0)	5	28,0 (26,5- 29,0)	10	20,0 (17,5-21,0)
1-3 года	5	33,0 (31,5-46,0)	3	27,0	2	22,0	16	9,5 (0-17,5)	2	34,5	1	26,0	2	20,5	3	17,0
3-5 лет	2	32,5	1	24,0	0	0	3	3,0	4	33,5 (28,8- 37,5)	0	0	0	0	1	3,0
>5 лет	3	1200	0	0	1	345	1	27	1	695	1	401	1	265	1	3
всего	15	36,5 (32,3- 45,8)/1200	7	28,0 (25,0- 34,0)	6	25,0 (22,0- 28,0)/34 5	33	11,0 (0- 18,0)/2 7	26	40,0 (36,0- 50,0)/695	11	34,0 (31,8- 35,0) /401	8	27,0 (21,0- 28,0)/265	15	19,5(15,5- 20,3)/3

Me – медиана количества CD4 клеток, межквартильный размах (25-75%)

Для оценки значимости отдельных факторов риска заболевания туберкулезом у детей был проведен сравнительный анализ по 9 показателям (Таблица 15). В процессе исследования было установлено, что наиболее значимыми факторами заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией были проживание с больным туберкулезом в семье, поздняя постановка диагноза ВИЧ-инфекции и назначение ВААРТ позже 6 месяцев на фоне тяжелой иммуносупрессии.

Таблица 15 - Сравнительная характеристика факторов риска заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией

Анализируемые параметры	Дети с коинфекцией ВИЧ+туберкулез (n=61)		Дети с ВИЧ-инфекцией (n=60)		Критерий Пирсона ( $\chi^2$ ) и уровень значимости (p)	Отношение шансов (ОШ) [ДИ 0,95]
	абс.	%	абс.	%		
Конкордантные пары	37	72,5	29	64,4	0,7 p=0,4	1,5 [0,6-3,5]
Родители ПИН	38	62,3	29	48,3	2,4 p=0,1	1,8 [0,9-3,6]
Родители носители ВГ	25	41,0	34	56,7	3,0 p=0,08	0,5 [0,3-1,1]
Проживание с больным туберкулезом в семье	44	72,1	13	21,7	30,9 p=<0,001	9,4 [4,1-21,5]
Наличие этапной химиопрофилактики	24	39,3	29	48,3	1,0 p=0,3	1,2 [0,8-1,8]
Отсутствие вакцинации против туберкулеза	34	55,7	27	45,0	1,4 p=0,2	0,8 [0,5-1,2]

## Окончание таблицы 15

Возраст постановки диагноза: ВИЧ-инфекции старше 18 мес.	29	47,5	15	21,7	6,6 p=0,01	2,7 [1,3-5,9]
Тяжелая иммуносупрессия в момент постановки диагноза: ВИЧ-инфекция (до 5 лет – CD4 11%, старше 5 лет – 27кл./мкл.)	33	54,1	15	25,0	10,7 p=0,002	3,5 [1,6-7,6]
Время назначения ВААРТ более 6 месяцев от момента установки диагноза ВИЧ-инфекция (n=57)	37	64,9	9	15,8	28,6 p<0,001	8,7 [3,6-21,0]

На основании полученных результатов была разработана логистическая модель для расчета вероятности заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией (Таблица 16).

Таблица 16 - Коэффициенты логистической регрессии

Переменные уравнения	Коэффициенты регрессии	Среднеквадратичная ошибка	$\chi^2$ Вальда	Уровень значимости p
Вакцинация против туберкулеза	-0,215	1,067	0,041	0,840
Родители ПИН	0,184	0,883	0,044	0,835
Родители носители ВГ	-2,483	1,004	6,119	0,013
Конкордантность пар по ВИЧ	0,504	0,813	0,384	0,535

## Окончание таблицы 16

Наличие этапной химиопрофилактики	0,510	1,282	0,158	0,691
Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции	2,570	1,226	4,397	0,036
Проживание с больным туберкулеза в семье	4,158	0,975	18,181	0,0001
Тяжелая иммуносупрессия в момент постановки диагноза: ВИЧ-инфекция (до 5 лет – CD4 11%, старше 5 лет – 27кл./мкл.)	2,673	0,917	8,504	0,004

Примечание: значение правильной классификации – 52,4; значение теста согласия – 11,7.

В процессе построения модели были установлены пять независимых факторов, влияющих на заболевание туберкулёзом 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 ( $p=0,004$ ) и назначение ВААРТ позднее 6 месяцев от момента постановки диагноза ВИЧ-инфекции ( $p=0,0001$ ), а также 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 17).

Таблица 17 - Предикторы заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией, регрессионные коэффициенты (beta), рассчитанные при создании модели

Предикторы заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией	Beta
Время назначения ВААРТ более 6 мес. от момента постановки диагноза ВИЧ-инфекции (А)	3,989
Проживание с больным туберкулезом (Б)	3,851
Тяжелая иммуносупрессия в момент постановки диагноза: ВИЧ-инфекция (В)	2,688
Родители носители ВГ (Г)	-2,200
Постановка диагноза: ВИЧ-инфекции более 18 мес. (Д)	2,115
Константа	-4,435

Более высокая прогностическая ценность была установлена у двух факторов: «время назначения ВААРТ позднее 6 мес. от момента постановки диагноза ВИЧ-инфекции» ( $b=3,989$ ) и «проживание с больным туберкулезом» ( $b=3,851$ ).

Вследствие несвоевременного начала лечения ВИЧ-инфекции у детей происходит снижение уровня CD4+клеток, что при контакте с больным туберкулезом повышает вероятность заболевания туберкулезом.

Следующими по значимости факторами риска были «тяжелая иммуносупрессия в момент постановки диагноза», «поздняя постановка диагноза», а также "наличие у родителей гемоконтактных вирусных гепатитов".

Выявление факторов риска и определение их прогностической ценности в заболеваемости имеет важное эпидемиологическое значение и позволяет построить научно-обоснованную систему противоэпидемических мероприятий и обеспечить защиту детей от инфекций.

Математическая характеристика принятой модели.

Качество подгонки модели в целом расценено как адекватное с высоким уровнем значимости ( $\chi^2=93,5\%$ ;  $p=0,0001$ ). Общий процент конкордации модели составил 86,8%. Результат теста Хосмера-Лемешова – 9,457; значимость соответствия – 0,305.

Доля правильно переквалифицированных наблюдений (при пороговом значении 0,5 вероятности события) в страте наличия туберкулеза составила 84,2% (48 из 57 наблюдений). Аналогичный показатель в страте отсутствия туберкулеза составил – 89,5%.

Определение порогового значения для вероятности заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией проведено по критерию Хосмера-Лемешова сопоставлением фактических (наблюдаемых) и предсказанных моделью (ожидаемых) абсолютных частот (Таблица 19).

Таблица 19 - Наблюдаемые и ожидаемые частоты наблюдений в зависимости от вероятности наступления события (по критерию Хосмера-Лемешова)

Вероятность наступления события	Наличие туберкулеза, частота (абс.)		Отсутствие туберкулеза, частота (абс.)	
	наблюдаемые	ожидаемые	наблюдаемые	ожидаемые
0,1	0	0,14	11	10,986
0,2	0	0,142	11	10,958
0,3	0	0,556	9	8,444
0,4	2	0,999	7	8,001
0,5	2	3,266	10	8,734
0,6	7	5,914	5	6,086
0,7	8	7,905	2	2,095
0,8	10	9,668	1	1,32
0,9	12	11,661	0	0,339
1,0	16	16,873	1	0,137

Согласно табличным данным выявлено соответствие вычисленных вероятностей и реальных исходов. Несовпадение выявлено в вероятности наступления события 0,4 (40%).

Согласно полученным данным и с учетом вероятности заболевания туберкулезом, при оценке рисков учтены минимальные возможности заболевания

туберкулезом, вероятность в диапазоне 0,3-0,4 расценена как значимая и при анализе принята в качестве минимального риска заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией. Вероятность в диапазоне 0,5-1,0 определена как высокий риск заболевания туберкулезом.

На основании вышеизложенного установлена градация степени риска заболевания туберкулеза при значениях вероятности:

0-0,2 – риск отсутствует;

0,3-0,4 – минимальный риск;

0,5-1,0 – высокий риск.

На основании принятых градаций риска, была создана программа для практического применения математической модели.

Разработана программа ввода уравнения логистической регрессии в Microsoft Excel, позволяющая максимально сократить время за счет автоматизации расчета показателей для анализа риска заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией (Рисунок 20). Для получения результатов анализа достаточно ввести в соответствующей ячейке значения «1» при наличии признака либо «0» при его отсутствии. Оценка происходит автоматически, результат в числовом выражении фиксируется в поле данных.



А	В	С	Д	Е	Ф	Г	Н	И	Ж
<b>Вероятность развития туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией</b>									
		b	Есть1/Нет0						
4	Время назначения ВААРТ более 6 мес. от момента установки диагноза	3,989	0 или 1	= E4*D4					
5	Контакт с больным туберкулезом	3,851	0 или 1	=E5*D5					
6	Тяжелая иммуносупрессия в момент постановки диагноза	2,688	0 или 1	=E6*D6					
7	Родители носители ВГ	-2,2	0 или 1	=E7*D7					
8	Поздняя диагностика ВИЧ-инфекции более 1 года	2,115	0 или 1	=E8*D8					
12		Const: -4,435							
12		z:		= (СУММ(Ф4:Ф8)+D11)*(-1)					
13	Вероятность развития туберкулеза			=1/(1+СТЕПЕНЬ(2,718*(1);D12))					
15	Примечание:	0-0,2-нет риска; 0,3-0,4 -минимальный риск; 0,5-1,0 -высокий риск							

Рисунок 20 - Программа ввода данных (Microsoft, Excel) и интерпретация результатов анализа вероятности заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией

Разработан алгоритм определения степени риска заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ инфекцией (Таблица 21).

Таблица 21 - Алгоритм определения степени риска заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ инфекцией

Количество выявленных предикторов	Риск заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией		
	высокий	минимальный	отсутствует риск
Один	-	А или Б	В, Г, Д
Два	АБ, АВ, АД, БВ, БД, ВД	-	Другие комбинации

Три	АБВ, АВГ, БВГ	АГД, БГД	Другие комбинации
Четыре	АБВГ, БВГД	-	-
Пять	все комбинации	-	-

Отсутствие вакцинации против туберкулеза не было фактором риска его заболевания у ВИЧ-инфицированных детей, однако, при оценке эффективности вакцинации у детей с коинфекцией (ВИЧ и туберкулез) в отдельных возрастных группах было установлено, что заболеваемость туберкулезом среди непривитых в возрасте от 3-х до 6-ти лет была в 1,7 раза выше таковой среди привитых ( $63,2 \pm 11,1\%$  против  $36,8 \pm 11,1\%$ ) ( $p > 0,05$ ) (Таблица 22).

Таблица 22 - Заболеваемость туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией в отдельных возрастных группах

Возрастная группа	Всего детей	Привитость против туберкулеза			
		привит		не привит	
		абс.	%	абс.	%
до 1 года	3	0	0	3	10
1-2 лет	18	11	61,1	7	38,9
3-6 лет	19	7	36,8	12	63,2
7-14 лет	20	15	75,0	5	25,0
15-17 лет	1	1	100	0	0
Итого	61	34	55,7	27	44,3

Предикторами заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией можно считать проживание с больным туберкулезом в семье, позднюю постановку диагноза ВИЧ-инфекции у ребенка, несвоевременное назначение ВААРТ на фоне сформировавшейся тяжелой иммуносупрессии. Наличие родителей – носителей вирусов гемоконтактных гепатитов как показатель социального неблагополучия является еще одним предиктором заболевания туберкулезом у детей с коинфекцией.

## **ГЛАВА 5. ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ, ПЕРИНАТАЛЬНО ЭКСПОНИРОВАННЫХ ВИЧ И ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ В РАМКАХ НАЦИОНАЛЬНОГО КАЛЕНДАРЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК**

### **5.1. Полнота и своевременность иммунизации детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, в рамках Национального календаря профилактических прививок**

Анализ своевременности и полноты охвата прививками НКПП был проведен по данным амбулаторных карт (форма №025/у), карт профилактических прививок (форма №063-у) у 198 детей с ВИЧ-инфекцией и 216 детей, перинатально экспонированных ВИЧ. Контрольную группу составили 100 детей, рожденных от женщин с отрицательным ВИЧ-статусом.

У 198 детей с ВИЧ-инфекцией этот диагноз был впервые установлен в возрастном интервале от 3 мес. до 5 лет (М -  $15,6 \pm 1,5$  мес. (ДИ 95%: 18,9; 12,8)). Из их числа большая часть (97%) получали ВААРТ, время назначения которой от момента постановки диагноза составляло в среднем  $28,1 \pm 2,8$  мес. (ДИ 95%: 111,1; 0,3), а средняя продолжительность жизни с ВИЧ составила на момент исследования  $9,7 \pm 0,3$  лет (ДИ 95%: 15,5, 6,2).

В процессе наблюдения было установлено, что количество CD4+лимфоцитов на фоне постоянно проводимой ВААРТ не снижалось по сравнению с исходными показателями, а доля лиц, имевших на момент постановки диагноза проявления выраженного и тяжёлого иммунодефицитного состояния, уменьшилась с 19,7% до 1,0 % и с 26,8% до 1,0% или в 19,7 и 26,8 раза соответственно (Таблица 23).

При иммунизации детей этой группы не было зарегистрировано снижения абсолютного и относительного количества CD4+лимфоцитов в течение вакцинального периода, что свидетельствует о стабильном иммунном статусе пациентов на фоне проводимой ВААРТ.

Таблица 23 - Характеристика иммунного статуса детей с ВИЧ-инфекцией в момент постановки диагноза ВИЧ и в процессе наблюдения на фоне проводимой ВААРТ

Характеристика иммунного статуса	В момент постановки диагноза ВИЧ-инфекции (n-198)		в процессе наблюдения на фоне ВААРТ (n-192)		Критерий Фишера ФЭМП	Уровень значимости р
	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
Выраженный иммунодефицит	39	19,7	2	1,0	7,1	<0,01
Тяжелый иммунодефицит	53	26,8	2	1,0	8,5	<0,01

В соответствии с НКПП все новорождённые в первые 24 часа жизни подлежат прививке против вирусного гепатита В. Дальнейшая схема иммунизации предполагает двукратное введение вакцины против ВГВ с интервалом в 1 и 5 месяцев. Для отдельных категорий пациентов таких как дети, рождённые от женщин-носителей вирусов гепатитов В и С и потребителей инъекционных наркотиков, предусматривает введение ещё одной дополнительной дозы вакцины.

При анализе прививочной документации детей с ВИЧ-инфекцией было установлено, что первое введение вакцины против вирусного гепатита В в родильном доме получили 79,3% детей и 20,7% были привиты в более поздние сроки. Основными причинами отсрочённой прививки были глубокая

недоношенность и патология периода новорожденности. По причине позднего старта прививок к 6-ти месячному возрасту завершили вакцинацию только 24,3% (Рисунок 21).

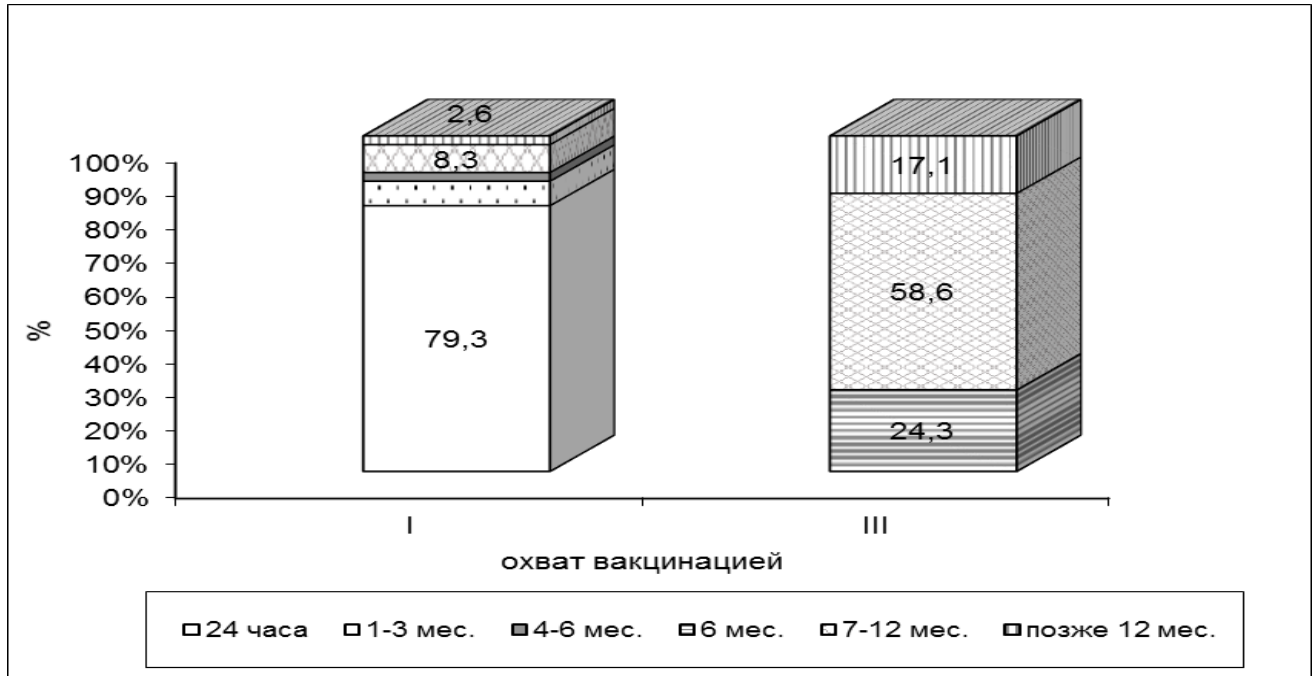


Рисунок 21 - Полнота и своевременность вакцинации против вирусного гепатита В детей с ВИЧ-инфекцией

Полный вакцинальный комплекс в этой когорте получили 91,4%, при нормируемом показателе 95%. Часть детей (79,3%), наиболее уязвимых по вирусным гепатитам, подлежали введению дополнительной дозы вакцины, однако получили её только 46 детей из 156 или 29,5%.

Наибольшие сложности в период новорожденности возникали с вакцинацией против туберкулеза. Изменение стратегии ВОЗ в отношении прививки БЦЖ-М в 2007г. повлияло на полноту и своевременность ее проведения у детей с ВИЧ-инфекцией. В результате охват вакцинацией против туберкулеза в этой группе составил 46% (91 из 198), в том числе 86,2% из них были привиты в родильном доме, при этом до 2007 года из них были привиты чуть более половины 55%, а после только 36%.

Анализ прививочной документации в когорте ВИЧ-инфицированных показал, что причинами непривитости против туберкулёза в родильном доме были недоношенность (46,8%), отсутствие трехэтапной химиопрофилактики перинатального инфицирования ВИЧ (31,9%), а после выписки из родильного дома – подтверждённый диагноз ВИЧ-инфекции.

В группе перинатально экспонированных ВИЧ из 216 детей были вакцинированы БЦЖ-М 196 или 90,7%, хотя доля привитых в родильном доме не превышала 40% ( $p < 0,01$ ), и 60% детей были вакцинированы после 6 месячного возраста, в том числе каждый шестой из них в возрасте старше 12 месяцев. В контрольной группе прививку БЦЖ в родильном доме получили 82,8%.

Таким образом, у детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных женщин, в отличие от детей, не экспонированных ВИЧ, сроки вакцинации против туберкулеза были перенесены на более старший возраст (Таблица 24).

Таблица 24 - Полнота и своевременность вакцинации против туберкулёза детей перинатально экспонированных и не экспонированных ВИЧ

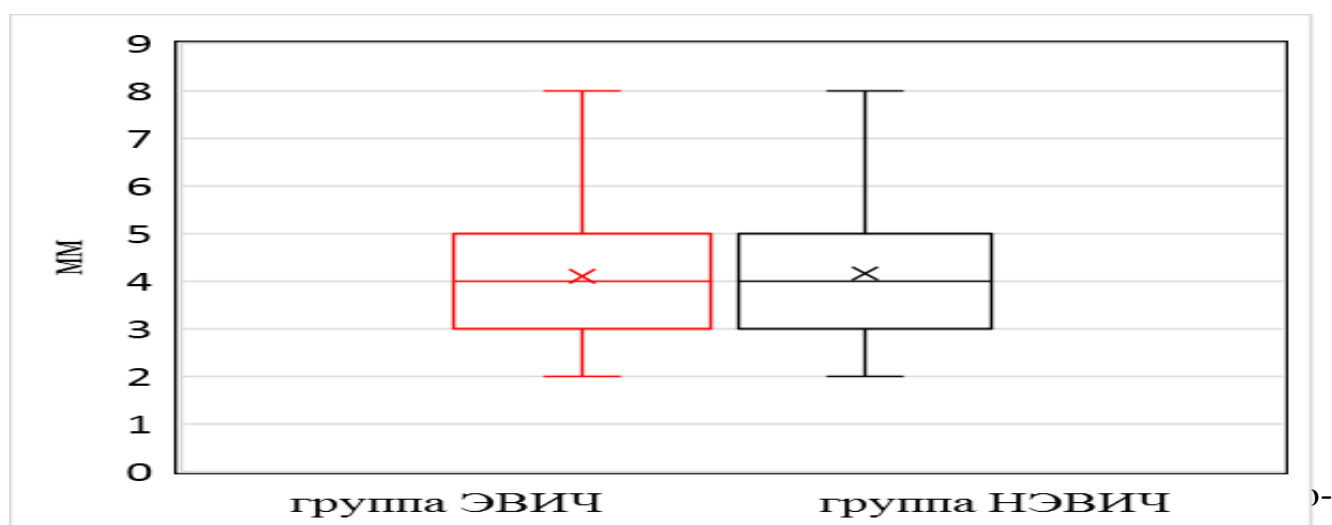
Группы	Всего детей	Из них															
		привиты		в том числе в сроки												не привиты	
				до 7 дн.		с 7 дн. до 2х мес.		2-5мес.		6-12 мес.		12-24 мес.		позже 24 мес.			
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
ЭВИЧ	216	196	90,7	74	37,8	3	1,5	3	1,5	81	41,3	29	14,8	6	3,1	20	9,3
НЭВ	100	99	99,0	82	82,8	5	5,1	8	8,1	4	4,0	-	-	-	-	1	1,0

Основными причинами непривитости против туберкулёза в родильном доме у ВИЧ-экспонированных детей были отсутствие трехэтапной химиопрофилактики перинатального инфицирования ВИЧ (35%), патология периода новорождённости и недоношенность более чем у 40% и в 11,3% случаев перинатальный контакт по ВИЧ (при наличии трехэтапной химиопрофилактики). В контрольной группе, наряду с патологией периода новорождённости, у 35,3 % детей причиной непривитости были отказы родителей от прививок.

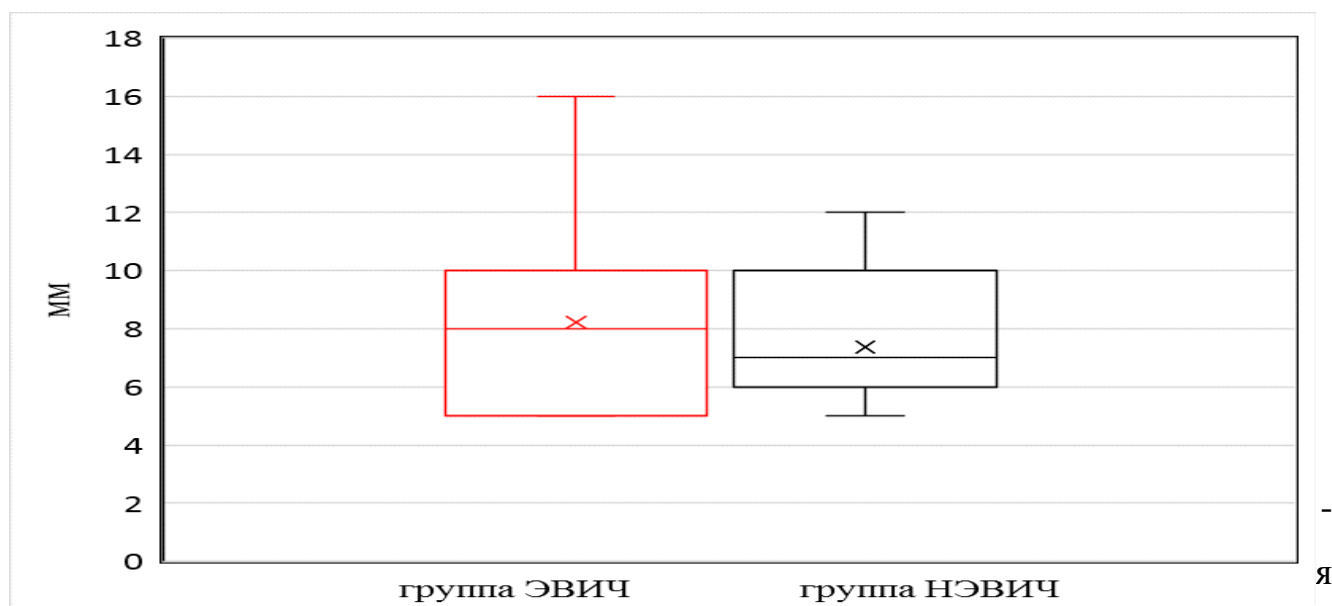
Анализ результатов прививки БЦЖ-М в группе перинатально экспонированных ВИЧ показал, что из 196 привитых против туберкулёза у 141 ребенка или 71,9% в прививочной документации были отмечены размер вакцинального рубца и результаты пробы Манту, тогда как в контрольной группе доля таких детей составляла – 89%.

Средний размер вакцинального рубца в группе перинатально экспонированных ВИЧ составлял  $4,1 \pm 1,2$  мм. (ДИ 95%: 6,4; 1,9), в том числе у 65,3% он был более 4-х мм. Величина папулы при пробе Манту у 55,3% была более 5 мм. и в среднем составляла  $8,2 \pm 3,1$  мм. (ДИ 95%: 14,3; 2,1).

В контрольной группе данные показатели не отличались от таковых в группе наблюдения. Величина вакцинального рубца соответствовала  $4,2 \pm 1,3$  мм. (ДИ 95%: 6,7; 1,8), а средний размер папулы при пробе Манту –  $7,4 \pm 2,2$  мм. (ДИ 95%: 11,6; 3,2) (Рисунок 22,23).



максимальные значения размеров поствакцинальных рубцов (мм.) у детей анализируемых групп



размеров папулы (мм.) при пробе Манту через 12 мес. после вакцинации у детей анализируемых групп

Различий в формировании прививочных реакций у детей исследуемых групп не выявлено, а корреляции между размером вакцинального рубца и величиной папулы на введение туберкулина не установлено (Таблица 25).

Таблица 25 - Частота прививочных реакций у детей, вакцинированных против туберкулёза, в анализируемых группах

Анализируемые параметры	Дети, экспонированные ВИЧ (n-141)	Дети, не экспонированные ВИЧ (n-89)	$\chi^2$	P
Вакцинальный рубец размером 4мм. и более	92 (65,3%)	51 (57,3%)	1,5	0,2
Папула при пробе Манту более 5 мм.	78 (55,3%)	53 (59,6%)	0,4	0,5

Вместе с тем были установлены различия в результативности прививки БЦЖ-М в зависимости от места её проведения. В группе вакцинированных в



родильном доме доля детей с величиной вакцинального рубца более 4-х мм. и положительной пробой Манту составляла 53% и 46%, против 43% и 36% среди привитых в условиях поликлиники (Таблица 26).

Таблица 26 - Результаты вакцинации против туберкулёза в зависимости от места проведения прививки у детей, перинатально экспонированных и не экспонированных ВИЧ

Анализируемые группы	Всего привито		Из них по месту вакцинации											
			родильный дом						поликлиника					
			всего		в т.ч.				всего		в т.ч.			
					рубец >4мм.		манту 5мм.				рубец >4мм.		манту 5мм.	
абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
ЭВИЧ	196	100,0	74	37,8	39	52,7	34	45,9	122	62,2	53	43,4	44	36,1
НЭВИЧ	99	100,0	82	82,8	45	45,5	46	26,4	17	17,2	6	32,3	7	41,2

По прививкам против дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита, старт которых приходится на возраст 3 месяца, было установлено, что в группе ВИЧ-инфицированных в декретированном возрасте их получили только 33,2%, остальные 66,8% были привиты в более старшем возрасте. Количество медицинских отводов от прививок и отказов родителей было незначительным и не превышало 5,0%.

В связи с поздним стартом прививок имело место более позднее завершение вакцинального комплекса, а также первичной и возрастных ревакцинаций. Во второе полугодие жизни были вакцинированы 72,7% и 15,3% детей завершили регламентированный национальным календарем комплекс профилактических прививок только на втором году жизни (Рисунок 24).

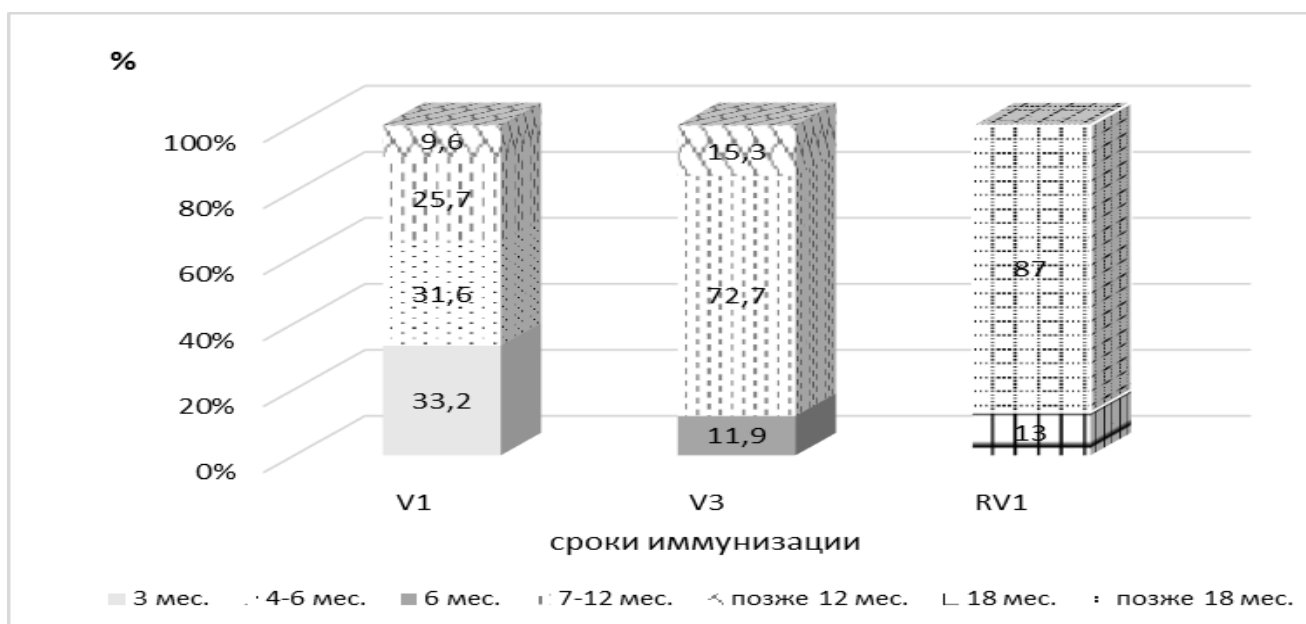


Рисунок 24 - Полнота и своевременность вакцинации против дифтерии, столбняка, коклюша и полиомиелита ВИЧ-инфицированных детей

В результате полный вакцинальный комплекс из трёх введений АКДС вакцины и полиомиелита получили 176 детей, что составило 88,9%.

Из числа ВИЧ-инфицированных детей, первично вакцинированных АКДС и полиовакциной, комплекс из 3-х прививок получили 94,2%, следовательно, число «пропущенных детей» по критериальной оценке ВОЗ составило 5,8%, т.е. было ниже пороговых значений (10,0%).

Первичную ревакцинацию АКДС и полиовакциной в декретированном возрасте получили 81,3%, следовательно, детей с незавершённым комплексом (первичная ревакцинация) было 18,7%, что в 1,9 раза превышало порог установленный ВОЗ по количеству «пропущенных детей» ( $p < 0,01$ ).

Полнота охвата последующими ревакцинациями против дифтерии и столбняка в декретированном возрасте составляла от 63 до 67%, против полиомиелита – 68-79%, при нормируемом показателе 95% (Рисунок 25).

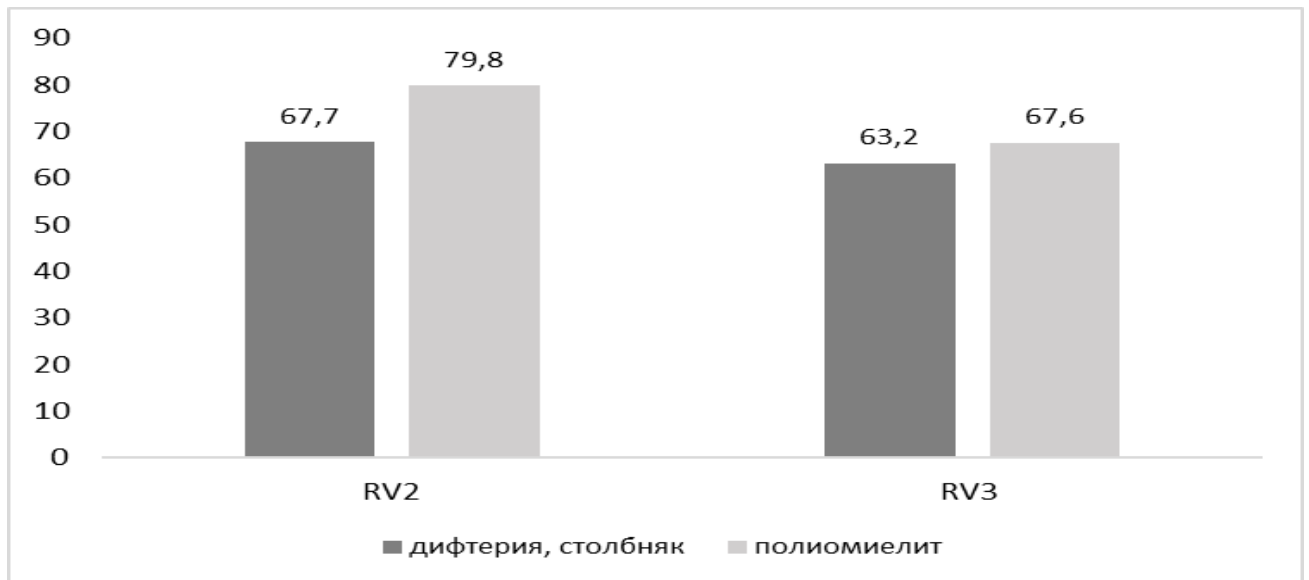


Рисунок 25 - Привитость против дифтерии, столбняка и полиомиелита детей с ВИЧ-инфекцией

В процессе исследования у 70 детей (37,4%) в группе ВИЧ-инфицированных был установлен факт иммунизации живой полиомиелитной вакциной, хотя ни у одного из привитых постпрививочных реакций не было зарегистрировано.

При анализе своевременности вакцинации против краснухи, кори и эпидемического паротита нельзя не отметить, что, несмотря на нарушения графика календарных прививок, против краснухи были вакцинированы 95,5%, а против кори и эпидемического паротита 96,7%, в том числе 63,0% в декретированном возрасте.

Ревакцинация против кори и эпидемического паротита была проведена 86,6% детям, против краснухи - 84,1%, в том числе в декретированном возрасте 76,1% и 64,6% соответственно.

Проведённый анализ полноты и своевременности прививок в когорте ВИЧ-инфицированных и перинатально экспонированных ВИЧ позволил выявить наиболее проблемные вопросы, касающиеся проведения прививок в сроки, регламентированные Национальным календарем. Дети с ВИЧ-инфекцией имеющие 1 категорию иммунных нарушений на фоне ВААРТ подлежат

вакцинации в рамках НКПП без ограничений рекомендуемыми иммунобиологическими лекарственными препаратами.

## 5.2. Поствакцинальные осложнения при иммунизации БЦЖ

С позиций гарантий безопасности вакцинации против туберкулеза в период с 2009 по 2019 гг. по материалам Управления Роспотребнадзора по Свердловской области: «Карта обследования вакцинированных и ревакцинированных БЦЖ и БЦЖ-М детей и подростков при осложненной реакции на месте прививки» был проведен анализ поствакцинальных осложнений после прививки против туберкулеза у всех детей, в том числе ВИЧ-инфицированных. Всего за анализируемый период было выявлено 20 поствакцинальных осложнений, в том числе 70% из них были зарегистрированы в период с 2009 по 2013гг. Частота возникновения ПВО за анализируемый период колебалась от 0,005 до 0,04 на 100 привитых (Таблица 27).

Таблица 27 - Поствакцинальные осложнения на прививки против туберкулеза у детей Свердловской области в период с 2009-2019гг.

Годы	Абс. кол-во ПВО	Частота ПВО (на 100 привитых)	Структура ПВО (%)		
			лимфадениты	тубоститы	генерализованная БЦЖ инфекция
2009-2013	14	0,03±0,007	35,7	50,0	14,3
2014-2019	6	0,01±0,005	50,0	50,0	0
Всего	20	0,04±0,008	40,0	50,0	10,0

В период с 2009 по 2019гг. имело место снижение частоты вакцинальных осложнений со среднемноголетним темпом убыли 13,4% (Рисунок 26).

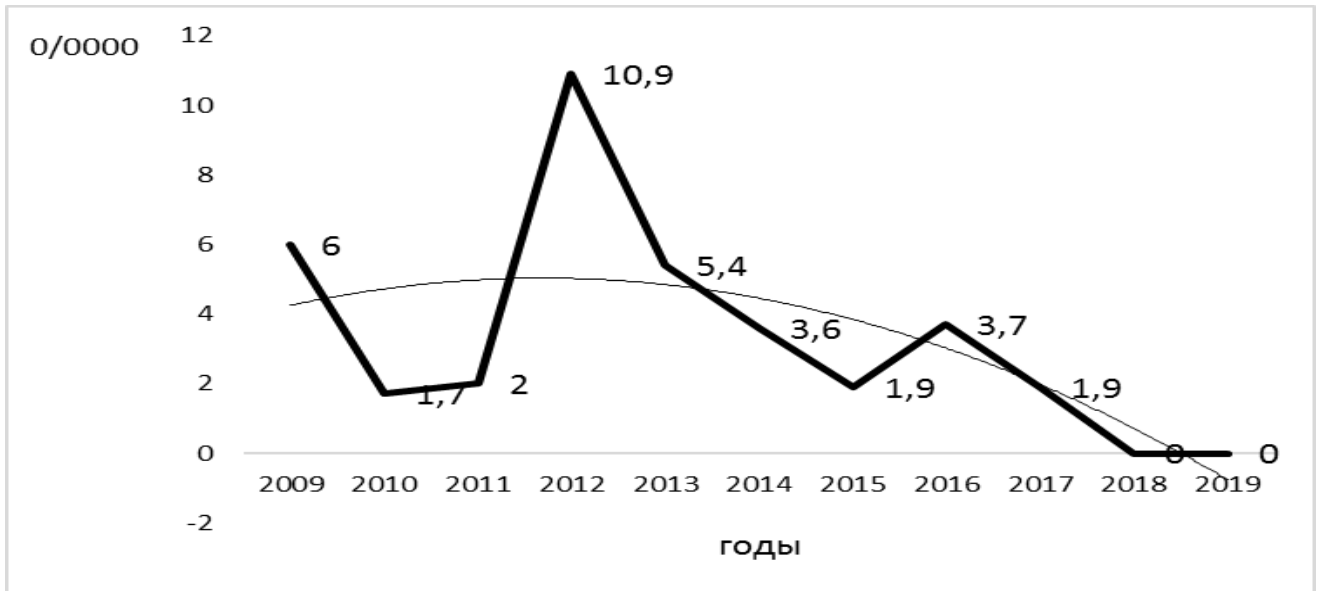


Рисунок 26 - Частота ПВО на прививку БЦЖ среди детей Свердловской области в 2009-2019гг. (на 100 тыс. вакцинированных)

Анализ сроков выявления поствакцинальных осложнений показал, что в первые 12 месяцев после вакцинации было выявлено 45,0% ПВО, от 12 мес. до 2-х лет – 40,0%, позже 3-х лет – 15,0% случаев.

В половине случаев (50%) среди ПВО преобладали осложнения второй категории – 50,0% (БЦЖ-оститы и БЦЖ-остеомиелиты), которые были связаны с индивидуальной реактивностью ребенка. На осложнения первой категории (регионарные лимфадениты), развитие которых обусловлено нарушением техники вакцинации приходилось 40% и 10% составляли осложнения третьей категории (генерализованная БЦЖ-инфекция), которые были диагностированы у детей с ВИЧ-инфекцией.

В процессе исследования было установлено, что количество ПВО на введение БЦЖ было в 5,1 раза ниже, чем количество случаев активного туберкулеза у детей в тот же отрезок времени (Рисунок 27).

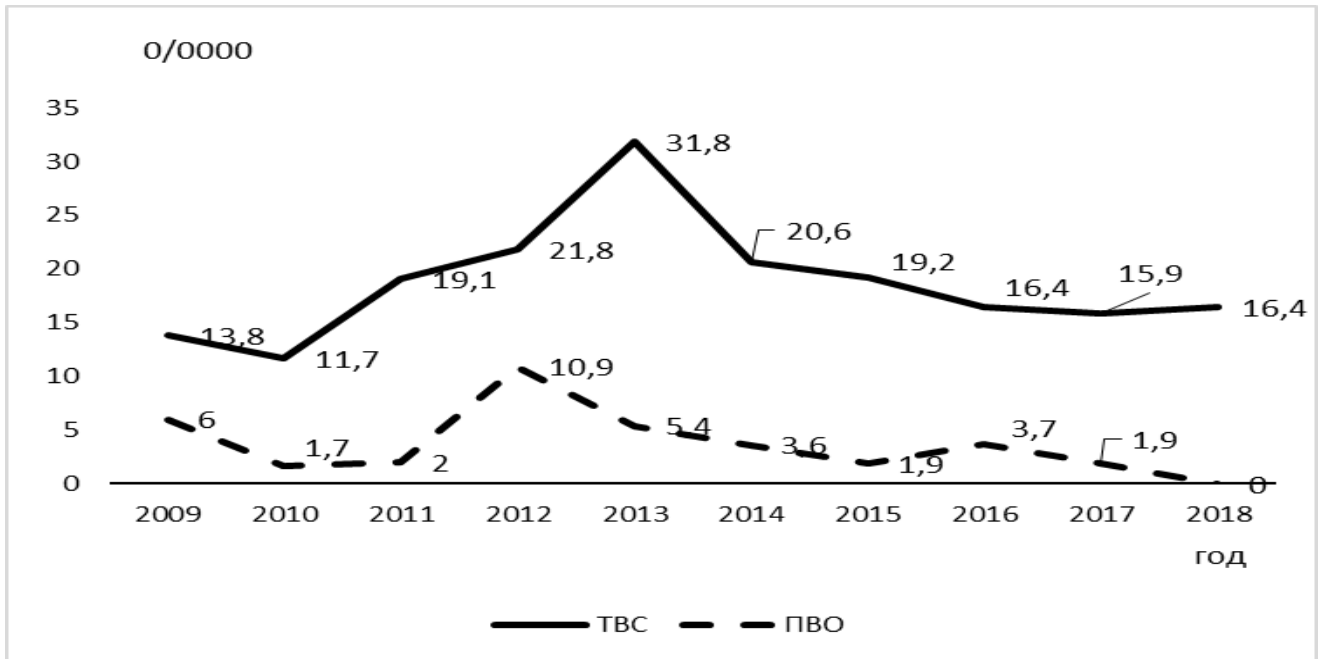


Рисунок 27 - Заболеваемость туберкулезом и частота регистрации поствакцинальных осложнений у детей до 14 лет в период с 2009 по 2019гг.

У детей с ВИЧ-инфекцией после прививки БЦЖ-М были зарегистрированы 3 случая поствакцинальных осложнений, что составило 15,0% от всех осложнений на прививку БЦЖ, зарегистрированных в Свердловской области. Из их числа это были по одному случаю регионарный лимфаденит, генерализованная и диссеминированная БЦЖ-инфекции. Причиной генерализации процесса была тяжелая форма иммунодефицитного состояния к моменту постановки диагноза ВИЧ-инфекции и отсутствие трехэтапной химиопрофилактики передачи ВИЧ от матери ребенку из-за нахождения матери в серонегативном окне.

За период с 1999 по 2018гг. у детей с ВИЧ-инфекцией после вакцинации БЦЖ-М были зарегистрированы 4 случая поствакцинальных осложнений. В их структуре 2 случая составляли регионарные лимфадениты и 2 - осложнения третьей категории (генерализованная и диссеминированная БЦЖ-инфекция) (Таблица 28).

Таблица 28 - Основные сведения о ВИЧ-инфицированных детях с установленным диагнозом поствакцинального осложнения

Сведения	Ребенок Е.	Ребенок Е.	Ребенок С.	Ребенок С.
Дата рождения	25.07.07	09.09.09	14.09.09	19.04.12
Пол	женский	женский	мужской	мужской
Профилактика передачи ВИЧ от матери ребенку	неполная (в родах и ребенку)	не проведена	не проведена	неполная (ребенку)
Дата и место вакцинации	30.07.07, родильный дом	11.09.09, родильный дом	16.09.09, родильный дом	24.04.12, родильный дом
Дата установки диагноза ВИЧ-инфекции	13.02.08 (7 мес.)	21.10.10 (13 мес.)	26.02.10 (5 мес.)	22.08.12 (4 мес.)
Старт ВААРТ, мес. жизни	14.02. 08 при выявлении	21.10. 10 при выявлении	26.02. 10 при выявлении	29.08.12 при выявлении
ВН на старте ВААРТ, копий/мл.	1440000	146000	91081	283058
CD4, клеток/мкл. %	834 26	448 8	2129 43	1060 24
Иммунологическая категория (ИК) в период старта ВААРТ	3 ИК, выраженный иммунодефицит	4 ИК тяжелый иммунодефицит	1 ИК отсутствие иммунодефицита	4 ИК, тяжелый иммунодефицит
Динамика показателей (ВН, ИК) на фоне ВААРТ	быстрая положительная	положительная	положительная	летальный исход в 6 мес.
Дата манифестации ПВО	21.03.08 (8 мес.)	30.07.10 (10 мес.)	01.07.10 (10 мес.)	11.10.12 (6 мес.) посмертно
Категория ПВО	1 категория	1 категория	3 категория	3 категория

## Окончание Таблицы 28

Диагноз ПВО	некротический подмышечный лимфаденит слева	подмышечный лимфаденит слева, свищевая форма	генерализованная БЦЖ-инфекция с поражением лимфоузлов, двухсторонняя пневмония, плеврит	БЦЖ инфекция: абсцесс мягких тканей левого плеча, субплевральный первичный эффект с явлениями организации и обызвествления верхней доли правого легкого, продуктивно- некротический с участками обызвествления эпинефрит
Основной клинический диагноз на момент манifestации ПВО	ВИЧ-инфекция, стадия 4А	ВИЧ-инфекция, стадия 4А	ВИЧ-инфекция, стадия 4В	ВИЧ-инфекция, стадия 4В
Исход	излечение	излечения	излечение	летальный исход
Причина ПВО	клиническое проявление воспалительного синдрома иммунной реконструкции	тяжелый иммунодефицит	ВИЧ-инфекция, отсутствие перинатальной профилактики ВИЧ	тяжелый иммунодефицит



Один случай из четырех был отнесен к «неадекватному» течению вакцинного процесса на фоне воспалительного синдрома восстановления иммунной системы, обусловленного негативным эффектом на назначение ВААРТ по следующим критериям: развитие подмышечного лимфаденита в первые два месяца после назначения ВААРТ, быстрое восстановление иммунной системы на фоне ВААРТ, выраженный исходный иммунодефицит на фоне высокой вирусной нагрузки, быстро прогрессирующее течение ВИЧ-инфекции; несоответствие минимальных изменений в виде регионарного лимфаденита и глубокой иммуносупрессии у детей.

Другие случаи поствакцинальных осложнений на введение вакцины БЦЖ были связаны с тяжелой иммуносупрессией, поздней постановкой диагноза ВИЧ-инфекции, которая возникла из-за отсутствия трехэтапной химиопрофилактики передачи ВИЧ от матери к ребенку в связи с нахождением матери в серонегативном окне.

### **5.3. Коммуникативные риски и их преодоление у родителей детей с ВИЧ-инфекцией**

Для оценки отношения к прививкам родителей детей с ВИЧ-инфекцией был проведен опрос 160 респондентов. В том числе 83,1% из них были родителями и 16,9% - опекунами. Большинство респондентов (70,0%) относились к возрастной группе до 40-лет, в том числе 81,3% из них имели среднее специальное и высшее образование.

Значительное число респондентов (85%) считали, что прививки необходимы, так как они защищают от инфекционных заболеваний, хотя каждый десятый (11,3%) из опрошенных не определился с ответом и 3,8% были против вакцинации.

Наиболее значимыми для родителей и опекунов были прививки против туберкулёза (78,1%) и вирусного гепатита (77,5%). Рейтинги прививок против

кори, краснухи и эпидемического паротита, коклюша, дифтерии и столбняка были несколько ниже (73,1%).

Среди родителей, которые сомневались в эффективности прививок либо были против них, основной причиной было беспокойство по поводу возникновения вакцинальных реакций (42,4%) и отсутствие гарантированной защиты от инфекции после вакцинации (36,4%).

В анамнезе у 35,6% детей с ВИЧ-инфекцией были зарегистрированы реакции на прививки, в структуре которых 64,4% составляли общие реакции в виде подъема температуры тела до 38С<sup>0</sup> и 30% — местные реакции.

Для уточнения источников получения информации о прививках родителям предложили проранжировать эти источники и их значимость по 7-ми позициям (медицинские работники, родственники, знакомые, телевидение, информация из СМИ, печатная продукция), и указать наиболее авторитетные из них, которым они доверяют более всего. Было установлено, что из источников получения информации на первой ранговой позиции во всех группах были медицинские работники (от 66,6% до 92,6%), на второй и третьей позициях - интернет и печатная продукция (Таблица 29).

Таблица 29 - Источники получения информации о прививках среди родителей и опекунов детей с ВИЧ-инфекцией (%)

Источники информации	Отношение родителей к иммунизации		
	положительно (n-136)	неоднозначно (n-18)	негативно (n-6)
Медицинские работники	92,6	77,7	66,7
Телевидение, радио	1,5	5,6	0,0
Интернет	2,9	11,1	16,7
Печатная продукция	2,2	0,0	0,0
Научные исследования	0,0	0,0	16,6
Коллеги по месту работы	0,7	0,0	0,0

## Окончание таблицы 29

Не имею информацию	0,0	5,6	0,0
Наиболее авторитетный источник			
Медицинские работники	98,5	72,2	33,3
Телевидение, радио	0,7	0,0	0,0
Интернет	-	5,6	16,7
Родственники	0,7	0	16,7
Родители других детей, знакомые	0,0	5,6	0,0
Научная литература	0,0	0,0	16,7
Собственное мнение	0,0	16,7	16,7

Наиболее авторитетным источником информации для лиц, положительно настроенных к прививкам и даже среди сомневающихся в их эффективности, были медицинские работники (98,5% и 72,2%). Лица, негативно относящиеся к прививкам, считали, что имеют собственное мнение о прививках, однако источником информации у 33,3% из них также были медицинские работники.

#### **5.4. Иммунологическая компетентность и особенности иммунного ответа на различные вакцинные антигены у детей с ВИЧ-инфекцией**

В настоящем исследовании методом иммуноферментного анализа у 65 детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте 3-4 лет, 9-10 лет были определены уровни протективных антител к ВГВ, коклюшу, дифтерии и столбняку, кори и краснухе на введение вакцины АКДС, вирусного гепатита В, против кори и краснухи. Для сравнения 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» в соответствии с методическими рекомендациями МУ 3.1.2943-11 «Организация и проведение серологического мониторинга состояния

коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В)».

У 34-х детей с ВИЧ-инфекцией проведена оценка поствакцинального иммунитета на введение вакцины АКДС, вирусного гепатита В, кори и краснухе. Их средний возраст на момент исследования составлял  $4,6 \pm 0,1$  лет (ДИ 95%: 4,4; 4,8).

ВИЧ-инфекция у детей была диагностирована в возрасте  $8,0 \pm 1,6$  мес. (ДИ 95%: 5,2; 11,3), у большинства из них (61,8%) иммуносупрессия отсутствовала, хотя доля детей с выраженной и тяжелой иммуносупрессией была значимой и составляла 26,5%.

Все дети получали ВААРТ, время ее назначения после постановки диагноза составляло  $3,1 \pm 1,6$  мес. (ДИ 95%: 0,7; 7,1).

Охват вакцинацией детей против вирусного гепатита В составлял 97,1%, привитость -90,9%, однако 4 аппликации вакцины получили только 2 ребенка из 33 или 6,1% среди привитых против ВГВ.

Дети с ВИЧ-инфекцией и протективным уровнем антител к HBsAg составили 63,6%, что в 1,1 раза было ниже таковой у детей контрольной группы (71,4%).

Среди привитых против коклюша, дифтерии и столбняка большая часть детей 29 (87,9%) были вакцинированы тремя дозами вакцины АКДС, и только 39% получили первую ревакцинацию.

В группе детей с ВИЧ-инфекцией число, имеющих защитный уровень антитоксических дифтерийных и столбнячных антител от 90,9% до 91,0% и от 93,9% до 99,0% соответственно и практически не отличалось от такового в контрольной группе.

Относительно коклюша в группе ВИЧ-инфицированных доля детей, имеющих протективный уровень была в 2,0 раза выше по сравнению с контрольной группой ( $p=0,004$ ), что требует осмысления.

Количество детей с защитным титром антител к кори и краснухе не имело различий в исследуемых группах ( $p>0,05$ ) (Таблица 30).

Таблица 30 - Результаты серологического мониторинга поствакцинального иммунитета у детей в возрасте 3-4 года с ВИЧ-инфекцией и отрицательным ВИЧ-статусом

Инфекция	Дети с ВИЧ-инфекцией			Дети с отрицательным ВИЧ-статусом			Критерий Пирсона $\chi^2$ уровень значимости р
	всего	число серопозитивных	число серонегативных	всего	число серопозитивных	число серонегативных	
Гепатит В	33 100%	21 63,6%	12 36,4%	154 100%	110 71,4%	44 28,5%	0,8 0,4
Дифтерия	33 100%	30 90,9%	3 9,1%	100 100%	91 91%	9 9%	0,0001 1,0
Столбняк	33 100%	31 93,9%	2 6,1%	100 100%	99 99%	1 1%	2,9 0,09
Коклюш	33 100%	18 54,5%	15 45,5%	100 100%	27 27%	73 73%	8,4 <b>0,004</b>
Корь	33 100%	30 96,7%	3 3,2%	197 100%	176 89,3%	21 10,6%	0,08 0,9
Краснуха	33 100%	32 97,0%	1 3,0%	197 100%	196 99,5%	1 0,5%	2,2 0,2

В процессе исследования была проведена оценка поствакцинального иммунитета к кори и краснухе у 31 ребенка с ВИЧ-инфекцией в возрасте  $10,1 \pm 0,2$  лет (ДИ 95%: 9,8; 10,4).

Диагноз «ВИЧ-инфекция» у детей был установлен в возрасте  $17,4 \pm 4,9$  мес. (ДИ 95%: 9,0; 27,3). Почти половина детей (45,2%) в момент выявления ВИЧ-

инфекции имела выраженную и тяжелую иммуносупрессию, у 32,3% детей иммуносупрессия отсутствовала и у 22,6% она была умеренной.

Всем детям была назначена ВААРТ, среднее время назначения терапии после постановки диагноза составило  $15,1 \pm 4,7$  мес. (ДИ 95%: 7,0; 25,8).

В анализируемой группе все дети были вакцинированы против кори и краснухи, охват ревакцинацией составил 81,7%.

Средний возраст при вакцинации соответствовал  $2,8 \pm 0,02$  лет (ДИ 95%: 2,1; 3,6), более половины (51,5%) были вакцинированы позже декретированного возраста, хотя ревакцинация всем детям была проведена своевременно - в возрасте  $5,7 \pm 0,4$  лет (ДИ 95%: 4,8; 6,5).

Доля детей с ВИЧ-инфекцией с защитными титрами антител была в 1,7 раза меньше таковой в группе с отрицательным ВИЧ-статусом ( $p < 0,001$ ) (Таблица 31).

Таблица 31 - Результаты серологического мониторинга поствакцинального иммунитета у детей в возрасте 9-10 с ВИЧ-инфекцией и отрицательным ВИЧ-статусом

Инфекция	Дети с ВИЧ-инфекцией			Дети с отрицательным ВИЧ-статусом			Критерий Пирсона ( $\chi^2$ ) уровень значимости (p)
	всего	число серопозитивных	число серонегативных	всего	число серопозитивных	число серонегативных	
Корь	31 100%	16 51,6%	15 48,4%	260 100%	225 86,5%	35 13,5%	23,7 <0,001
Краснуха	31 100%	27 87,1%	3 12,9%	260 100%	258 99,2%	2 0,8%	20,2 <0,001

Были проанализированы факторы, влияющие на силу иммунного ответа при вакцинации живой аттенуированной вакциной против кори.

Установлено, что доля детей с умеренной иммуносупрессией, не имеющих протективные титры антител к ЖКВ, была в 2,9 и 3,4 раза выше в отличие от детей без иммуносупрессии и выраженной иммуносупрессией ( $p < 0,05$ ) (Таблица 32).

Таблица 32 - Зависимость выработки противокоревых антител от степени иммунной категории у детей с ВИЧ-инфекцией в момент постановки диагноза

Категория иммуносупрессии	Всего детей	Число серопозитивных		Число серонегативных	
		абс.	%	абс.	%
Без иммуносупрессии	10	7	70,0	3	30,0
Умеренная иммуносупрессия	7	1	14,3	6	85,7
Выраженная иммуносупрессия	4	3	75,0	1	25,0
Тяжелая иммуносупрессия	10	5	50,0	5	50,0
Итого	31	16	51,6	15	48,4

При среднем значении количества CD4+лимфоцитов  $1092,5 \pm 130,5$  клеток/мкл. (ДИ 95%: 782,2; 1319,9) у детей перед ревакцинацией количество антител соответствовало защитному уровню ( $IgG > 0,18$  МЕд/мл.) ( $t=2,2$ ;  $p=0,04$ ).

Дети, получающие ВААРТ до ревакцинации против кори в течение более 2-х лет против кори, в 81,3% имели титры антител на защитном уровне ( $\chi^2=10,5$ ;  $p=0,002$ ) (Таблица 33).

Таблица 33 - Зависимость между длительностью проведения ВААРТ у детей перед ревакцинацией против кори и защитным уровнем антител против кори

Длительность ВААРТ, лет	Всего детей	Число серопозитивных	Число серонегативных	Критерий Пирсона $\chi^2$	Уровень значимости p
До 2,2	11	2	9	10,5	0,002
Более 2,2	16	13	3		
Итого	27	15	12		

Своевременность и полный курс иммунизации, а также постановка диагноза ВИЧ-инфекции не влияли на качество иммунного ответа ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, частота формирования протективных титров антител в возрасте 3-4 лет среди детей с ВИЧ-инфекцией не имела значимых отличий от здоровых сверстников.

Доля детей, ответивших на введение живых аттенуированных вакцин, в основной группе в возрасте 9-10 лет была в 1,7 раза ниже по сравнению с контрольной группой.

Из факторов, влияющих на уровни поствакцинального иммунитета при введении живых вакцин были определены: длительность ВААРТ, количество CD4+лимфоцитов и категория иммуносупрессии.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Эпидемия ВИЧ-инфекции считается одной из самых разрушительных в мире и представляет одну из важнейших медико-социальных проблем.

В странах, где имеет место широкое распространение ВИЧ-инфекции, постоянно увеличивается число случаев туберкулеза и сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез). Среди взрослого населения туберкулез является основной причиной смерти у ВИЧ-инфицированных [148].

Российская Федерация относится к странам, где эпидемическое распространение сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез) продолжает расти. В период с 2008 по 2018 годы была отмечена тенденция роста заболеваемости сочетанной инфекцией (ВИЧ и туберкулез) со среднемноголетним приростом 5,2%.

С ростом количества коинфекции (ВИЧ и туберкулез) среди взрослых вероятность инфицирования туберкулезом детей возрастает до 60 - 85% [27, 149].

Активизация гетеросексуального пути инфицирования ВИЧ привела к увеличению количества ВИЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста, что объясняет увеличение частоты выявления ВИЧ-инфекции у беременных [36,66]. В связи с этим ежегодно увеличивается количество детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин [15,38].

До момента установления окончательного диагноза ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин, неизбежно возникают вопросы о возможности и условиях проведения им профилактических прививок.

Данные контингенты имеют высокий риск инфицирования и вероятность неблагоприятных исходов от инфекционных заболеваний. С другой стороны, введение таким детям иммунобиологических лекарственных препаратов, содержащих живые, хотя и аттенуированные, бактерии и вирусы, требует дифференцированного подхода к определению тактики иммунизации [24,73,85].

В связи с этим, возникла необходимость изучения факторов риска развития туберкулеза и его предикторов у детей, перинатально экспонированных ВИЧ и

ВИЧ-инфицированных, и их иммунизации в рамках Национального календаря профилактических прививок.

Для решения поставленных в диссертационной работе задач проведен ретроспективный анализ заболеваемости ВИЧ-инфекции, в том числе сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез), среди совокупного населения и детей Свердловской области за период с 1999 по 2018 гг.

С целью определения факторов развития туберкулеза были проанализированы амбулаторные карты (форма № 025/у) 216 детей с перинатальным контактом по ВИЧ с нереализованной трансмиссией вируса, и с целью оценки предикторов заболевания туберкулезом проанализированы амбулаторные карты (форма № 025/у) 121 ребенка с ВИЧ-инфекцией, в том числе 61 с коинфекцией (ВИЧ и туберкулез), состоявших на диспансерном учете в КДО ГАУЗ СО «ОЦ СПИД».

Дополнительно были проанализированы амбулаторные карты родителей детей исследуемых групп в количестве 281 штука.

Для оценки полноты и своевременности вакцинации против инфекционных заболеваний в рамках Национального календаря профилактических прививок, а также причин отсутствия прививок и нарушения сроков вакцинации в декретированном возрасте была проанализирована прививочная документация 198 детей с ВИЧ-инфекцией и 216 детей с перинатальным контактом по ВИЧ с нереализованной трансмиссией вируса. Проведен анализ частоты осложнений первичной вакцинации против туберкулеза у всех детей за период с 2009 по 2018гг.

Для изучения отношения к вакцинации родителей детей с ВИЧ-инфекцией проведён опрос методом анкетирования 160 человек. Анкета включала 15 вопросов, часть которых характеризовала их отношения к вакцинации и предпочтительные источники информации о прививках. Опрос родителей проводили в КДО на приёме у врача инфекциониста путем самостоятельного заполнения анкеты респондентами на бумажном носителе.

Дополнительно в лаборатории ГАУЗ СО «ОЦ СПИД» методом иммуноферментного анализа проведено исследование поствакцинального иммунитета к инфекциям в рамках НКПП у детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте 3-4 года и 9-10 лет.

Проведенное исследование показало, что в 2018г. пораженность ВИЧ-инфекцией населения Свердловской области была в 2,6 раза выше, чем граждан Российской Федерации (1788,5<sup>0</sup>/<sub>0000</sub> против 664,8<sup>0</sup>/<sub>0000</sub>).

В 2018г. по уровню заболеваемости ВИЧ-инфекцией область переместилась на 5-е место относительно Кемеровской, Новосибирской и Иркутской областей и Пермского края. В Свердловской области начиная с 2015г. имело место снижения заболеваемости и в 2018г. ее уровень был в 1,2 раза ниже, чем в 2014 г. ( $p < 0,001$ ).

В 2018г. среди вновь выявленных инфицированных ВИЧ наблюдалось снижение доли возрастных групп от 15 до 29 лет, в результате наибольшую долю составили лица в возрасте 30-39 лет (40,7% у женщин, 48,2% у мужчин).

В динамике с 2001г. отмечается изменение структуры путей передачи вируса среди вновь выявленных пациентов. Доля гемоконтактного пути снизилась с 91,4% в 2001г. до 32,3% в 2018г., этот путь оставался более актуальным для мужчин (45,7% - 2018г.), тогда как среди женщин начиная с 2003г. преобладал половой путь, и в 2018г. он составил 84,5%. При возрастающей роли полового пути передачи особую значимость приобретает вовлечение в эпидемический процесс женщин и последующая реализация перинатальной передачи ВИЧ от матери к ребенку.

В 2018г. от числа первично диагностированных случаев ВИЧ-инфекции женщины репродуктивного возраста составляли 39,5%. Наряду с этим, снизилась выявляемость ВИЧ среди беременных с 42,7% в 2005г. до 27,9 в 2018г., в отличие от общероссийских показателей. Тем не менее, в 2018г. доля инфицированных ВИЧ среди беременных была 2,5% и превышала в 2,8 раза среднероссийский уровень (0,9%). Количество женщин с ВИЧ-инфекцией, у которых беременность завершилась рождением ребенка, увеличилось в 2,3 раза (с 30,5% в 2000г. до

68,8% в 2018г.). Ежегодно на территории субъекта рождается более 1000 детей, перинатально экспонированных ВИЧ.

Увеличение лиц, живущих с ВИЧ в Свердловской области и в целом в Российской Федерации, привело к росту сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез). Стоит отметить, что в 2018г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией среди всего населения Свердловской области была в 2,0 раза выше заболеваемости туберкулезом ( $144,0^{0}/_{0000}$  против  $72,2^{0}/_{0000}$ ). На протяжении всех анализируемых лет пораженность коинфекцией как на федеральном, так и на областном уровнях имела восходящий тренд и характеризовалась значительным их превышением по сравнению с таковой в Российской Федерации ( $88,3^{0}/_{0000}$  в Свердловской области против  $21,0^{0}/_{0000}$  в РФ).

Была установлена положительная заметная корреляционная связь между заболеваемостью ВИЧ-инфекцией и туберкулезом ( $r=0,6$ ;  $t=2,81$ ;  $p=0,01$ ;  $r^2=0,317$ ), а также между инцидентностью ВИЧ-инфекции и сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез) всего населения Свердловской области ( $r=0,6$ ;  $t=3,0$ ;  $p=0,009$ ;  $r^2=0,34$ ).

У детей же, наоборот, заболеваемость туберкулезом была в 1,7 раза выше заболеваемости ВИЧ-инфекцией (СМУ  $16,5 \pm 1,2^{0}/_{0000}$  против СМУ  $9,7 \pm 1,0^{0}/_{0000}$ ). Наиболее высокая инцидентность туберкулеза была отмечена у детей в возрасте до двух лет ( $13,5 \pm 1,1^{0}/_{000}$  против  $1,6 \pm 0,1^{0}/_{000}$ ). Заболеваемость детей, находившихся в бытовом контакте с больными активной формой туберкулеза, в 1,9 раза была выше заболеваемости взрослых, находившихся в аналогичных условиях.

Фактором риска туберкулеза у детей из перинатального контакта было проживание в очаге туберкулеза, где оба родителя были ВИЧ-инфицированными, (ОР 5,3; 95% ДИ [1,7-21,7]) и отсутствие прививки БЦЖ-М.

Установлено, что у детей, перинатально экспонированных ВИЧ, не вакцинированных против туберкулеза в родильном доме, риск инфицирования туберкулезом был в 1,9 раза выше (ОР 1,9; 95% ДИ [1,6-2,3]), по сравнению с таковым в контрольной группе.

При этом родители детей исследуемых групп в отличие от родителей детей контрольной группы, имели низкий уровень социальной ответственности, так как продолжали употреблять инъекционные наркотики и были носителями вирусов гемоконтактных гепатитов, что мы считаем благоприятными условиями для распространения туберкулеза ( $p = <0,001$ ).

В проведенном исследовании одним из независимых факторов заболевания туберкулезом у ВИЧ-инфицированных детей были поздняя постановка диагноза ВИЧ-инфекции и поздно начатая ВААРТ на фоне сформировавшейся тяжелой иммуносупрессии. При сравнительной оценке иммунных нарушений в момент постановки диагноза у детей с ВИЧ-инфекцией доля лиц с тяжелым иммунодефицитом в группе с сочетанной инфекцией была 2,2 раза выше и составляла 54,1% против 25,0% при моноинфекции. Было показано, что более раннее от момента постановки диагноза назначение ВААРТ снижает заболевание туберкулезом в 2,1 раза.

Разработана математическая модель определения риска заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией, которая позволяет при наличии двух и более факторов риска своевременно выявить угрожаемых по заболеванию туберкулезом детей и организовать их наблюдение у инфекциониста и фтизиатра.

При оценке своевременности и полноты вакцинации детей, перинатально экспонированных ВИЧ и ВИЧ-инфицированных, было установлено, что полнота охвата прививками ВИЧ-инфицированных составляла от 94,4% до 97,5%.

Наибольшие затруднения в части соблюдения календарных сроков прививок возникали у детей до 2х-летнего возраста, на долю которых приходилось наибольшее количество профилактируемых инфекций и число введений иммунобиологических лекарственных препаратов.

В период новорожденности наиболее низкие показатели охвата прививками в родильном доме были при вакцинации против туберкулёза. Причиной отсроченной вакцинации БЦЖ-М в группе детей, перинатально экспонированных ВИЧ, было отсутствие трехэтапной химиопрофилактики, тогда как у ВИЧ-инфицированных – неоднократно менявшаяся стратегия проведения прививок

БЦЖ-М и нормативная база. В результате около 60% детей, перинатально экспонированных ВИЧ, были привиты против туберкулёза только на втором полугодии жизни. Итоговые показатели полноты охвата прививками против туберкулёза в этой когорте составили 90,3%, хотя и отставали от аналогичных показателей в контрольной группе здоровых детей (98,0%).

При сравнительной оценке частоты формирования вакцинального рубца в группе детей, перинатально экспонированных ВИЧ, и контрольной, а также поствакцинальной аллергии по результатам пробы Манту достоверных различий установлено не было.

Более того у детей, получивших прививку БЦЖ-М в родильном доме, частота формирования вакцинального рубца и поствакцинальной аллергии была даже несколько выше по сравнению с привитыми в поликлинике (53,0% и 46,0%, против 43,0% и 36,0%).

Частота поствакцинальных осложнений у всех детей, в том числе ВИЧ-инфицированных, на введение вакцины БЦЖ, БЦЖ-М в период с 2009 по 2017гг. имела тенденцию к снижению со среднемноголетним темпом убыли 13,4%. Количество ПВО было в среднем в 5,1 раза ниже, чем случаев активного туберкулеза у детей. В структуре ПВО преобладали тубоститы (50%), в 40% случаев были зарегистрированы лимфадениты, у 10% развилась генерализованная БЦЖ-инфекция у детей с ВИЧ-инфекцией. Причинами возникновения ПВО у детей с ВИЧ-инфекцией стало иммунодефицитное состояние вследствие отсутствия трехэтапной химиопрофилактики передачи ВИЧ от матери ребенку из-за нахождения матери в серонегативном окне.

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

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, а также вакцинация против туберкулёза при отсутствии трехэтапной химиопрофилактики передачи ВИЧ от матери ребёнку.

При оценке приверженности прививками родителей было установлено, что 85% респондентов считали вакцинацию необходимой для профилактики инфекционных заболеваний, 11,3% затруднялись с ответом в связи с возможным риском вакцинальных реакций и отсутствием гарантированной защиты и 3,8% были против вакцинации, ссылаясь на собственное мнение. Наиболее авторитетным источником 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% респондентов, негативно относящихся к прививкам, источником информации также были медицинские работники.

ВААРТ является гарантом безопасности иммунизации ВИЧ-инфицированных детей, особенно в случаях применения живых вакцин, так как снижает риск формирования иммунодефицитного состояния. У детей с выраженным и тяжелым иммунодефицитным состоянием назначения ВААРТ приводит к восстановлению абсолютного и относительного количества CD4+лимфоцитов.

Частота формирования протективных титров антител у детей с ВИЧ-инфекцией и отрицательным ВИЧ-статусом в возрасте 3-4 лет не имела значимых отличий.

Доля детей, ответивших на введение живых ослабленных вакцин, в основной группе в возрасте 9-10 лет была в 1,7 раза ниже по сравнению с контрольной группой.

Из факторов, влияющих на уровни поствакцинального иммунитета при введении ЖКВ, были длительность ВААРТ, уровни CD4+ лимфоцитов и категория иммуносупрессии.

Таким образом, в проведенном исследовании 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 риска 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<sup>+</sup> лимфоцитов и категория иммуносупрессии в момент постановки диагноза ВИЧ-инфекции.



## 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 проживания 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 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 судить о готовности 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 СОКРАЩЕНИЙ

АКДС – адсорбированная коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина

Абс. – абсолютное количество

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

ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВГ – вирусы гемоконтактных гепатитов

ВГВ – вирус гепатита В

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

г. – год

г. – город

ДИ – доверительный интервал

Др. – другие

Докум. - документы

ИПВ – инактивированная полиомиелитная вакцина

ИФА - иммуноферментный анализ

ИЛП – иммунобиологические лекарственные препараты

ЖКВ – живая коревая вакцина

КДО – клинико-диагностическое отделение

ЛЖВ - люди, живущие с ВИЧ

Млн. – миллионы

Мм. – миллиметры

Мес. – месяц

МЕд/мл. – международная единица в миллилитре

МСМ - мужчины, имеющие секс с мужчинами

МГМУ – Московский государственный медицинский университет

МЗ – Министерство здравоохранения

НКПП – национальный календарь профилактических прививок

НИИ - научно-исследовательский институт

НЭВИЧ – дети, перинатально не экспонированные ВИЧ

ОР – относительный риск

ОЦ СПИД - Областной центр профилактики и борьбы со СПИД

ОШ – оценка шансов

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ПВО –поствакцинальное осложнение

ПИН - потребители инъекционных наркотиков

ППМР - профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку

Рис. - рисунок

РФ – Российская Федерация

СМУ – среднемноголетний уровень

СМИ – средства массовой информации

СПИД - синдром приобретенного иммунного дефицита

ТБ - туберкулез

Табл. - таблица

Тыс. – тысячи

ФГСН – форма федерального государственного статистического наблюдения

ФГБОУ ВО - федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования

ФБУЗ – федеральное бюджетное учреждение здравоохранения

ЭВИЧ – дети, перинатально экспонированные ВИЧ

ЮНЭЙДС - Объединённая программа Организации Объединённых Наций по ВИЧ/СПИД

АСРІ – Консультативный Комитет по иммунизации, США

IgG – иммуноглобулина класса G

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Аксенова В.А. Очаг туберкулезной инфекции и его значение в развитии туберкулеза у детей / В.А. Аксенова, Н.И. Клевно, С.М. Кавтарашвили // Туберкулез и болезни легких. – 2015. - №1. – С. 19-24.
2. Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией в рамках реализации программы «Десятилетие детства в России»: материалы международной научно-практической конференции (Санкт-Петербург, 14-15 мая 2018) / отв. ред. М.Ю. Гаврилова. - Санкт-Петербург: «Человек и его здоровье», 2018. – 260 с.
3. Актуальные проблемы туберкулеза у подростков из очагов туберкулезной инфекции / Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова, Ф.А. Полуэктова [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2018. – Том 96. - №6. – С.17–20.
4. Анализ медико-социальных факторов, влияющих на формирование и течение коинфекции ВИЧ, туберкулеза и вирусного гепатита / О.В. Азовцева, А.М. Пантелеев, А.В. Карпов [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Том 9. - № 5-6. – С. 787-799.
5. Анализ эффективности мероприятий по раннему выявлению и лечению туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией на региональном уровне / Гайдаров Г.М., Апханова Н.С., Гашенко А.В. [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2018. - № 8. (163). – С.33-36.
6. Бондарь С.Н. Состояние здоровья детей, рожденных от ВИЧ инфицированных матерей / С.Н. Бондарь, А.А. Ключарева // Весці нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. – 2013. – №2. – С. 70 – 74.
7. Брико Н. И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики \ Н.И. Брико // Лечащий врач. – 2012. – №10. С. 57.
8. Вакцинация против кори детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями (клинико-иммунологические аспекты) / Н.Ф. Снегова, М.П. Костинов, Д.В. Пахомов [и др.] // Инфекция и иммунитет. – 2019. – Том 9. - № 2. – С. 325 – 336.



9. Вакцинопрофилактика туберкулеза: значение и проблемы / В.А. Аксенова, Леви Д.Т., Е.В. Фомина [и др.] // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2009. – №1. – С.10 – 16. 241 17.
10. Вакцины и вакцинация: Национальное руководство. Под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 640 с.
11. ВИЧ-инфекция и туберкулез у детей – новая реальность / Е.А. Бородулина, О.В. Борисова, Е.П. Еременко [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2018. - Том 1. - №52. – С. 13–18.
12. ВИЧ-инфекция и туберкулез у детей / С.М. Лепшина, Т.В. Кириллова, Н.В. Обухова [и др.] // Здоровье ребенка. – 2010. – № 2 (23). – С. 28 – 31.
13. ВИЧ-инфекция у детей: клинические рекомендации. – 2017. - №459. - Электр. ресурс. – Национальная ассоциации специалистов по профилактике, диагностике и лечению ВИЧ-инфекции. - Режим доступа: <http://rushiv.ru/category/docs/national-recs/> – 27.02.2021.
14. ВИЧ-инфекция у детей как фактор риска туберкулеза / Е.П. Еременко, Е.А. Бородулина, Е.А. Амосова // Туберкулез и болезни легких. - 2017. – Том 95. - №1. – С.18–21.
15. ВИЧ-инфекция: информационный бюллетень №44 / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова [и др.], Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. – Москва: [б. и.], 2019. – 56с.
16. Влияние клиничко-социальных факторов ВИЧ-инфицированных женщин на риск перинатальной передачи ВИЧ / И.Б. Латышева, К.Н. Додонов, Е.Е. Воронин // РМЖ. Мать и дитя. – 2014. - № 14. – С. 1034-1038.
17. Воронин Е.Е. ВИЧ-инфекция в Российской Федерации / Е.Е. Воронин, И.Б. Латышева // Уральский медицинский журнал. – 2016. - №9 (142). – С. 6-8.
18. Дмитриева М.В. Комплексная оценка соматического здоровья и психофизического развития детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции, воспитывающихся в закрытых учреждениях / М.В. Дмитриева // Аспирантский вестник Приволжья. – 2014. – №5–6. – С.

19. Еременко Е.П. Предикторы локальных форм туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией / Е.П. Еременко, В.Е. Бородулин, О.В. Борисова // Наука и инновации в медицине. – 2019. Т.4. - №2. –С. 62-65.
20. Загдын З.М. Организационные и клинико-эпидемиологические подходы к проведению антиретровирусной терапии и химиопрофилактике туберкулеза и заболеваемость туберкулезом среди людей, живущих с ВИЧ / З.М. Загдын // Менеджмент в здравоохранении. – 2019. - № 5. – С. 23-29.
21. Зимина, В.Н. Первичная лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза у больных туберкулезом органов дыхания на поздних стадиях ВИЧ-инфекции / В.Н. Зимина // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – № 4. – С. 153 – 154.
22. Иммунизация ВИЧ-серопозитивных детей (ретроспективное исследование) / Н.Ф. Снегова, Д.В. Пахомов, Т.Н. Никитина [и др.] // Детские инфекции. – 2004. – №2. – С. 30-34.
23. Клевно Н.И. Оценка эффективности противотуберкулезной вакцинации у детей, родившихся у женщин с ВИЧ-инфекцией / Н.И. Клевно, Т.А. Севостьянова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2016. – Том 61. - №5. – С. 93-96.
24. Клевно Н.И. Туберкулёзная вакцина БЦЖ: иммунологическая и клиническая эффективность у детей, рождённых от женщин с ВИЧ-инфекцией / Н.И. Клевно, В.А. Аксенова // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2018. – Т. 18. - № 2. – С. 114-120.
25. Клевно Н.И. ВИЧ-инфекция и туберкулез у детей / Н.И. Клевно, В.А. Аксенова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – т. 88. – № 4. – С. 192.
26. Клевно Н.И. Проблемы сочетания ВИЧ и туберкулезной инфекции у детей (эпидемиология, вакцинопрофилактика, диагностика и превентивное лечение) / Н.И. Клевно, В.А. Аксенова // Пробл. туберкулеза и болезней легких. – 2008. – №11. – С.30-34.
27. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у ВИЧ инфицированных детей Свердловской области / С.Н. Скорняков, Ю.П.

- Чугаев, Н.Г. Камаева [и др.] // Уральский мед. журн. – 2013. - № 2 (107). – С. 116 – 120.
28. Кольцова О.В. Повышение приверженности к ВААРТ у ВИЧ инфицированных женщин и детей с учетом социальных и психологических факторов. Новые подходы / О.В. Кольцова, П.В. Сафонова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. – №1. – С. 69–76.
29. Левчук С.В. ВИЧ-инфицированные дети: социально педагогическая характеристика / С.В. Левчук // Социально-экономические явления и процессы. – 2012. – №12. – С. 456–460.
30. Медико-социальная характеристика больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, на этапе оказания специализированной стационарной помощи / А.И. Щелканова, М.В. Сеницын, Н.И. Чистякова [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучения. – 2019. – Том 8. - №1. – С. 40-46.
31. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации: утв. Министерством здравоохранения Российской Федерации 12.04.2019 - Электр. ресурс. - Консультант Плюс. - Режим доступа: <http://www.consultant.ru>. – 27.02.2021.
32. Михайлова С.В. Влияние социальных факторов риска на инфицирование МБТ у детей из семейных очагов туберкулеза / С.В. Михайлова, В.Н. Кривожиж // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – № 7. – С. 89 - 91.
33. Мордык А.В. Влияние иммунного статуса, стадии и терапии ВИЧ-инфекции на исход стационарного лечения у пациентов с сочетанной патологией туберкулез/ВИЧ-инфекция / А.В. Мордык, С.В. Ситникова, Л.В. Пузырева // Инфекция и иммунитет. – 2016. – Т.6. - №1. –С. 81-86.
34. Н.Ф. Снегова Безопасность и иммуногенность АКДС и инактивированной полиомиелитной вакцин у ВИЧ-серопозитивных детей первого года // Детские инфекции. – 2005. -№4. – С.51-55.

35. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу в России / О. Б. Нечаева. - 2018 - Электр. ресурс. – Сайт Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения. - Режим доступа: [http:// mednet.ru](http://mednet.ru). - 21.03.2021.
36. Нечаева О. Б. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в России / О. Б. Нечаева. - 2016 - Электр. ресурс. – Сайт Центрального НИИ организации и информатизации здравоохранения. - Режим доступа: [http:// mednet.ru](http://mednet.ru). - 14.02.2018.
37. Никифорова, Ю.А. Социальные факторы риска заболевания туберкулезом у больных ВИЧ-инфекцией / Ю.А. Никифорова // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – №5. – С. 74.
38. О мерах по противодействию распространения эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации: письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 4 июля 2013 г. № 01/7570-13-32. - Электр. ресурс. – Консультант Плюс. - Режим доступа: <http://www.consultant.ru>. – 10.12.2020.
39. О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям: приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21.03.2014 №125-н // Режим доступа: <http://base.garant.ru/70647158/> , свободный.
40. Особенности течения беременности, перинатальные исходы и результаты лечения туберкулеза в послеродовом периоде у коинфицированных (ВИЧ и ТБ) женщин / А.В. Нестеренко, В.Н. Зимина, Н.В. Козырина [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. - Том 8. - № 2. – С. 33-38.
41. Особенности эпидемиологии ВИЧ-инфекции в современных условиях (на примере Самарской области) / О.В. Борисова, О.В. Агафонова, Е.П. Еременко [и др.] // Наука и инновации в медицине. - 2017. – Том 2. - № 2. – С. 10–14.

42. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы / Н.И. Брико, Ю.В. Лобзин, А.А. Баранов [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Том 11. - №4. – С. 8-15.
43. Перинатальная профилактика ВИЧ-инфекции в регионах Российской Федерации / И.Б. Латышева, К.Н. Додонов, Е.Е. Воронин // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2012. - Том 4. - № 3. – С. 71-77.
44. Плавинский С. Л. Вакцинация ВИЧ-инфицированных лиц: научное издание / С.Л. Плавинский. – Москва : Акварель, 2010. – 56 с.
45. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция и туберкулез в России: «оба хуже» / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова // Туберкулез и болезни легких. - 2014. - №6. – С. 3-8.
46. Покровский В. В. Инфекция, вызываемая вирусом иммунодефицита человека, в России / В. В. Покровский // Терапевтический архив. - 2016. - № 11. – С. 4-11.
47. Поствакцинальный иммунитет к дифтерии, столбняку, полиомиелиту у детей, рождённых ВИЧ-инфицированными матерями / Н.Ф. Снегова, Д.В. Пахомов, М.П. Костинов [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2019. - № 2. – С. 54-63.
48. Применение антиретровирусных препаратов в комплексе мер, направленных на профилактику передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку: клинический протокол / Л.Ю. Афолина, Е.Е. Воронин, Ю. А. Фомин [и др.] // Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы. - 2013. - № 3. - С. 1–16.
49. Проблема вакцинации детей, рожденных о ВИЧ-инфицированных матерей / М.П. Костинов, Д.В. Пахомов, Н.Ф. Снегова [и др.] // Детские инфекции. – 2005. – №2. – С. 31-33.
50. Профилактика перинатальной передачи ВИЧ в Приволжском федеральном округе / Н.Н. Зайцева, Е.Е. Кузоватова, Н.Н. Носов [и др.] // Мед. альманах. – 2012. – №3 (22). – С. 78 – 81.

51. Пышкина Т.В. Факторы риска во время беременности и в родах у женщин с ВИЧ-инфекцией / Т.В. Пышкина, Д.А. Новичков, М.А. Турищева [и др.] // Бюлл. Медицинских интернет конференций. – 2013. – №2. – С. 68.
52. Распространенность и исходы случаев сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территории Сибирского Федерального округа за период с 2010 по 2014 год / Е.С.Довгополук, Л.И.Левахина, Л.В.Пузырёва [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2016. – Т.8. - №1. – С. 89-93.
53. Результаты иммунизации ВИЧ-инфицированных детей против кори и дифтерии / С.М. Харит, Л.М. Лянко, О.В. Голева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2006. – Том 5. - № 2. – С.12-16.
54. Садовникова В.Н. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции среди женщин и детей в Российской Федерации/ В.Н. Садовникова // Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. – 2009. – №8. – С. 2 – 6. 145.
55. Садовникова В.Н. Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции у беременных женщин и рожденных ими детей / В.Н. Садовникова // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2010. – №1. – С. 8–13. 146.
56. Самарина А. В. Стратегия ограничения распространения ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста и риска перинатального заражения: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01, 14.01.09 / Самарина Анна Валентиновна; [Место защиты: Науч.-исслед. ин-т акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН]. - Санкт-Петербург, 2014. - 39 с.
57. Смертность от туберкулеза и ВИЧ-инфекции в России / Э.Б. Цыбикова, И.М. Сон, А.В. Владимиров // Туберкулез и болезни легких. – 2020. – Том 98. - №6. – С. 15-21.
58. Совершенствование региональной системы противодействия распространению ВИЧ-инфекции / А. С. Подымова., Н. В. Ножкина, О. Б. Нечаева. — Екатеринбург: «ИИЦ «Знак качества», 2019. — 336 с.
59. Современные практики вакцинации детей из групп перинатального риска и необходимая предосторожность / О.А. Кузнецова, А.А. Голубкова, Н.В.

- Башмакова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2020. – Том 19. - № 5. – С. 98-103.
60. Стратегия национальной безопасности Российской Федерации: утв. Указом Президента Российской Федерации от 31 декабря 2015 г. № 683. - Электр. ресурс. - Консультант Плюс. - Режим доступа: <http://www.consultant.ru>. – 27.02.2021.
61. Туберкулез у детей раннего возраста / М.Э. Лозовская, Л.В. Ключкова, Е.Б. Васильева [и др.] // Педиатр. - 2017. – Том 8. - № 51. – С.194– 195.
62. Туберкулез у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией на территории Приморского края / А.А.Яковлев, М.С.Корнилов, С.Н. Бениова [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. – 2018. – Т.10. - №1. – С. 69-77.
63. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России: статистика и взаимосвязи / Э.Б. Цыбикова, В.В. Пунга, Л.И. Русакова // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Том 96. - №12. – С. 9-17.
64. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в странах мира и Российской Федерации // И.А. Васильева, Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2017. – Том 95. - №9. – С. 8-18.
65. Туберкулезная инфекция у детей в современных условиях / Е.А. Бородулина, Г.В. Санталова, Б.Е. Бородулин [и др.] // Врач. - 2016. - №8. – С. 2–5.
66. Тюков Ю. А. Динамика и социально-эпидемиологические особенности распространения ВИЧ-инфекции в Челябинской области / Ю. А. Тюков, Л. Н. Семченко // Уральский медицинский журнал. – 2016. - № 9 (142). – С. 45-47. 233.
67. Факторы риска, способствующие формированию сочетанных форм туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Приморском крае / М.С. Корнилов, А.А. Яковлев, Е.С. Поздеева [и др.] // Pacific Medical Journal. – 2018. - № 3. – С. 87-91.

68. Фельдблюм И.В. Современные проблемы вакцинопрофилактики (научный обзор) / И.В. Фельдблюм // Профилактическая и клиническая медицина. – 2017. - №2 (63). - С. 20 – 25.
69. Флориан М.М. Подходы к лечению побочных проявлений при БЦЖ вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей и у детей без ВИЧ инфекции / М. Маркс Флориан, Клаус Магдрорф // Медицинский альянс. – 2013. - №1. – С. 56-64.
70. Цыбикова Э. Б. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в России: статистика и взаимосвязи / Э. Б. Цыбикова, В.В. Пунга, Л.И. Русакова // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – Т. 96. - № 12. – С. 9-17.
71. Чернова Т.М. Особенности вакцинопрофилактики детей с ВИЧ-инфекцией / Т.М. Чернова, В.Н. Тимченко // Педиатр. – 2013. – Том 4. - № 1. – С. 128-133.
72. Шугаева С.Н. Критерии интеграции эпидемических процессов ВИЧ-инфекции и туберкулеза / С.Н. Шугаева, Е.Д. Савилов // Туберкулез и болезни легких. – 2019. – Том 97. - № 5. – С. 43-48.
73. Шугаева С.Н. Опыт ранней щадящей иммунизации вакциной БЦЖ-М детей с перинатальным контактом по ВИЧ / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова // Детские инфекции. – 2014. - № 2. – С.34 – 36.
74. Шугаева С.Н. Эпидемиологические проявления туберкулеза у перинатально ВИЧ экспонированных и больных ВИЧ-инфекцией детей: факторы риска и оптимизация профилактических мероприятий: дис. ... д-ра мед. наук: 14.02.02., 14.01.06 / Шугаева Светлана Николаевна; Центр. науч.-исслед. ин-т эпидемиологии РФ. – Москва, 2017. С.-276.
75. Эйсмонт, Н.В. Заболеваемость и особенности клинического течения туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией в Свердловской области / Н.В. Эйсмонт, Г.Г. Попкова, А.С. Подымова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – №6. – С. 35–41.
76. Эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией: методические указания МУ 3.1.3342-16: утв. Руководителем Федеральной службы по надзору в



- сфере защиты прав потребителей и благополучия человека – Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации А. Ю. Поповой 26 февраля 2016 г. / В. В. Покровский, Н. Н. Ладная, О. Г. Юрин [и др]. // Сборник нормативных и методических документов по ВИЧ-инфекции. – Москва. - 2016. – С. 213-264.
77. Эпидемиология и мониторинг осложнений после иммунизации БЦЖ/БЦЖ-М в Российской Федерации / Т.А. Севостьянова, В.А. Аксенова, С.А. Стерликов // Медицинский альманах. – 2019. - № 3-4 (60). – С. 56-60.
78. Эпидемиология туберкулеза у детей / В.А. Аксенова, С.А. Стерликов, Е.М. Белиловский [и др.] // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2019. - №1. – С. 8-43.
79. Эффективность прививок БЦЖ у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей / О.Б. Нечаева, Е.И. Скачкова, А.С. Подымова [и др.] // Эл. науч. журн. Социальные аспекты здоровья населения. – 2011. № 17. Режим доступа [<http://vestnik.mednet.ru/>].
80. Ястребова Е.Б. Дети, рожденные с ВИЧ: проблемы развития и возможности для здоровой жизни / Е.Б. Ястребова, Л.В. Гутова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2016. – Том 8. - № 4. С.94-94.
81. A case-control study of BCG and childhood tuberculosis in Cali, Colombia / С. Shapiro, N. Cook, D. Evans [et al.] // International Journal of Epidemiology - 1985. - Vol. 14. № 3. P. 441-446.
82. A guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities / A. Kanchar, H. Getahun P. Glaziou [et al.] // Geneva. – 2015. – P.52.
83. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus / C.C. Whalen, J.L. Johnson, A. Okwera [et al.] // N. Engl. J Med. – 1997. – Vol. 337 - № 12. – P. 801–808.
84. Abrams EJ 90-90-90 – charting a steady course to end the pediatric HIV epidemic / EJ. Abrams, S. Strasser // J. Int. AIDS Soc. – 2015. - №19. – P. 46-48.

85. An investigation of vaccination in children with human immunodeficiency virus infection / HU Yi-Yun, XIONG Ran, TANG Hou-Lin [et al.] // *Chin J Contemp Pediatr.* – 2019. - V. 21. № 3. – P. 199-202.
86. Antibody response to hepatitis B re-vaccination in HIV-infected children with immune recovery on highly active antiretroviral therapy / M Lao-araya, T. Puthanakit, L. Aurpibul [et al.] // *Vaccine.* – 2007. - №25. - P. 5324-5329.
87. Antibody response to influenza, tetanus and pneumococcal vaccines in HIV-seropositive individuals in relation to the number of CD4+ lymphocytes / FP. Kroon, JT. van Dissel, JC. de Jong [et. al.] // *AIDS.* – 1994. - № 8. – P. 469-476.
88. Arghir, O.C. The impact of active tuberculosis disease on survival of human immunodeficiency virus-infected individuals / O.C. Arghir, C. Ciobotaru, S. Rugina // *Chest.* – 2009. – Vol. 136. – № 4. – P. 71 – 72.
89. Baccille Calmette-Guerin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review / P. Azzopardi, C.M. Bennett, S.M. Graham [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2009. - № 13(11). – P. 1331-1344.
90. Class-specific antibody response to pneumococcal capsular polysaccharides in men infected with human immunodeficiency virus type 1 / EN. Janoff, JM. Jr. Douglas, M. Gabriel [et. al.] // *J. Infect Dis.* – 1998. - № 158. - P. 983-990.
91. D. Smith An analysis of some hypotheses related to the Chingelput Bacille Calmette - Guerin trial / D. Smith E. Wiegshauss, and V. Balasubramanian //, *Clinical Infectious Diseases* – 2000.-Vol. 31. - №3. – P. 77- 80;
92. Delayed early antiretroviral treatment is associated with an HIV-specific long-term cellular response in HIV-1 vertically infected infants / P. Palma, ML. Romiti, C. Cancrini [et. al.] // *Vaccine.* – 2008. - Vol. 13. – № 26. – P. 5196 – 5201.
93. Early antiretroviral treatment reduces risk of bacille Calmette- Guerin immune reconstitution adenitis/ H. Rabie, A. Violari, T. Duong [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2011. - № 15(9). – P. 1194-1200.

94. Effect of isoniazid prophylaxis on mortality and incidence of tuberculosis in children with HIV: randomised controlled trial / H. J. Zar, M. F. Cotton, S. Strauss [et al.] // *BMJ*. – 2007. – №14. – P. 136 – 142.
95. Effectiveness of antiretroviral therapy among HIV infected children in sub-Saharan Africa / CG. Sutcliffe, JH. van Dijk, C. Bolton [et. al.] // *Lancet Infect Dis*. – 2008. - № 8. - P. 477-489.
96. Effectiveness of the First Dose of BCG against Tuberculosis among HIV-Infected, Predominantly Immunodeficient Children / Joaquim C. V. D. Van-Dunem, Laura C. Rodrigues, Luiz Claudio Arraes Alencar [et al.] // *Hindawi Publishing Corporation BioMed Research International* // Article ID. 2015.-№ 275029. – P. 1-10.
97. Fernandes S. J. Effects of vertical HIV infection on the persistence of anti-HBs after a schedule of three doses of recombinant hepatitis B vaccine / S. J. Fernandes, N. Shlessarenko and F. J. Souto // *Vaccine*. – 2008. - № 26. - P. 1032-1037.
98. French Perinatal Study Group. Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1 / A. Faye, J Le. Chenadec, C. Dollfus [et al.] // *Clin Infect Dis*. – 2004. - №39. - P. 1692– 1698.
99. Fry S.H.-L Tuberculosis and HIV—An Update on the “Cursed Duet” in Children / S.H.-L Fry, S.L. Barnabas and M.F. Cotton // *Frontiers in Pediatrics* – 2019. - №7. – P. 1-12.
100. G. V. Baily Tuberculosis prevention Trial, Madras / G. V. Baily // *Indian Journal of Medical Research* – 1980. - Vol. 72. P. 1-74.
101. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / A. T. Kroger, W. L. Atkinson, E. K. Marcuse [et al.] // *MMWR Recomm Rep*. – 2006. - № 55. – P 1-48.
102. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

103. Guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities: 2015 revision, WHO/HIV/2015.1.
104. Gwee, A. Question 1: what are the options for treating latent TB infection in children? / A. Gwee, B. Coghlan, N. Curtis // *Arch Dis Child*. – 2013. – № 98(6). – P. 468–474.
105. HAART and risk of tuberculosis in HIV-infected South African children: a multi-site retrospective cohort. / N.A. Martinson, H. 267 Moultrie, R. van Niekerk [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2009. – Vol. 13. – P. 862–867.
106. Humoral recall responses in HIV infection. Levels, specificity, and affinity of antigen-specific IgG / EN. Janoff, WD. Hardy, PD. Smith [et. al.] // *J. Immunol*. – 1991. - № 147. - P. 2130-2135.
107. Immune reconstitution and vaccination outcome in HIV-1 infected children: Present knowledge and future directions / A Cagigi, N. Cotugno, C. Giaquinto [et al.] // *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. – 2012. - Vol. 8. - № 12. – P. 1784–1794.
108. Immune responses to measles and tetanus vaccines among Kenyan human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected children pre- and post-highly active antiretroviral therapy and revaccination / C. Farquhar, D. Wamalwa, S. Selig [et. al.] // *Pediatr Infect Dis J*. – 2009. – № 28. - P.295-299.
109. Immunogenicity of BCG in HIV-exposed and non-exposed infants following routine birth or delayed vaccination / A. C. Hesseling, H. B. Jaspan, G. F. Black [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2015. - № 16 (4). – P. 454-462.
110. Immunogenicity of standard-titer measles vaccine in HIV-1-infected and uninfected Zambian children: an observational study / W.J. Moss, S. Scott, N. Mugala [et al.] // *J. Infect. Dis*. - 2007. - Vol.196 - №3. – P. 347- 355.
111. Impact of expanded antiretroviral use on incidence and prevalence of tuberculosis in children with HIV in Kenya / LL Abuogi, C. Mwachari, HH. Leslie [et al.] // *Int. J Tuberc. Lung Dis*. – 2013. – № 14. – P. 1291– 1297.
112. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children

- with tuberculosis / IB Palme, B. Gudetta, J. Bruchfeld [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 2002. – № 21. – P. 1053– 1061.
113. International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group P1024 and P1061s Protocol Teams. Immunogenicity and immunologic memory after hepatitis B virus booster vaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy / MJ. Abzug, M. Warshaw, HM. Rosenblatt [et al.] // *J Infect Dis.* – 2009. - № 200. - P. 935-946.
114. Kinetics of the T-cell receptor CD4 and CD8 V beta repertoire in HIV-1 vertically infected infants early treated with HAART / ML Romiti, C. Cancrini, G. Castelli-Gattinara [et. al.] // *AIDS.* – 2001. - № 15. – P. 2075-2084.
115. Lamb GS Tuberculosis in infants and children / GS Lamb, JR. Starke // *Microbiol Spectrum.* – 2017. - Vol. 5. - № 9. - P. 1-27.
116. Latent TB Infection Treatment Acceptance and Completion in the United States and Canada / C.R. Horsburgh, S. Goldberg, J. Bethel [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 137. – № 2. – P. 401 – 409.
117. Lesinski GB. Vaccines against polysaccharide antigens / GB. Lesinski, MA. Westerink // *Curr Drug Targets Infect Disord.* – 2001. - №1. - P. 325-334.
118. Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: the TB/HIV in Rio (THRio) study / J. E. Golub, S. Cohn, V.Saraceni [et al.] // *Clin Infect Dis.* – 2014. Режим доступа [<http://cid.oxfordjournals.org/content/early/2014/11/12/cid.ciu849.short?rss=1>].
119. Major differences in organization and availability of health care and medicines for HIV/TB coinfecting patients across Europe / M. Mansfeld, O. Kirk, J. Lundgren [et al.] // *HIV Medicine.* – 2015. - Vol. 6. - № 9. - P. 544-552.
120. Marais B. J. Child health and tuberculosis / B. J. Marais, H. Simon Schaaf, Stephen M. Graham // *Lancet Respir. Med.* – 2014. Режим доступа [[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70009-8](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70009-8)].

121. Maternal HIV infection is an important health determinant in non-HIV-infected infants / M. Ruperez, R. Gonzalez, S. Maculuve [et al.] // AIDS. - 2017 - Vol. 31. - № 11. - P. 1545-1553.
122. Measles antibody in vaccinated human immunodeficiency virus type 1-infected children / SM. Arpadi, LE. Markowitz LE, AL. Baughman [et. al.] // Pediatrics. – 1996. - № 97. - P. 653-657.
123. Moss W. J. Vaccination of human immunodeficiency virus-infected persons / W.J. Moss, C.G. Sutcliffe, N.A. Halsey // Vaccines. - 6th Ed. - 2013. – P. 1257-1269.
124. Normalization of B cell counts and subpopulations after antiretroviral therapy in chronic HIV disease / S. Moir, A. Malaspina, J. Ho [et al.] // J Infect Dis. – 2008. - № 197. - P. 572 – 579.
125. Obaro SK. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children / SK. Obaro, D. Pugatch, K. Luzuriaga // Lancet Infect Dis. – 2004. - № 4. - P. 510-518.
126. P. G. Smith Retrospective assessment of the effectiveness of BCG vaccination against tuberculosis using the case-control method / P. G. Smith // Tubercle – 1982. - Vol. 63. - №1. – P. 23-35;
127. Pertussis booster vaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy / M. J. Abzug, L. Y. Song, T. Fenton [et al.] // Pediatrics. – 2007. - №120. - P. 1190- 1202.
128. Primary Isoniazid Prophylaxis against Tuberculosis in HIV-Exposed Children / S. A. Madhi, S. Nachman, A. Violari [et al.] // N Engl J Med . – 2011. – №365(1). – P. 21–31.
129. Pyrazinamide and rifampin vs isoniazid for the treatment of latent tuberculosis: improved completion rates but more hepatotoxicity / L. McNeill, M. Allen, C. Estrada [et al.] // Chest. – 2003. – № 123. – P. 102–106.
130. Response to measles, mumps, and rubella revaccination in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy / L.

- Aurpibul, T. Puthanakit, T. Sirisanthana [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* - 2007. - Vol. 45. - №1. – P. 637-642.
131. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV-negative people at risk of active TB / S.K. Sharma, A. Sharma , T. Kadiravan [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. Режим доступа [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23828580>].
132. Risk factors for hepatotoxicity associated with rifampin and pyrazinamide for the treatment of latent tuberculosis infection: experience from three public health tuberculosis clinics / A.M. Lee, J.Z. Mennone, R.C. Jones [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2002. – № 6. – P. 995–1000.
133. Risk factors for mortality in Malawian children with human immunodeficiency virus and tuberculosis co-infection / W.C. Buck, D. Olson, M.M. Kabue [et al.] // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2013. – Vol. 17. – P. 1389–1995.
134. Rose, D.N. Short-course prophylaxis against tuberculosis in HIV infected persons / D.N. Rose // *Ann Intern Med.* – 1998. – Vol. 129. – P. 779 - 786.
135. Rubella immunization in human immunodeficiency virus type 1-infected children: cause for concern in vaccination strategies / M. Lima, R.C. De Menezes Succi, A.M. Nunes Dos Santos [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 2004. - Vol. 23. - №7. –P. 604-607.
136. Safety and Immunogenicity of Measles Vaccination in HIV-Infected and HIV-Exposed Uninfected Children: A Systematic Review and Meta-Analysis / Eleonora A.M.L. Mutsaerts, Marta C. Nunes, Martijn N, [et al.] // *EClinicalMedicine.* – 2018. - №1. – P. 28-42.
137. Sensitivity to tuberculin in Swedish schoolboys vaccinated with BCG at birth / R. Beskow, M. Bleiker, G. Dahlstrom [et al.] // *Bulletin of the International Union against Tuberculosis* – 1980. - Vol. 55. - № 3-4. P.101-106.
138. Serological response to hepatitis B virus vaccine in HIV-infected children in Tanzania / F. Pippi, L. Bracciale, L. Stolzuoli [et al.] // *HIV Med.* – 2008. - Vol. 9. - № 7. - P. 519-525.

139. Seroprevalence and vaccination coverage of vaccine-preventable diseases in perinatally HIV-1-infected patients / L. Sticchi, B. Bruzzone, P. Caligiuri [et al.] // *Human Vaccines and Immunotherapeutics*. – 2015. - Vol. 11. - № 1. – P. 263–269.
140. Seroprevalence of measles vaccine antibody response in vertically HIV-infected children, in Morocco / Houda Haban, Soumia Benchekroun , Mina Sadeq [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2018. – № 680. - P. 1- 6.
141. The impact of HIV and antiretroviral therapy on TB risk in children: a systematic review and meta-analysis / P. J. Dodd, A. J. Prendergast, C. Beecroft [et al.] // *Thorax* 2017. - № 72. – P. 559–575.
142. Timing of HAART defines the integrity of memory B cells and the longevity of humoral responses in HIV-1 vertically-infected children / S. Pensiero, A. Cagigi, P. Palma [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 2009. - Vol. 106. – № 19. - P. 7939 – 7944.
143. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons / C. Akolo, I. Adetifa, S. Shepperd [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2010. - № 20;(1). – Part CD000171. Режим доступа [<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20091503>].
144. Tuberculosis and HIV co-infection in Congolese children: risk factors of death / Olivier Mukuku, Augustin Mulangu Mutombo, Christian Ngama Kakisingi [et al.] // *Pan African Medical Journal*. – 2019. - Vol. 33. - № 326. - P. 1-9.
145. UNAIDS. Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2019. Geneva. UNAIDS 2019. Материал размещен на сайте <https://www.unaids.org/ru/resources/fact-sheet>.
146. Understanding and using tuberculosis data / World Health Organization. – Luxembourg, 2014. – 205 p.
147. WHO. WEEKLY EPIDEMIOLOGICAL RECORD, NO 8, 23 FEBRUARY 2018. BCG vaccines: WHO position paper – February 2018.



148. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2019 [Электронный ресурс] / Geneva: World Health Organization. - 2019. - 283 p. URL: [https://www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) (12.03.2021).
149. Yield of tuberculosis contact investigation in a low-incidence country / A. Borraiccino, E. Migliore, P. Piccioni [et al.] // J Infect. 2014. - № 68 (5). – P. 448–454.

**Анкета для оценки отношения к вакцинации родителей**

*Уважаемые родители! Просим Вас ответить на несколько вопросов, правильные ответы обведите кружком пожалуйста*

**1. Укажите кем Вы приходитеесь ребенку:**

- 1) родителем
- 2) опекуном

**2. Укажите Ваш возраст**

- 1) до 20 лет
- 2) 20-29 лет
- 3) 30-39 лет
- 4) 40-49 лет
- 5) более 50 лет

**3. Укажите Ваш пол**

- 1) мужской
- 2) женский

**4. Какое у Вас образование?**

- 1) среднее (школа)
- 2) среднее специальное (колледж, техникум)
- 3) высшее (ВУЗ)

**5. Сколько у Вас детей?**

- 1) 1
- 2) 2
- 3) 3 и более

**6. Как Вы считаете, нужны ли прививки?**

- 1) да
- 2) нет
- 3) сложно ответить однозначно

**7. Прививки против каких инфекций для Вас наиболее значимые?**

- 1) гепатита
- 2) туберкулеза (БЦЖ)
- 3) дифтерии, коклюша, столбняка (АКДС)
- 4) полиомиелита
- 5) гемофильной инфекции
- 6) кори, краснухи, паротита
- 7) пневмонии
- 8) ветряной оспы
- 9) рака шейки матки
- 10) клещевого энцефалита
- 11) ротавирусной инфекции
- 12) гриппа
- 13) не думал об этом

**8. Если Вы считаете, что прививки не нужны или затрудняетесь с ответом, то по какой причине?**

- 1) прививки небезопасны
- 2) после них могут быть осложнения
- 3) привитые также болеют
- 4) вакцины, которыми прививают, некачественные

- 5) в моей семье никто не прививался
- 6) у меня есть личный отрицательный опыт прививок
- 7) у меня нет большого опыта, чтобы судить о пользе или вреде прививок
- 8) иной вариант ответа \_\_\_\_\_

**9. Прививали ли Вас в детстве против каких-либо инфекций?**

- 1) да
- 2) нет
- 3) не знаю

**10. Прививались ли Вы, будучи взрослым, против каких-либо инфекций?**

- 1) да
- 2) нет
- 3) частично

**11. Прививаете ли Вы своих детей?**

- 1) да
- 2) нет
- 3) против некоторых инфекций

**12. Как Вы считаете, защитит ли прививка Вашего ребенка от того заболевания, против которого сделали прививку?**

- 1) да
- 2) нет
- 3) затрудняюсь ответить

**13. Возникали ли у Вашего ребенка реакции после постановки прививок:**

- 1) да
- 2) нет
- 3) затрудняюсь ответить

**14. Какие реакции возникали после постановки прививок:**

- 1) покраснение и отек в месте проведения прививки
- 2) повышение температуры тела до 38С<sup>0</sup>
- 3) аллергические (высыпание, отдышка)
- 4) общее недомогание
- 5) иные варианты, укажите какие \_\_\_\_\_

14. Распределите по местам (от 1-го до 6-го) - из каких источников Вы чаще получаете информацию о прививках (1 – часто, 6- редко)

	от медицинских работников
	от родственников
	от родителей других детей, знакомых
	телевидение, радио
	интернет
	печатная продукция (газеты, журналы, брошюры)
	Ваш вариант _____

**15. Укажите наиболее авторитетный источник (или источники), которым Вы больше всего доверяете при решении вопросов о прививках**

\_\_\_\_\_

*Благодарим Вас за участие в опросе! Желаем здоровья Вам и Вашим детям!*