

Еременко Екатерина Павловна

**ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ КАК ФАКТОР РИСКА
ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ**

14.01.09 – Инфекционные болезни

14.01.16 – Фтизиатрия

Автореферат

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва, 2019

Диссертация выполнена в ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Научные руководители:

доктор медицинских наук, доцент

Борисова Ольга Вячеславовна

доктор медицинских наук, профессор

Бородулина Елена Александровна

Официальные оппоненты:

Ястребова Елена Борисовна – доктор медицинских наук, доцент, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России кафедра социально-значимых инфекций, профессор кафедры

Овсянкина Елена Сергеевна - доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, ФГБНУ «Центральный научно-исследовательский институт туберкулеза», детско-подростковый отдел, руководитель отдела

Ведущая организация: ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России

Защита диссертации состоится «__» _____ 2019 года в ___ часов на заседании Д 208.040.05 при ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая д.8, стр.2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034, г. Москва, Zubovskiy b-r, 37/1 и на сайте www.sechenov.ru

Автореферат разослан «___» _____ 2019 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,

доктор медицинских наук

доцент

Брагина Анна Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

На фоне повышения распространенности ВИЧ-инфекции в России, увеличения количества женщин молодого возраста, больных ВИЧ-инфекцией, проблема рождения детей от ВИЧ-инфицированных матерей становится все более актуальной [Покровский В.И., 2018; Ладная Н.Н. и соавт., 2017].

Первый случай рождения ребенка от ВИЧ-инфицированной матери в Самарской области зарегистрирован в 1999 году [Гасилина Е.С. и соавт., 2017]. В 1987-2017 годах в Российской Федерации от матерей, зараженных вирусом иммунодефицита человека, родилось более 176000 детей. Несмотря на внедрение химиопрофилактики ВИЧ-инфицированным беременным, в стране продолжается реализация вертикального пути передачи болезни. На начало 2017 года в РФ зарегистрировано 11 007 детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 0 до 17 лет [Воронин Е.Е., 2018; Покровский В.И., 2017].

Одной из инфекций, угрожаемой для ВИЧ-инфицированных больных, является туберкулезная. Среди взрослого населения туберкулез (ТБ) является основной причиной смерти у больных ВИЧ-инфекцией [Шамуратова Л.Ф. и соавт., 2018; Клевню Н.И., 2015; Podlekareva D.N., 2016].

Проблема инфицирования микобактериями туберкулеза детей с ВИЧ-инфекцией, на сегодняшний день является малоизученной и актуальной. Разработка мероприятий по предупреждению инфицирования, ранней диагностике туберкулезной инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией высоко востребованы практическим здравоохранением.

Степень разработанности темы

Дети с реализованной ВИЧ-инфекцией являются группой риска по многим заболеваниям, в первую очередь по ТБ. Диагностика ТБ у лиц с иммуносупрессией представляет большие трудности при отсутствии четких диагностических критериев, появляются вопросы по повышению качества профилактики и раннего выявления туберкулезной инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией. Изучение и выделение наиболее значимых факторов риска развития туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией,

для улучшения оказания медицинской помощи при наблюдении врача-инфекциониста стало темой диссертационного исследования.

Цель исследования

Изучить течение ВИЧ-инфекции как фактора риска туберкулеза у детей для своевременного проведения профилактических мероприятий и снижения заболеваемости туберкулезом.

Задачи исследования

1. Изучить эпидемическую ситуацию по ВИЧ-инфекции у детей Самарской области.
2. Провести ранжирование факторов риска реализации ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей.
3. Выявить клинико-лабораторные особенности ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным путем инфицирования в высокопораженном регионе с учетом сопутствующих соматических и вторичных заболеваний.
4. Определить особенности инфицирования микобактериями туберкулеза детей с перинатальным путем инфицирования ВИЧ.
5. Проанализировать эффективность методов ранней диагностики туберкулезной инфекции у детей, больных ВИЧ. Установить факторы риска возникновения туберкулезной инфекции у детей, инфицированных ВИЧ.
6. Выявить особенности локальных форм туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией. Предложить алгоритм по определению риска развития туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией.

Научная новизна исследования

- Впервые в результате комплексных исследований показана и изучена проблема сочетанной инфекции (ВИЧ и туберкулез) среди детей при высоких показателях распространения ВИЧ и ТБ у взрослых в Самарском регионе.
- При изучении анамнестических данных у детей, инфицированных ВИЧ перинатально установлены ведущие факторы риска реализации ВИЧ-инфекции: высокая вирусная нагрузка ВИЧ у матери к 36 неделе беременности, осложненное течение беременности и родов, грудное вскармливание.

- Определены клинико-лабораторные особенности течения ВИЧ-инфекции у детей высокопораженного региона с перинатальным путем инфицирования. Выявлена высокая частота сопутствующих соматических и вторичных заболеваний, сопровождающих ВИЧ-инфекцию (поражение нервной системы, отставание физического развития, герпетические инфекции, анемия).
- Установлены факторы риска инфицирования микобактериями туберкулеза у детей с перинатальным инфицированием ВИЧ и впервые выделены дополнительные соматические факторы риска реализации туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией.
- Впервые разработаны алгоритм совместного ведения ребенка с перинатальной ВИЧ-инфекцией инфекционистом и фтизиатром и программа ЭВМ для определения риска развития туберкулеза, позволяющие оптимизировать формирование групп риска по туберкулезу у детей с ВИЧ-инфекцией.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные исследования расширяют представления о факторах риска возникновения, клинико-лабораторных особенностях течения и диагностики сочетанной ВИЧ и туберкулезной инфекций у детей на примере высокопораженного региона Самарской области.

Установлена высокая реализация перинатального инфицирования ВИЧ в высокопораженном регионе, при этом достоверными факторами риска являются определяемый уровень вирусной нагрузки у матери к 36 неделе беременности, грудное вскармливание, осложненное течение беременности и родов.

Ведущими клиническими особенностями перинатальной ВИЧ-инфекции в высокопораженном регионе были превалирование лимфаденопатии, частое поражение нервной системы, нарушения физического развития, герпетические инфекции, высокая частота сопутствующих хронических заболеваний.

Показано, что ВИЧ-инфекция является ведущим фактором риска развития туберкулезной инфекции у детей, особенно в высокопораженном ВИЧ регионе, что подчеркивает важность своевременной оценки риска развития и проведения профилактических мероприятий с целью снижения заболеваемости туберкулезом.

Развитие туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией, не вакцинированных БЦЖ, при наблюдении в течение 5 лет составило 27,08%, основной причиной инфицирования являлось проживание в семье с больным туберкулезом. Кроме этого, факторами, влияющими на риск развития туберкулезной инфекции у ребенка, были также перинатальное инфицирование ВИЧ, наличие иммунодефицита, наличие ХВГС, герпетическая инфекция и анемия.

Опираясь на основной подход персонализированной медицины - интеграцию диагностики и лечения, - при наблюдении ребенка с ВИЧ-инфекцией врачом-инфекционистом необходимо определение (наличия) факторов риска (контакт с больными туберкулезом, рождение ребенка от ВИЧ-инфицированной матери, наличие вторичных инфекций у ребенка, анемия у ребенка, наличие хронических заболеваний мочеполовой и гепатобилиарной систем у матери во время беременности) для расчета реализации туберкулезной инфекции, что позволит совместно с фтизиатром проводить профилактику и лечение туберкулезной инфекции.

Комплекс выявленных факторов, способствующих реализации ВИЧ-инфекции и туберкулеза, важен в практической работе врачей - педиатров, врачей общей практики, инфекционистов, фтизиатров при наблюдении семей с ВИЧ-инфекцией, имеющих детей, в том числе, в других высокопораженных регионах страны. Использование предложенного алгоритма и программы ЭВМ позволяет рассчитать риск развития туберкулезной инфекции и обеспечить своевременное лечение.

Положения, выносимые на защиту

1. Самарская область относится к высокопораженным регионам, характеризуется генерализованной стадией эпидемии ВИЧ и высокой реализацией перинатального инфицирования ВИЧ.
2. Клиническими особенностями ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным путем инфицирования, характерными для высокопораженного региона, являются: частое поражение нервной системы; высокая частота сопутствующих хронических и вторичных заболеваний (с преобладанием герпетической инфекции).
3. В высокопораженном регионе по ВИЧ-инфекции имеется высокая вероятность развития туберкулезной инфекции, основной причиной является контакт с

больными туберкулезом. Из всех форм преобладает туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. При своевременно начатом лечении и приверженности АРТ лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей не имеет отличительных особенностей от лечения детей без ВИЧ-инфекции.

4. Использование методов математического анализа позволяет получить логистическую модель, на основании которой можно определить риск развития туберкулезной инфекции у ребенка с ВИЧ.

Степень достоверности

Достоверность выводов и положений диссертационной работы основана на достаточном по количеству клиническом материале, современных методах исследования и статистической обработке данных. Полученные результаты собственного исследования проанализированы при помощи традиционных методов описательной статистики, корреляционно-регрессионного анализа и математического моделирования с позиции доказательной медицины.

Апробация результатов

Основные положения диссертации рассмотрены и обсуждены на следующих конференциях и конгрессах: Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (Москва, 1-2 июня 2016 г.), VI конгрессе ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (24-25 ноября 2017 г.), Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2018 г.), научно-практической конференции «Аспирантские чтения Поволжья» (Самара, 2015, 2016, 2017, 2018 гг.). Результаты научного исследования были доложены на научно – практических конференциях в Самарской области (2015, 2016, 2017, 2018 гг.).

Внедрение результатов исследования

Материалы исследования и вытекающие из них рекомендации по вопросам диагностики и профилактики туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей используются в практической работе в ГБУЗ СО «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД», ГБУЗ СО «СГБ №4». Результаты ис-

следования применяются на лекциях для студентов, врачей, на практических занятиях для студентов педиатрического факультета СамГМУ.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно на основе собственных наблюдений сформулировала тему диссертационной работы, поставила цель и определила задачи работы, разработала дизайн исследования, провела поиск литературных источников и сделала обзор литературы, осуществила обследование 250 пациентов, состоящих на учете в ГБУЗ СО «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» и ГБУЗ «СОКПТД им. Н.В. Постникова». Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

Связь темы диссертации с планом основных научно-исследовательских работ университета

Работа выполнена в рамках комплексной научной темы «Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения заболеваний легких у больных ВИЧ-инфекцией» кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России.

Номер государственной регистрации ААААА-15-115120910034-9.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифрам и формуле специальности: 14.01.09. – Инфекционные болезни, 14.01.16 – Фтизиатрия. Результаты исследования соответствуют области исследования специальности, пунктам 2, 3 паспорта специальности инфекционные болезни и пунктам 2, 3 паспорта специальности фтизиатрия.

Публикации по теме диссертации

По теме проведенных исследований опубликовано 18 печатных работ, в том числе 6 - в журналах, рекомендованных для опубликования Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки РФ, 5 - в журналах Scopus, разработана программа ЭВМ.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа представлена на 163 страницах, содержит 50 таблиц, 23 рисунка, в том числе алгоритм, 2 клинических примера. Структура работы включает введение, обзор литературы, главу по характеристике пациентов в изучаемых группах и применяемых методов исследования, собственных результатов, представленных в 5 главах, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и перспектив дальнейшей разработки темы.

Библиографический список представлен 186 источниками, из которых 146 отечественных авторов и 40 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика обследованных пациентов

На базе ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» обследовано 124 ребенка с ВИЧ-инфекцией с перинатальным путем заражения (I группа) и 50 детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, с отсутствием реализации ВИЧ-инфекции - II группа. Среди детей I группы выделены две подгруппы IA подгруппа – дети с 3 стадией ВИЧ-инфекцией (n=59); IB подгруппа – дети с 4 стадией ВИЧ-инфекцией (n=65).

Для изучения особенностей течения ТБ у детей, больных ВИЧ-инфекцией, была сформирована группа изучения (III группа) – дети, больные ВИЧ-инфекцией с локальной формой ТБ (n=26). Группу сравнения (IV группа), составили дети, больные локальной формой ТБ без ВИЧ-инфекции (n=50).

Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Критериями включения пациентов в клиническое наблюдение были установленный перинатальный путь инфицирования ВИЧ, наличие ВИЧ-инфекции. Критериями исключения служили нерегулярное наблюдение у врача-инфекциониста в СПИД-центре, отказ от обследования. Всех пациентов наблюдали на кафедре детских инфекций, кафедре фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ.

I этап

ГБУЗ СО «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» (2000-2017 гг.)

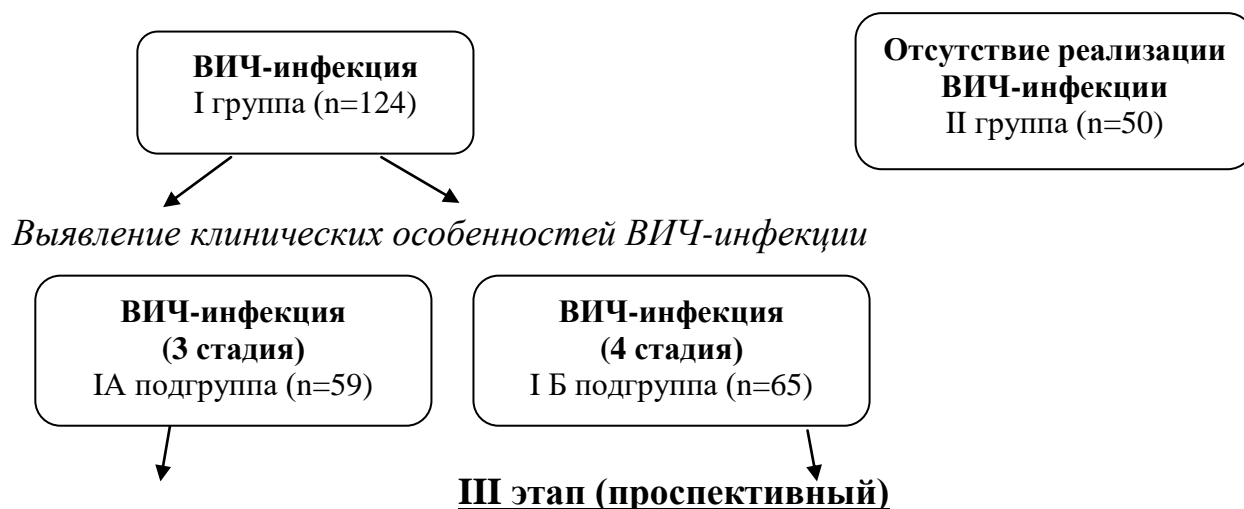
Изучение эпидемической ситуации

Данные статистических отчетов (ВИЧ-инфекция)

II этап (ретро- и проспективный)

ГБУЗ СО «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» (2004-2016 гг.)

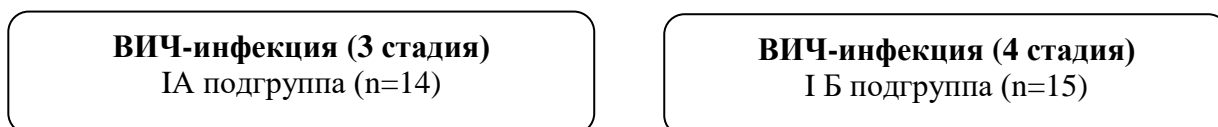
Определение факторов риска реализации ВИЧ-инфекции



III этап (проспективный)

ГБУЗ СО «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» (2014-2017 гг.)

Определение факторов риска инфицирования МБТ



IV этап (ретро- и проспективный)

ГБУЗ «СОКПТД им. Н.В. Постникова» (2014-2017 гг.)

Выявление особенностей туберкулеза при ВИЧ-инфекции



Рисунок.1 Дизайн исследования (этапы, группы обследованных детей).

Методы обследования. Для изучения эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в Самарской области использовали данные ежегодных статистических отчетов. Определяли динамику рождения детей от ВИЧ-инфицированных матерей. Детям до 1,5 лет ВИЧ-инфекцию диагностировали на основании двукратного определения НК ВИЧ. У детей старше 1,5 лет серологическая диагностика ВИЧ-инфекции заключалась в определении суммарного спектра антител против антигенов ВИЧ с помощью ИФА.

Клинические стадии ВИЧ-инфекции устанавливали в соответствии с классификацией, рекомендованной приказом Министерства здравоохранения и социального развития России от 17.03.2006 № 166. Процентное содержание субпопуляций CD4+ клеток оценивали иммунологическими методами с помощью меченых ФИТЦ и фикоэритрином МКАТ серии LT («Сорбент», Москва).

Осмотр фтизиатром проводили 2 раза в год, всем детям ставили ежегодные кожные диагностические пробы, проба Манту с 2ТЕ, с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (Диаскинтест). Изучали факторы риска по ТБ. Обследование включало в себя проведение стандартной рентгенографии в прямой и боковой проекциях, линейной томографии на оптимальных срезах, компьютерной томографии (16-срезовой компьютерный томограф «Bright Speed»).

Статистическую обработку числового материала проводили с использованием статистического пакета IBMSPSS Advanced Statistics 24.0 № 5725-A54, лицензия: Z125-3301-14 с заданной надежностью $P = 95\%$ или уровнем значимости $p = 0,5$.

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

В Самарской области за весь период эпидемии ВИЧ-инфекции (1987-2017 гг.) зарегистрирован 66 781 пациент, в том числе 714 детей до 14 лет (1,1%).

В 2017 г. показатель пораженности ВИЧ-инфекцией в регионе составил 1095,0 на 100 000 населения (в РФ пораженность в 2017 г. – 643,0 на 100 000, в ПФО – 592,4). Самарская область относится к высокопораженным регионам России и характеризуется генерализованной стадией развития эпидемии ВИЧ (положительный

ВИЧ-статус имеют 1,1% населения, распространенность инфекции среди беременных женщин составляет 2,2%). В 2017 г. заболеваемость взрослого населения региона составила 102,2:100 000, что в 1,4 раза превышает заболеваемость в РФ.

Ежегодно возрастает удельный вес ВИЧ-инфицированных женщин, увеличивается количество беременных с ВИЧ-инфекцией, в эпидемический процесс все чаще вовлекаются дети. ВИЧ-инфекция среди детского населения Самарской области наблюдается на протяжении 19 лет, первые случаи заражения были связаны с перинатальным инфицированием в 1999 г. (два ребенка). С этого времени ежегодно отмечаются случаи перинатального инфицирования детей (рис. 2).



Рисунок 2. Динамика количества детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей с 2000 г. по 2017 г.

В Самарской области частота передачи ВИЧ от матери ребенку на начало 2017 г. составила 4,8%, при этом полная ХП была проведена в 86,8% случаев.

Для изучения течения ВИЧ-инфекции обследованы 124 ребенка с установленным диагнозом. Средний возраст детей I А подгруппы составил $8,4 \pm 0,8$ лет, $\chi^2 = 0,75$, $p > 0,5$; I Б группы - $8,8 \pm 0,5$ лет, $\chi^2 = 0,42$, $p > 0,5$.

Все дети родились от ВИЧ-позитивных матерей, заразились в антенатальном периоде или в родах. Изученные анамнестические данные, явившиеся важными факторами риска реализации ВИЧ-инфекции у детей, подтверждены проведением статистического анализа (табл. 1).

Факторы риска реализации ВИЧ-инфекции у детей

Данные анамнеза		I группа (n=124)	II группа (n=50)	Критерий Пирсона (χ^2)	Уровень значимости (p)
Осложненное течение беременности и родов	Есть	80 (64,5)	18 (36,0)	17,42	<0,002
	Нет	44 (35,6)	32 (64,0)		
Хроническая гипоксия плода	Есть	61 (49,2)	15 (30,0)	8,34	<0,05
	Нет	63 (50,8)	35 (70,0)		
Определяемая ВН у матери на момент родов	Есть	48 (38,7)	5 (10,0)	28,16	<0,001
	Нет	76 (61,3)	45 (90,0)		
Недоношенность	Есть	29 (23,4)	6 (12,0)	5,78	<0,05
	Нет	95 (76,6)	44 (88,0)		
Грудное вскармливание	Есть	8 (6,5)	1 (2,0)	18,57	<0,002
	Нет	116 (93,5)	49 (98,0)		

Наиболее значимыми факторами, влияющими на инфицирование ребенка, являются: определяемая ВН у матери на момент родов ($\chi^2 = 28,16$, $p < 0,001$), грудное вскармливание ($\chi^2 = 18,57$, $p < 0,002$) и осложненное течение беременности и родов ($\chi^2 = 18,57$, $p < 0,002$).

У большинства обследуемых детей ВИЧ-инфекция была установлена в первые два года жизни (78,0% - в подгруппе IA и 73,8% - в подгруппе IB). Ведущим проявлением ВИЧ-инфекции у обследованных детей была лимфаденопатия, которая встречалась у 53,2% обследованных пациентов в виде генерализованной лимфаденопатии (47,5% детей IA подгруппы и 61,5% пациентов IB подгруппы, $\chi^2 = 0,07$, $p > 0,5$). Инфекционные поражения у детей характеризовались: рецидивирующими заболеваниями ЛОР-органов – синусит, отит (в IA подгруппе - 10,2%, в IB подгруппе - 21,5%, $\chi^2 = 0,02$, $p = 0,73$); хроническими/рецидивирующими заболеваниями дыхательных пу-

тей (рецидивирующий бронхит, пневмония) (15,3% и 24,6% соответственно, $\chi^2=0,00$, $p=0,85$); высокой частотой ОРЗ (в среднем 4,0 случая в год в подгруппе IА и 6,5 случаев в подгруппе IБ ($p>0,5$)).

Вовлечение нервной системы выявлено достоверно чаще у детей подгруппы IБ (в 100%) в виде поведенческих нарушений ($\chi^2=0,31$, $p>0,5$); отставании психического ($\chi^2=0,13$, $p>0,5$) и моторного развития ($\chi^2=0,05$, $p>0,5$).

У обследованных детей отмечалась высокая частота анемии – 22,0% ($n=13$) в IА подгруппе и 35,4% ($n=23$) в IБ подгруппе, $p<0,05$. Средние показатели числа эритроцитов составили 4,1 $[3,6\div 4,5]\times 10^{12}/л$ и 3,9 $[3,2\div 4,3]\times 10^{12}/л$ соответственно, $p=0,003$; показатели гемоглобина - 112 $[92\div 124]$ г/л и 95 $[86\div 116]$ г/л, $p=0,023$ ($p<0,05$).

Отклонения в физическом развитии в виде гипотрофии первой и второй степени регистрировали у 16,9% ($n=10$) детей IА подгруппы и 20,0% ($n=13$) пациентов IБ подгруппы, $p<0,05$. В IА подгруппы индекс массы тела у детей в среднем составил 15,8, тогда как у пациентов IБ подгруппы – 14,5, $p<0,5$. У пациентов IБ подгруппы отмечено умеренное понижение общего белка до 62,8 $[55,5\div 70,5]$ г/л, $p=0,058$, уровень альбуминов определен на нижней границе нормы 58,2 $[53,0\div 62,5]$, $p=0,041$.

Сопутствующая патология выявлена у 74,2% детей с ВИЧ-инфекцией, в IБ подгруппе детей определена в 1,6 раза чаще.

ВН через 3 года после назначения АРТ составила: $<500 [250,0\div 500,0]$ коп РНК/мл у пациентов IА подгруппы и 170.500 $[32.000,0\div 95.000,0]$ у детей IБ подгруппы ($U=759$, $p=0,001$, где U – критерий Манна-Уитни). Сохранение ВН у детей IБ подгруппы было связано с отсутствием приверженности АРТ.

Показатель CD 4-лимфоцитов у детей через 3 года после назначения АРТ был: 577,0 $[456,0\div 638,0]$ кл/мкл - IА подгруппа и 332,0 $[276,0\div 457,0]$ - IБ подгруппа ($U=972$, $p=0,002$). Уровень CD4-лимфоцитов у пациентов, прерывающих терапию, постепенно снижался на протяжении 3 лет до стадии умеренного иммунодефицита.

Частота вторичных заболеваний, сопровождающих ВИЧ-инфекцию, в нашем исследовании составила 36,3%. В их структуре важную роль у детей обеих под-

групп играли герпесвирусные инфекции 25,8% (n=32). При проведении лабораторного подтверждения методом ПЦР маркеры герпесвирусных инфекций были обнаружены в крови у большинства детей (табл. 2).

Таблица 2

Количество больных I группы, у которых обнаружены маркеры вторичных инфекций методом ПЦР-диагностики

Вторичные инфекции	IA под- группа, n=59	I Б под- группа, n=65*	Критерий Пирсона χ^2 и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
Вирус простого герпеса I,II типа	16 (21,9%)	23 (45,0%)	0,01 p=0,8862	0,00 p=0,9111
Эпштейна-Барр вирусная инфекция	4 (5,5)	5 (9,8)	0,83 p=0,3611	0,32 p=0,5744
Цитомегаловирусная инфекция	13 (17,8)	12 (21,6)	0,02 p=0,6346	0,03 p=0,5796
Токсоплазмоз	3 (4,1)	3 (5,9)	2,23 p=0,1208	1,88 p=0,2456
Кандидоз	5 (6,8)	8 (15,7)	0,01 p=0,7242	0,01 p=0,6487

* – различия между группами: $\chi^2_{\text{табл.}} 3,36$ для таблицы 5x2, df4, p>0,5.

Вторичные инфекции характеризовались частыми рецидивами заболевания (герпетическая инфекция, кандидозы), стертой клинической картины.

За время наблюдения поставлено на диспансерный учет к врачу-фтизиатру 29 детей: 25 детей по контакту с больным ТБ и 4 ребенка по результатам иммунодиагностики (по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л). Из них 57,72% детей (n=15) из IA подгруппы и 48,28% (n=14) - из IБ подгруппы.

Из числа детей, наблюдаемых по контакту (4 группа ДУ) в 88,0% (n=22) случаев был вираж пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. У остальных детей на всем сроке наблюдения (12,0% (n=3)) данных за инфицирование не было.

При оценке CD4 у детей, состоящих на учете у фтизиатра, в 13,79% случаев (n=4) количество CD4 менее 100 кл/мкл крови (все дети из IБ подгруппы), в 20,68% (n=6) случаях - 100-299 кл/мкл крови (все дети из IБ подгруппы), в 10,34% (n=3) - 300-499 кл/мкл крови (1 ребенок из IA подгруппы, два из IБ подгруппы), в 55,17% (n=16) было более 500 кл/мкл (14 детей из IA подгруппы и 2 ребенка из IБ подгруппы).

В большинстве случаев (55,17%, n=16) ВН была более 100.000 копий РНК/мл крови (18,75% (n=3) из I А подгруппы и 81,25% (n=13) из I Б подгруппы); в 34,48% (n=10) - от 10 000 до 100 000 копий/мл крови, из них 90% (n=9) детей из I А и 1 ребенок из I Б подгруппы); в 10,34% (n=3) - ниже порога обнаружения (все дети из I А подгруппы).

Одним из наиболее выявляемых факторов риска развития туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей оказался семейный контакт с больным ТБ (26,04%, n=25) – 11 детей из I А подгруппы и 14 детей из I Б подгруппы, среди которых контакт с матерью отмечен в 64,0% (n=16), с отцом - в 16,0% (n=4), одновременно с матерью и отцом в 20,0% (n=5).

При выявлении больного ТБ, контактирующего с ребенком, в 76,0% (n=19) случаях был инфильтративный туберкулез легких, из них в 28,0% (n=7) с двухсторонним поражением легких; в 16,0% установлен диссеминированный ТБ легких (n=4), в 8,0% (n=2) - очаговый ТБ легких.

У детей, состоящих на учете у фтизиатра, в I Б подгруппе определен генный материал ЦМВИ (42,85%, n=6). Герпетическая инфекция встречалась в 21,42% (n=3); у половины детей выявлен кандидоз слизистых (50%, n=7). Отмечены частые рецидивы ОРВИ - 53,33% (n=4) среди детей I А подгруппы и 64,28% (n=9) у пациентов I Б подгруппы. Анемия встречалась в 33,33% случаев (n=8) и 21,42% (n=3) соответственно. У одного ребенка I Б подгруппы был ХВГС (7,14%).

Результаты иммунодиагностики у детей представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 3

Уровень чувствительность к пробе Манту с 2 ТЕ ПЦД-Л

Результат пробы Манту с 2 ТЕ	IA под-группа (n=15) абс/%	IB подгруппа (n=14) абс/%	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
Отрицательная	-	3/21,42	3,59 (0,0583)	1,65 (0,1994)
4-9 мм	3/20	6/42,85	1,77 (0,1837)	0,86 (0,3535)
10-14 мм	8/53,34	3/21,42	3,13 (0,0768)	1,92 (0,1656)
15-16 мм	2/13,33	-	2,00 (0,1568)	0,47 (0,4948)
17 мм и более	2/13,33	-	2,00 (0,1568)	0,47 (0,4948)

Таблица 4

Уровень чувствительность к препарату «Диаскинтест»

Результат пробы «Диаскинтест»	IA под-группа (n=15) абс/%	IB подгруппа (n=14) абс/%	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
Отрицательная	4/26,66	11/78,57	7,81 (0,0052)	5,87 (0,0154)
4-9 мм	4/26,66	3/21,43	0,11 (0,7419)	0,01 (0,9165)
10-14 мм	4/26,66	-	4,33 (0,0374)	2,38 (0,1230)
15-16 мм	2/13,33	-	2,00 (0,1568)	0,47 (0,4948)
17 мм и более	1/6,66	-	0,97 (0,3255)	0,00 (0,9720)

Всем детям, находящимся в контакте с больным туберкулезом, назначено профилактическое противотуберкулезное лечение. Дети, родившиеся от ВИЧ-инфицированных матерей, с подтвержденным диагнозом ВИЧ-инфекции, являются группой риска по ТБ. Туберкулезная инфекция выявлена у 27,08% (n=26) детей с ВИЧ-инфекцией. Основным фактором риска являлся контакт с больным ТБ в семье - 84,61% (n=22).

Проведен сравнительный анализ течения локальных форм ТБ. В группе детей ВИЧ/ТБ у всех матерей была ВИЧ-инфекция (n=26/(100%)). При сравнительном

анализе сопутствующие заболевания у матерей в 4 раза чаще встречались в первой группе: ХВГ «В» и «С» ($\chi^{2*}=7,04$, $p=0,0080$), ХУГИ ($\chi^{2*}=6,74$, $p=0,0094$).

У половины детей из группы ВИЧ/ТБ выявлено перинатальное поражение ЦНС (45,15%), ($\chi^{2*}=5,45$, $p=0,0196$), из вторичных инфекций чаще отмечен кандидоз ротовой полости - в 11,54%, в группе с ТБ в 2%, ($\chi^{2*}=1,5$, $p=0,2205$).

Контакт с больным туберкулезом выявлялся в три раза чаще (19,23%, $n=5$), чем в группе с ТБ (58%, $n=29$) ($\chi^{2*}=8,89$, $p=0,029$). Достоверно значимым фактором был как контакт с матерью ($\chi^{2*}=9,05$, $p=0,0026$), так и с отцом ($\chi^{2*}=4,85$, $p=0,0277$).

При изучении проведения вакцинации ВСГ и ее эффективности, выявлено, что 84,62% детей ($n=22$) не получили вакцинацию в связи с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции; 4 пациентам она была проведена в родильном доме, поскольку в 15,38% ($n=4$) случаев диагноз ВИЧ-инфекции у женщин был установлен после родов. В группе сравнения было вакцинировано 78% ($n=39$). Причинами отсутствия вакцинации были недоношенность 36,36% ($n=4$) (масса тела при рождении менее 2000 г), в 63,64% ($n=7$) случаев отказ матери от вакцинации.

Из клинических форм туберкулеза ТВГЛУ в изучаемой группе выявлен в 65,4%, что почти на 20% больше, чем в группе сравнения (48%) ($\chi^{2*}=23,41$, $p=0,0000$), ПТК также чаще диагностирован в группе ВИЧ/ТБ, при этом достоверной разницы не выявлено ($\chi^{2*}=3,10$, $p=0,0784$). Инфильтративный туберкулез в 10 раз чаще был в группе сравнения, составив 30% против 3,8% ($\chi^{2*}=5,55$, $p=0,0184$). Отличительных рентгенологических особенностей не отмечено.

МБТ в группе ВИЧ/ТБ выявлены в 7,69% ($n=2$) случаев методом посева, из них у одного в мокроте (50%), у одного в промывных водах желудка (50%). В группе сравнения МБТ обнаружены в 26% ($n=13$), из них в 15,39% ($n=2$) случаев микроскопией мазка по Цилю-Нильсону, в 84,61% методом посева. В 76,92% случаев ($n=10$) возбудитель был выявлен в мокроте, в 23,08% ($n=3$) - в промывных водах желудка.

У одного пациента с ВИЧ с ТВГЛУ (50%, n=1/2) определена лекарственная устойчивость, в группе сравнения в 15,39% (n=2/13). Во второй группе основной формой был инфильтративный туберкулез легких – 84,62% (n=11), в 7,69% (n=1) кавернозный туберкулез, в 7,69 (n=1) туберкулома в фазе распада.

В соответствии с этим определяли режимы химиотерапии (табл. 5).

Таблица 5

Режимы химиотерапии пациентов

Режим лечения	Основная группа (n=26)		Группа сравнения (n=50)		Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
	абс.	%	абс.	%		
I	1	3,84	11	22	4,24 (0,0395)	2,98 (0,0841)
II	1	3,84	-	-	1,95 (0,1627)	0,11 (0,7376)
III	22	84,61	32	64	3,53 (0,0601)	2,60 (0,1067)
IV	2	7,69	7	14	0,65 (0,4194)	0,19 (0,6648)
V	-	-	-	-		

Примечание: табличное значение критерия Пирсона χ^2 табл. = 3,84 при числе степеней свободы f=1.

Для определения зависимости заболеваемости ТБ от изучаемых показателей был проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, Кендала и гамма корреляции. Для построения уравнения логистической регрессии были использованы показатели проведенного корреляционного анализа.

По результатам логистического регрессионного анализа с использованием метода пошагового включения предикторов, построена модель Z (x) функции

$$Z(x) = 19,241 + 5,315 * X_1 + (-3,783) * X_2 + 5,154 * X_3 + (-2,615) * X_4 + 5,894 * X_5 + (-3,457) * X_6 + 4,564 * X_7 + (-2,245) * X_8 + (-2,867) * X_9,$$

где X1– туб контракт: 1 нет; 2 есть

X2 – наличие сопутствующей патологии матери - заболевания мочеполовой системы: 1 нет; 2 есть

X3 – наличие сопутствующей патологии матери - заболевания гепатобилиарной системы: 1 нет; 2 есть

X4 – перинатальный контакт по ВИЧ у ребенка: X2 - наличие сопутствующей патологии матери - ВИЧ инфекция: 1 нет; 2 есть

X5 – кандидоз ротовой полости у ребенка: 1 нет; 2 есть

X6 – обнаружение генного материала цитомегаловирусной инфекции у ребенка: 1 нет; 2 есть

X7 – хронический вирусный гепатит С у ребенка: 1 нет; 2 есть

X8 – герпетическая инфекция у ребенка: 1 нет; 2 есть

X9 – анемия у ребенка: 1 нет; 2 есть

Данная формула применена в практике врача-фтизиатра у 38 пациентов, где показала высокую эффективность - случаев заболевания туберкулезом у детей, прошедших ХП с использованием данной формулы, не было. Срок наблюдения за данными пациентами составил 3 года. Формула включена в алгоритм обследования детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции.

ВЫВОДЫ

1. Самарская область относится к высокопораженным регионам России, характеризуется генерализованной стадией эпидемии ВИЧ (1,1% населения имеют положительный ВИЧ-статус, распространенность инфекции среди беременных женщин составляет 2,2%).
2. Реализация перинатального пути передачи ВИЧ-инфекции в Самарской области составила 4,8%. У детей с перинатальным инфицированием ВИЧ достоверным фактором риска является определяемый уровень вирусной нагрузки у матери к 36 неделе беременности; грудное вскармливание; осложненное течение беременности и родов.

3. Ведущие клинические особенности перинатальной ВИЧ-инфекции в высокопораженном регионе: частое поражение нервной системы, нарушение физического развития, высокая частота сопутствующих хронических заболеваний, преобладание инфекций герпетической группы.
4. Развитие ТБ у детей с ВИЧ-инфекцией, не вакцинированных БЦЖ, при наблюдении в течение 5 лет составило 27,08%, основной причиной инфицирования являлось проживание в семье с больным туберкулезом – 84,61%. Факторами, влияющими на риск развития туберкулезной инфекции у ребенка, были также перинатальное инфицирование ВИЧ, наличие иммунодефицита, ХВГ «С», герпетической инфекции, сопутствующая анемия.
5. Локальные формы туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией встречались у детей старше трех лет, преимущественно в возрасте от 8 до 14 лет (65,4%). Из всех форм преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, решающая роль в диагностике которого принадлежит компьютерной томографии. У детей с локальными формами туберкулеза, больных ВИЧ-инфекцией, диагностика туберкулеза осложняется отрицательными результатами пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л в 15,38% случаев и Диаскинтеста в 30,76% случаев.
6. С учетом использования логистической модели можно прогнозировать развитие туберкулеза. Данная модель подтвердила свою эффективность при наблюдении за детьми в течение 3-х лет.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для снижения реализации передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку необходимо проведение химиопрофилактики (ХП беременной женщине) с участием врача-инфекциониста и акушера-гинеколога.
2. Всех детей с генерализованной лимфаденопатией необходимо обследовать на ВИЧ-инфекцию.
3. Выявленные клинико-лабораторные особенности у детей с ВИЧ-инфекцией с перинатальным путем инфицирования в Самарской области могут быть ис-

пользованы в работе с пациентами в других высокопораженных регионах страны.

4. При постановке детей на учет к инфекционисту с диагнозом ВИЧ-инфекции, необходимо запрашивать данные о флюорографическом обследовании окружения ребенка.
5. При наличии у ребенка с ВИЧ-инфекцией анемии, вторичных заболеваний, ХВГ «С» рекомендуется рассчитать риск развития туберкулеза для решения вопроса о проведении химиопрофилактического противотуберкулезного лечения.
6. При наблюдении детей с ВИЧ-инфекцией в центре СПИД и выявлении с помощью алгоритма (9 основных критериев, определенных уравнением логистической регрессии) двух и более факторов риска заболевания туберкулезом, наблюдение ведется совместно инфекционистом и фтизиатром.
7. Необходимо внедрение предложенного алгоритма ведения ребенка с ВИЧ-инфекцией и расчет риска развития туберкулезной инфекции в практику работы врача-инфекциониста центра СПИД и врача-фтизиатра противотуберкулезного диспансера.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Еременко Е.П.**, Бородулина Е.А., Ахмерова Т.Е. Инфицирование микобактериями туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией в городе с неблагоприятной эпидемической ситуацией // **Туберкулез и болезни легких**. – 2013. – Т.90. – №6. – С.76-77.
2. Бородулина Е.А., Ахмерова Т.Е., Амосова Е.А., **Еременко Е.П.**, Титугина А.Ю. Особенности диагностики туберкулеза у детей при применении пробы «Диаскинтест» // **Эпидемиология и вакцинопрофилактика**. – 2014. - №6. - С.51-55.
3. Ахмерова Т.Е., Бородулина Е.А., Дядик Л.Г., **Еременко Е.П.** Иммунологические особенности при локальных формах туберкулеза у детей // **Туберкулез и болезни легких**. - 2014. - Т.92. - №8. - С.14.

4. **Еременко Е.П.**, Бородулина Е.А., Дядик Л.Г. Туберкулезная инфекция у детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей // Актуальные проблемы фтизиатрии и пульмонологии. – Самара, 2014. – С.62-65.
5. Ахмерова Т.Е., Дядик Л.Г., **Еременко Е.П.** Особенности диагностики туберкулеза у детей в современных условиях // Актуальные проблемы фтизиатрии и пульмонологии. – Самара, 2014. – С.27-32.
6. Бородулина Е.А. Ахмерова Т.Е., Васнева Ж.П., **Еременко Е.П.**, Бородулин Б.Е., Амосова Е.А. Особенности иммунодиагностики локальных форм туберкулеза у детей // **Эпидемиология и вакцинопрофилактика**. - 2015. - Т.14. - № 4(83). - С.18-22.
7. **Еременко Е.П.** Туберкулезная инфекция у детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей // Материалы научно-практической конференции с международным участием "Молодые учёные XXI века - от идеи к практике", посвященной 85-летию Клиник СамГМУ. – 12 октября 2015 г. – Самара. - С.51-52.
8. **Еременко Е.П.**, Бородулина Е.А., Амосова Е.А. Результаты трехлетнего наблюдения за ВИЧ-инфицированными детьми как группой риска по туберкулезу // Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения». – 1-2 июня 2016 г. – Москва. - С.49-50.
9. Морозова Е.А. Чмель Т.А., **Еременко Е.П.**, Амосова Е.А., Бородулина Е.А. Скрининг туберкулезной инфекции в общеобразовательной школе, // **Туберкулез и социально-значимые заболевания**. - 2016. - №3. - С.80-81.
10. Бородулина Е.А., Санталова Г.В., Бородулин Б.Е., Валова Н.В., **Еременко Е.П.** Туберкулезная инфекция у детей в современных условиях // **Врач**. - 2016. - № 8. - С.2-5.
11. **Еременко Е.П.** Результаты наблюдения с ВИЧ-инфицированными детьми как группой риска по туберкулезу в регионе с неблагоприятной эпидемической ситуацией // Материалы научно-практической конференции с международным участием "Молодые учёные – от технологий XXI века к практическому здравоохранению". – 10 октября 2016 г. - Самара. - С.51-52.

12. Борисова О.В., Агафонова О.В., **Еременко Е.П.**, Бородулина Э.В. Особенности эпидемиологии ВИЧ-инфекции в современных условиях (на примере Самарской области) // Наука и инновации в медицине. - 2017. - № 2(6). - С.10-14.
13. Борисова О.В., Гасилина Е.С., Агафонова О.В., Аристова Д.Н., **Еременко Е.П.** Анализ эпидемиологической ситуации по ВИЧ-инфекции в Самарском регионе // **ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии**. - 2017. – Т.9. - №4. – С.72-78.
14. **Еременко Е.П.** Особенности проявления туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей // Материалы научно-практической конференции с международным участием "Исследования молодых ученых в решении актуальных проблем медицинской науки и практики «Научные достижения молодых ученых XXI века в рамках приоритетных направлений стратегии научно-технологического развития страны". – 8 ноября 2017 г. - Самара. - С.128-129.
15. **Еременко Е.П.**, Бородулина Е.А., Амосова Е.А. ВИЧ-инфекция как фактор риска туберкулеза // **Туберкулез и болезни легких**. – 2017. – Т.95. - №1. – С.18-21.
16. Бородулина Е.А., **Еременко Е.П.**, Борисова О.В., Бородулина Э.В., Амосова Е.А., Ахмерова Т.Е. ВИЧ-инфекция и туберкулез у детей – новая реальность // Аллергология и иммунология в педиатрии. - 2018. - № 1(52). - С.13-18.
17. Борисова О.В., Бородулина Е.А., Агафонова О.В., **Еременко Е.П.**, Аристова Д.Н. Туберкулезная инфекция у ВИЧ-инфицированных детей // Журнал инфектологии (Материалы всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика»). – 11-12 октября 2018. - СПб. – Т.10. - № 4. – С.57-58.
18. **Еременко Е.П.** Особенности проявления локальных форм туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей // Материалы научно-практической конференции с международным участием "Исследования молодых ученых в решении актуальных проблем медицинской науки и практики". – 24 октября 2018 г. - Самара. - С.89-90.

Авторские свидетельства и патенты

1. Свидетельство о регистрации программы ЭВМ №2018661858 «Программа оценки вероятности развития туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей» от 20.09.2018 г.