

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования

«Самарский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Еременко Екатерина Павловна

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

14.01.09 – Инфекционные болезни

14.01.16 – Фтизиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

доцент О.В. Борисова

доктор медицинских наук,

профессор Е.А. Бородулина

САМАРА – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ.	
СОВРЕМЕННАЯ СИТУАЦИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	12
1.1. Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в современных условиях.....	12
1.2. Клинические особенности ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным инфицированием	22
1.3. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей и подростков на современном этапе.....	26
1.4. ВИЧ-инфекция и туберкулез у детей – новая проблема современной медицины и общества.....	29
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ.....	33
2.1. Общая характеристика пациентов.....	36
2.2. Общеклинические методы.....	38
2.3. Лабораторные и иммунологические методы.....	39
2.4. Кожные пробы в ранней диагностике туберкулеза	40
2.5. Рентгенологические методы обследования.....	41
2.6. Методы обработки полученных результатов.....	41
ГЛАВА 3. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ В РЕГИОНЕ ПРИ ВЫСОКИХ ПОКАЗАТЕЛЯХ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИЧ У ВЗРОСЛЫХ	51
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ДО 14 ЛЕТ В ВЫСОКОПОРАЖЕННОМ РЕГИОНЕ	57
4.1. Анамнестическая характеристика детей с ВИЧ-инфекцией.....	57
4.2. Клинические стадии ВИЧ-инфекции у детей.....	62
4.3. Особенности клиники ВИЧ-инфекции у детей до 14 лет.....	62

4.4. Соматические заболевания при ВИЧ-инфекции у детей.....	67
4.5. Характеристика лабораторных показателей у детей с ВИЧ-инфекцией.....	69

ГЛАВА 5. ВТОРИЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИЮ

5.1. Особенности течения вторичных заболеваний, сопровождающих ВИЧ-инфекцию.....	77
5.2. Клинический пример №1	85

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ, ИНФИЦИРОВАННЫМИ ВИЧ, У ФТИЗИАТРА

ГЛАВА 7. ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ВИЧ.....

7.1. Клинико-рентгенологическая характеристика.....	93
7.2. Факторы риска заболевания туберкулезом.....	104
7.3. Прогнозирование риска развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей.....	115
7.4. Клинический пример № 2.....	121

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И

ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	129
------------------------	------------

ВЫВОДЫ.....	135
--------------------	------------

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	137
---------------------------------------	------------

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	138
--	------------

СОКРАЩЕНИЯ И УСЛОВНЫЕ ОБОЗНАЧЕНИЯ.....	139
---	------------

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК.....	141
--------------------------------------	------------

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

На фоне повышения распространенности ВИЧ-инфекции в России и постоянного увеличения количества ВИЧ-инфицированных людей, в том числе женщин молодого возраста, неизбежно появилась проблема рождения детей от женщин, больных ВИЧ-инфекцией [61,67,98]. Первый случай рождения ребенка от ВИЧ-инфицированной матери в Самарской области зарегистрирован в 1999 году [33].

В 1987-2017 годах в Российской Федерации от матерей, зараженных вирусом иммунодефицита человека, родилось более 176 тысяч детей. В 2016 году общемировое число детей в возрасте до 15 лет, живущих с ВИЧ, достигло 2,1 миллиона. В 2016 г. в Российской Федерации от ВИЧ-инфицированных матерей родилось 15 989 детей, из них у 281 ребенка была подтверждена ВИЧ-инфекция (1,8%). На начало 2017 года в Российской Федерации зарегистрировано 11 007 детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте от 0 до 17 лет [31,61,98].

Проблема становится актуальной в последние годы, когда количество ВИЧ-инфицированных женщин детородного возраста возросло и на начало 2018 года составило 41% в Приволжском Федеральном округе, 38,5% в Самарской области [33,46]. По данным ежегодных отчетов в Самарской области на 1.01.2018 г. число детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, составляет 11 015, из них у 714 установлен диагноз ВИЧ-инфекции.

Одной из инфекций, угрожаемой для ВИЧ-инфицированных больных, является туберкулезная. Среди взрослого населения туберкулез (ТБ) является основной причиной смерти у больных ВИЧ-инфекцией [22,76,81].

Вероятность развития туберкулезной инфекции у детей из семей с ВИЧ-инфекцией является высокой по многим причинам, как социальным, так и эпидемиологическим и биологическим [56,72,87]. Проблема инфицирования микобактериями ТБ детей, инфицированных ВИЧ, на сегодняшний день является малоизученной и актуальной [56,61,130].

Разработка мероприятий по предупреждению инфицирования, ранней диагностике туберкулезной инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией высоко востребованы практическим здравоохранением.

Степень разработанности темы

В период роста количества женщин фертильного возраста больных ВИЧ-инфекцией увеличивается количество детей по перинатальному контакту. Дети с реализовавшейся ВИЧ-инфекцией являются группой риска по многим заболеваниям, в первую очередь по ТБ. Диагностика туберкулеза 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 туберкулезной инфекции у детей, больных ВИЧ-инфекцией, для улучшения оказания медицинской помощи при наблюдении врача-инфекциониста стала 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.

Теоретико-методологическая основа исследования

Методология диссертационного исследования построена на анализе данных отечественной и зарубежной литературы по изучению детей с ВИЧ-инфекцией и особенностям течения туберкулезной инфекции у детей с ВИЧ. В соответствии с поставленной целью и задачами спланированы этапы, определены объекты исследования и подобран комплекс современных методов исследования. Объекты исследования – дети, состоящие на диспансерном учете у врача-инфекциониста с ВИЧ-инфекцией, дети с сочетанной инфекцией (ВИЧ/ТБ), находящиеся на лечении в детском стационарном противотуберкулезном отделении. В процессе исследования применялись лабораторные и инструментальные методы. Обследование проведено в соответствии с протоколом исследования, принятым и одобренным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской

Федерации (председатель комитета – профессор Л.Т. Волова). Все данные о пациентах собраны с использованием разработанной формы сбора данных. Математическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета IBMSPSS Advanced Statistics 24.0№ 5725-A54, лицензия: Z125-3301-14.

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 2016г.), 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, 2018г.), «Аспирантских чтениях Поволжья» - научно-практической конференции специалистов, работающих над кандидатскими диссертациями в области медико-биологических и химико-фармацевтических наук (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 ГБУЗ СО «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД», ГБУЗ СО «Самарская городская больница №4». Результаты исследования используются при чтении лекций и проведении практических занятий для студентов педиатрического факультета СамГМУ и врачей.

Личный вклад автора

Автор самостоятельно на основе собственных наблюдений сформулировала тему диссертационной работы. Автором поставлена цель и определены задачи работы, разработан дизайн исследования, проведен поиск литературных источников и сделан обзор литературы, осуществлено обследование 250 пациентов, состоящих на учете в ГБУЗ СО «Самарский областной клинический центр по профилактике и борьбе 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 РФ. 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, 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.

ГЛАВА 1. ТУБЕРКУЛЕЗ И ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ. СОВРЕМЕННАЯ СИТУАЦИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в современных условиях

ВИЧ-инфекция с момента появления первых случаев вызывает большой интерес исследователей [26,52,98,99,100,151,186]. В настоящее время ВИЧ-инфекция имеет не только медицинскую, но и социальную значимость [14,66,67,112,143,152].

Пандемия ВИЧ-инфекции по своему влиянию на демографическую ситуацию вполне соизмерима с мировыми войнами: за 35 лет, прошедших с момента ее обнаружения до конца 2015 г., она затронула более 78 млн. человек и унесла 35-40 млн. жизней [98,99,100].

Только в 2016 году в мире заразились ВИЧ 1,8 миллиона человек, а умерло от сопутствующих СПИДу болезней 1 миллион. У ВИЧ-инфицированных людей одной из основных причин смерти остается ТБ, на который приходится около одной трети случаев смерти, связанных со СПИДом. В 2015 году общемировой показатель случаев заболевания туберкулезом составил 10,4 миллиона, в том числе 1,2 миллиона (11%) среди людей, живущих с ВИЧ [52,67,165].

ВИЧ-инфекция, безусловно, снижает продолжительность жизни населения, все больше распространяется в детородном возрасте, снижает репродуктивную функцию и число родов у инфицированных женщин, повышает детскую смертность [29,54,98,104,106,147,149].

В 2016 году число ВИЧ-инфицированных составило 36,7 [30,8 – 42,9] млн. человек, из которых 2,1 [1,7 – 2,6] млн. составили дети до 15 лет. За 2016 год во всем мире зарегистрировано 1,8 [1,6–2,1] миллиона новых случаев заражения ВИЧ, показатель новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией среди детей снизился на 47% относительно 2010 года, с 300 000

[230 000 – 370 000] до 160 000 [100 000- 220 000] [51,167,169].

Впервые ВИЧ-инфекция у детей была обнаружена в США, количество инфицированных за 2-3 года увеличилось в среде гомосексуалистов и наркоманов [149]. Основной путь инфицирования был перинатальным, при этом за 10 лет в США было уже 6209 детей с ВИЧ-инфекцией в возрасте до 5 лет [160,174,175,181].

Первый случай ВИЧ-инфекции у гражданина России был выявлен в 1987 г., и с этого времени осуществляется эпидемиологический надзор за ВИЧ-инфекцией, который характеризуется единой регистрацией всех случаев ВИЧ-инфекции, массовым тестированием на ВИЧ на добровольной основе и проведением эпидемиологического расследования случаев ВИЧ-инфекции [14]. Среди детей первые случаи ВИЧ-инфекции были выявлены в 1988 г. В 1988-1989 гг. в Южном федеральном округе возникла вспышка нозокомиальной ВИЧ-инфекции в детских стационарах с парентеральным механизмом инфицирования [99,100].

Все это привело к увеличению числа детей, обследуемых на ВИЧ-инфекцию, в результате чего у пациентов первых лет жизни был выявлен также парентеральный путь инфицирования [94,99,100,142].

Рост случаев ВИЧ-инфекции у детей в Российской Федерации начался с 1996 г., когда было отмечено увеличение инфицирования ВИЧ взрослых, не только у мужчин, потребителей наркотиков, но женщин детородного возраста [100].

В нашей стране в 2017 г. сохранялась напряженная ситуация по ВИЧ-инфекции. Регистрировалось большее число больных и случаев смерти, отмечен выход эпидемии в общую популяцию населения. Общее число россиян, инфицированных ВИЧ, на конец 2017 года составило 1 220659 пациентов, умерло 276 660 (22,7%).

В 2016 году рост ВИЧ-инфекции увеличился на 4,1% по сравнению с 2015 г., а в 2017 на 2,2% больше чем в 2016 году. В России за 30 лет

наблюдения число ежегодно регистрируемых случаев ВИЧ-инфицирования выросло в 4701,7 раз [61].

В 2017 г. заболеваемость составила 71,1 на 100 тыс. населения, пораженность 643,0 на 100 тыс. нас. (594,3 в 2016 году). Регистрируется рост числа регионов с высокой пораженностью ВИЧ-инфекцией (более 0,5% от численности населения): с 22 в 2014 г. до 32 в 2017 г. В этих неблагополучных регионах проживает почти половина всего населения страны – 49,5% в 2017 г.

Эпидемия ВИЧ-инфекции в РФ перешла в генерализованную стадию, поражено более 1% населения страны, среди беременных более 1% ВИЧ-инфицированных. При этом ВИЧ проникает и за пределы групп риска. Аналогичная картина отмечается во многих регионах РФ: Иркутская, Кемеровская, Тюменская области, ХМАО, Челябинская, Свердловская, Оренбургская, Самарская, Ленинградская области [51] (рис.1.1).

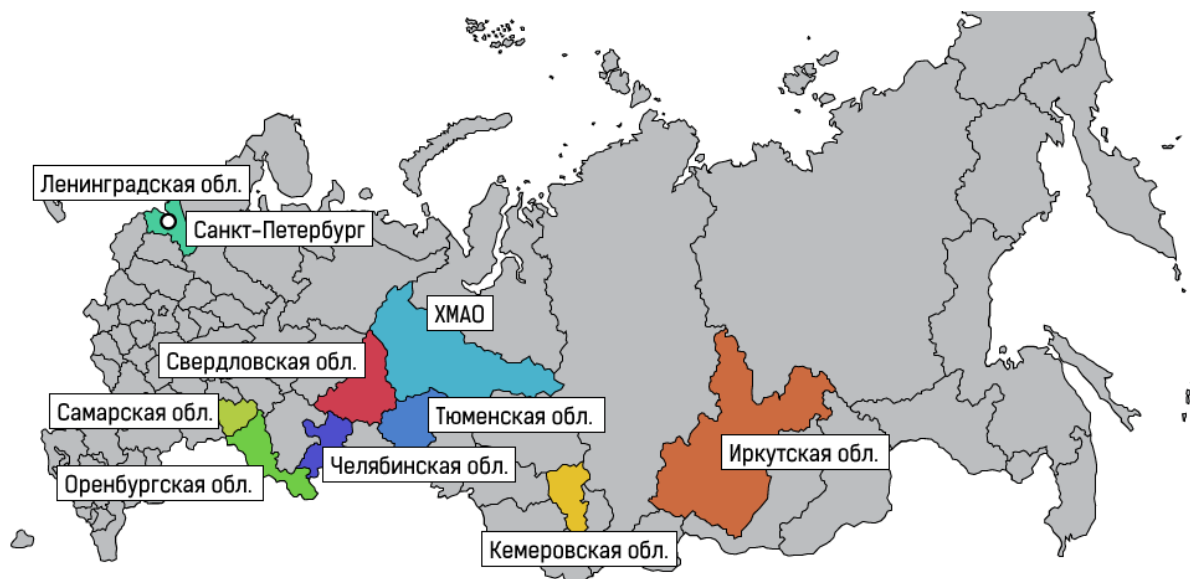


Рисунок 1.1 Наиболее пораженные ВИЧ-инфекцией субъекты РФ

На 1 января 2018 года в Российской Федерации зарегистрировано 11 007 детей с ВИЧ в возрасте от 0 до 17 лет. С 2006 по 2017 год риск перинатальной передачи ВИЧ уменьшился с 10,5% до 2,2%, что соответствует лучшему международному опыту профилактики

перинатального пути передачи вируса. В результате предпринимаемых усилий и существенного снижения уровня передачи ВИЧ от матери ребенку темпы количественного прироста детей с ВИЧ инфекцией значительно снизились. Вместе с тем в 2017 году в Российской Федерации выявлено более 400 новых случаев ВИЧ-инфекции у детей, рожденных матерями с ВИЧ+. В 98,3% случаев родились здоровые дети, риск вертикальной передачи ВИЧ-инфекции снизился за счет высокого охвата ВИЧ-инфицированных беременных женщин и новорожденных химиопрофилактикой (ХП): в период родов – 94,0 %, охват профилактикой новорожденных детей – 99,0 % [28].

Ежегодно возрастает роль полового пути передачи инфекции, так, в 2017 г. при гетеросексуальных контактах заразились 53,5% от всех ВИЧ-инфицированных лиц (рис. 1.2).

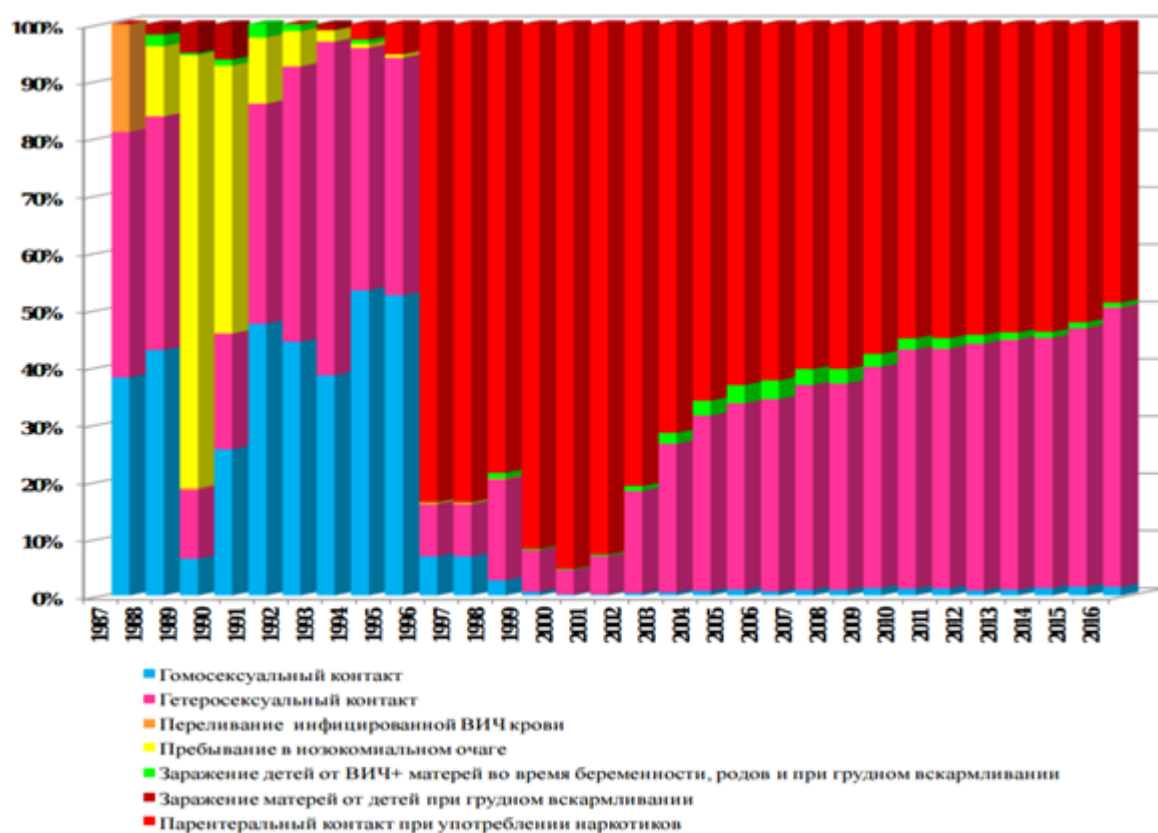


Рисунок 1.2 Визуализация распространения ВИЧ в России с 1987 по 2016 г.

Увеличение числа зараженных детей связано с повышением количества женщин, больных ВИЧ-инфекцией, и, как следствие, увеличение числа родов матерями, больными ВИЧ. Инфицирование ВИЧ большого числа женщин не может не сказаться на воспроизводстве населения [49,68,83,147].

С 2002 года возрастает доля женщин, составив в 2017 г. 37,6% от новых случаев ВИЧ-инфекции в РФ, в ПФО - 40,9% [45], что приводит к увеличению количества беременных и рожденных ими детей.

К концу 2016 г. в РФ было выявлено более 400000 ВИЧ-инфицированных женщин, родившихся от их более 176 тыс. детей, из которых 9 448 детям установлена ВИЧ-инфекция [67,84].

Таким образом, продолжается феминизация эпидемии в России. Согласно данным последних лет женщин в возрасте 25-29 лет инфицировано около 1%, в возрасте 30-34 года - 1,6 %. Основным путем заражения женщин остается половой [54,61]. У каждой 5-й женщины (21,0%) заболевание выявлено при обследовании по беременности [11].

За 2017 год в субъектах Приволжского федерального округа выявлено 20900 ВИЧ-инфицированных, из них 173 ребенка, показатель заболеваемости - 70,5 на 100 000 населения, что несколько выше показателя в 2016 году (68,7) [46,141].

Шесть территорий ПФО в 2017 г. имели уровень инцидентности, превышающий среднеокружной: Пермский край (135,8), Оренбургская (114,2), Самарская (102,2), Ульяновская (94,2), Нижегородская (72,3) области и Республика Удмуртия (85,2). В остальных субъектах показатели заболеваемости были на уровне среднего показателя по ПФО (республика Башкортостан) или ниже (рис. 1.3).

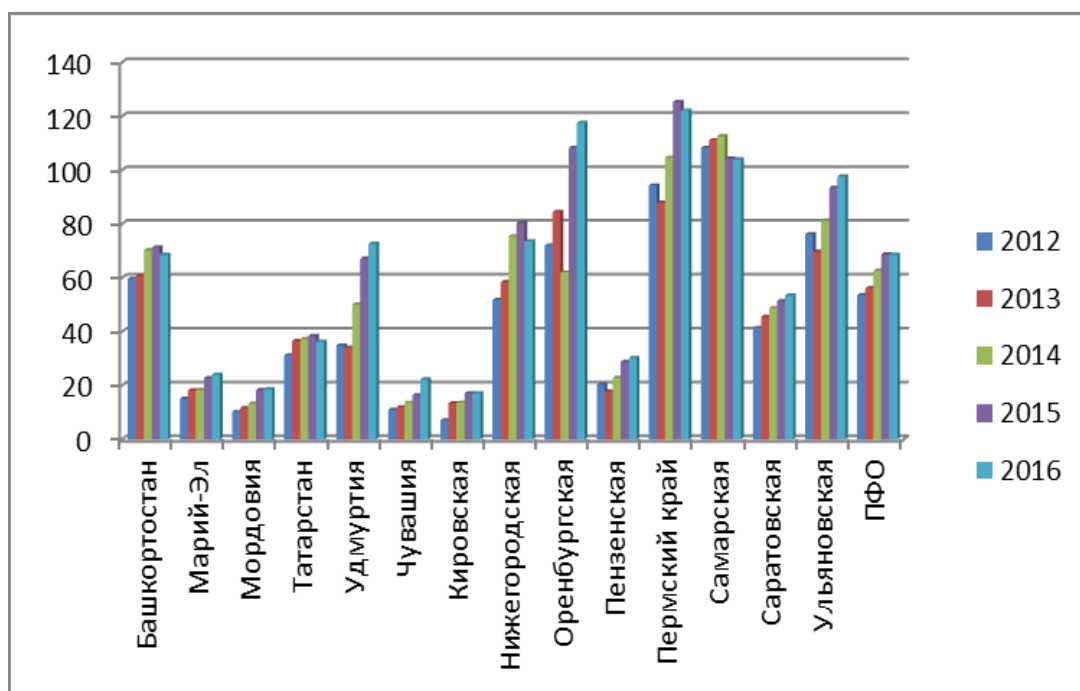


Рисунок 1.3 Территориальное распределение заболеваемости ВИЧ-инфекцией в ПФО (2012-2016 гг. на 100 000 населения).

Доля детей, инфицированных ВИЧ перинатально, в общей структуре путей передачи в округе в 2017 г. составила 1,0% (173 ребенка), из которых 86,1% заразились в результате перинатальной трансмиссии ВИЧ[45,46].

Самарская область относится к высокопораженным регионам Российской Федерации [33]. 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) [141].

ВОЗ выделяет три стадии эпидемии ВИЧ-инфекции: начальную, концентрированную и генерализованную [36] (табл. 1.1).

В Самарском регионе 1,1% населения имеют положительный ВИЧ-статус, область характеризуется генерализованной стадией эпидемии ВИЧ (распространенность инфекции среди беременных женщин составляет 2,2%) [33,141].

Таблица 1.1

Классификация стадий эпидемии ВИЧ-инфекции

Стадия	Характеристика
Низкого уровня распространения (начальная)	Распространенность ВИЧ не превышает 5% ни в одной группе населения, практикующей рискованное, в отношении заражения ВИЧ, поведение
Концентрированная	Распространенность ВИЧ превышает 5% хотя бы в одной из уязвимых групп, среди беременных женщин распространенность ВИЧ составляет менее 1%
Генерализованная	Распространенность ВИЧ среди беременных женщин выше 1%

В 2017 г. заболеваемость взрослого населения региона составила 102,2:100 000, что в 1,4 раза превышает заболеваемость в РФ (рис.1.4).

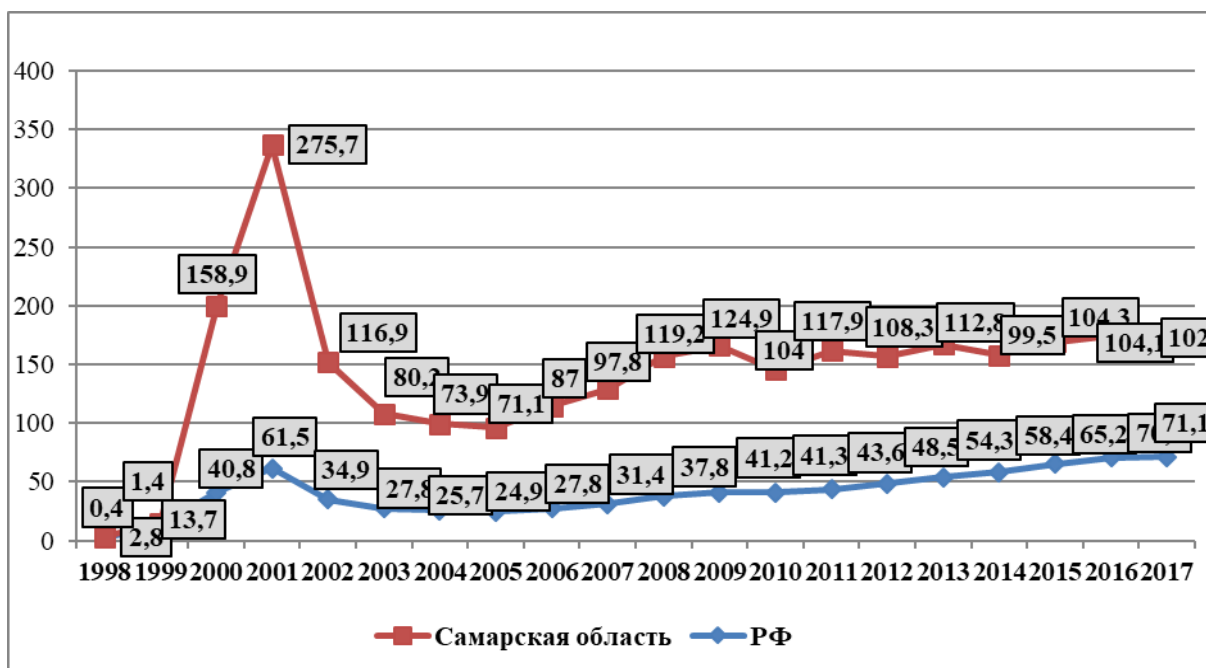


Рисунок 1.4 Многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией населения Самарской области и РФ (1998 – 2017 гг.) (в расчете на 100 000 постоянного населения).

Многолетняя динамика заболеваемости ВИЧ-инфекцией на территории Самарского региона, как и на территории РФ, имеет восходящий тренд, среднегодовой темп прироста в области составляет $T_{\text{прироста}}=45,4\%$.

В настоящее время отмечается естественная убыль населения Самарской области, при этом величина ежегодно снижается, и в 2016 году она составила 4176 человек, что на 10,2% меньше чем в 2015 году (рис 1.5.).

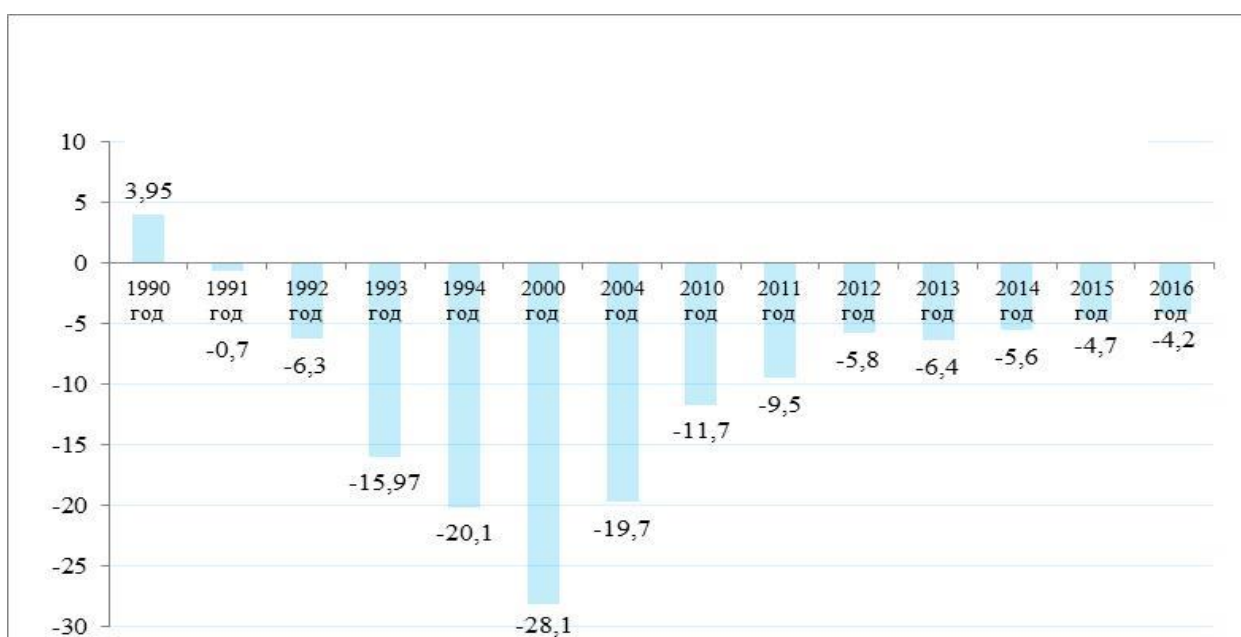


Рисунок 1.5 Динамика населения Самарской области (тысяч человек).

С момента наблюдения умерло больных с ВИЧ-инфекцией 23 745 (35,6%) человек, из них у 4 467 причиной смерти была ВИЧ-инфекция (18,8%) [33].

На территории региона ВИЧ-инфекция выявляется во всех возрастных группах населения. В 2000 г. среди инфицированных лиц преобладали мужчины (более 80%), эволюция инфекции проявляется увеличением числа инфицированных женщин, на долю которых в настоящее время приходится около 40,0% случаев ВИЧ (рис. 1.6).

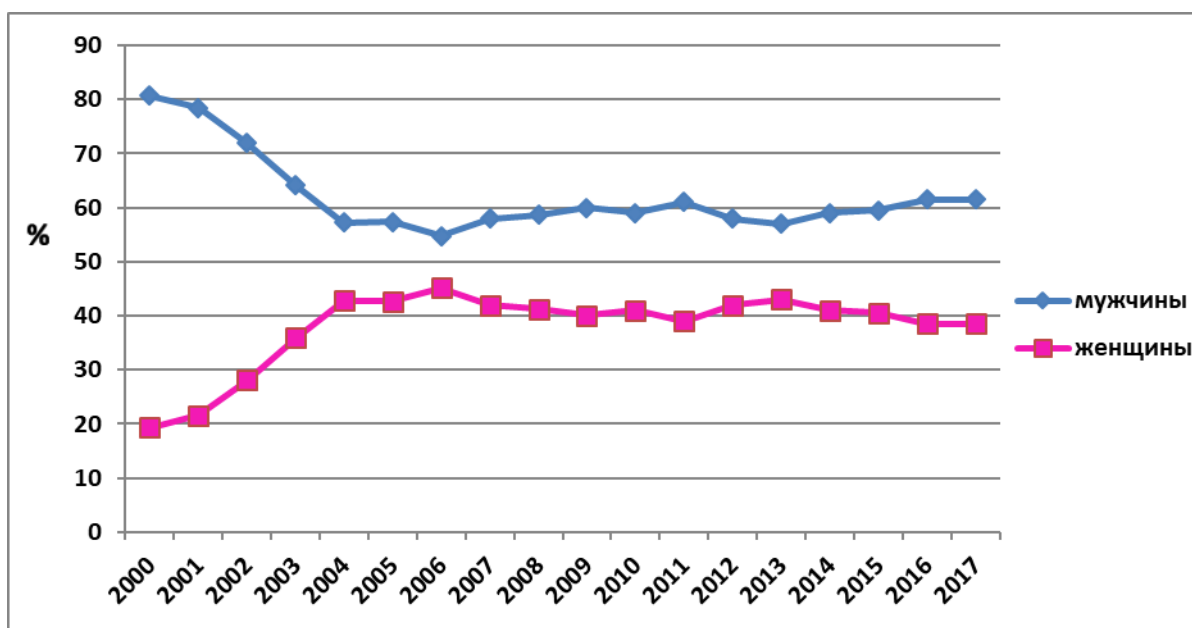


Рисунок 1.6 Динамика удельного веса ВИЧ-инфицированных мужчин и женщин в Самарской области с 2000 г.

Феминизация эпидемии создает угрозу реализации вертикального пути передачи ВИЧ-инфекции.

Инфицирование ребенка ВИЧ от матери может быть на всем сроке беременности и после родоразрешения (более 90% заражены перинатально) [24,82,94,106,158,175,184].

Инфицирование ребенка ВИЧ связано со многими факторами (стадия ВИЧ-инфекции матери, вирусная нагрузка, инфицирование плаценты, грудное вскармливание) [77,91].

Установлено, что вирус ВИЧ поражает плаценту гематогенным путем на любой стадии беременности [54,68,104,118]. Описаны факторы обнаружения вируса в 12-недельном плодном материале, в амниотической жидкости [169].

По данным отечественных и зарубежных авторов отмечается более высокий риск передачи инфекции от матери ребенку во время родоразрешения, чем во время беременности [68,157]. Возможно инфицирование при вскармливании ребенка грудью матерью, больной ВИЧ-инфекцией [58,105,164].

Отечественными и зарубежными исследователями определены ведущие факторы, повышающие риск передачи ВИЧ от матери к ребенку: поздние стадии ВИЧ-инфекции у беременной женщины; отсутствие любого из этапов ХП; преждевременное излитие околоплодных вод с длительным безводным промежутком; инвазивные вмешательства, повреждающие плод; недоношенность (гестационный возраст менее 37 недель); наличие клинических признаков внутриутробного инфицирования; грудное вскармливание [100,105,182].

Основными причинами отсутствия ХП у матерей и детей было скрывание роженицами факта наличия инфекции и позднее выявление инфекции уже после родов. Нельзя исключить серонегативный период ВИЧ у беременной во время обследования, при этом инфицирование обнаружено позже, и дети получили естественное вскармливание [23,25,30].

Анализ путей передачи ВИЧ в ПФО показал, что в 2016 г. регистрировали случаи инфицирования детей при грудном вскармливании (Удмуртская Республика - 5 детей, Ульяновская область – 2 ребенка) [45,46,58].

Кроме того, сохраняет актуальность половой и парентеральный пути заражения детей старшего возраста и подростков (до 10% общего числа ВИЧ-инфицированных) [10,17,91].

Проанализированы случаи передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку у женщин, беременность которых протекала на фоне ВИЧ-ассоциированного ТБ. Учитывая полученные данные, сделаны выводы о возможности вынашивания беременности ВИЧ-инфицированными женщинами, больными туберкулезом легких, и о прогнозе возможных осложнений [32,33,183].

1.2 Клинические особенности ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным инфицированием

При перинатальном инфицировании ВИЧ-инфекция протекает тяжелее, чем при парентеральном заражении [154,182]. Клинические проявления и исход заболевания зависят от сроков инфицирования ВИЧ [83,150]. Пациенты с иммунодефицитным состоянием наиболее восприимчивы к инфекциям: ОРВИ, тяжелые бактериальные инфекции, с тенденцией к рецидивированию и генерализации, которые могут влиять на продолжительность жизни [17,30,49,118,164].

У детей раннего возраста первыми признаками заболевания являются плоская весовая кривая и снижение массы тела [31,33,119,154]. Чаше отставание в физическом развитии отмечается с 3-6 месяцев, у части детей - уже с рождения [30,33,118,182].

У пациентов с перинатальным путем инфицирования ВИЧ кроме нарушения физического развития одними из первых проявлений заболевания могут быть анемия, гепато- и спленомегалия, лимфаденопатия, аденоидит [94,146,154]. В более старшем возрасте у детей основными клиническими проявлениями являются персистирующая генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, лихорадка, диарея, отставание в психомоторном развитии, тромбоцитопения с геморрагическими проявлениями, анемия [94,100,119].

Главным механизмом в развитии ВИЧ-инфекции является поражение иммунной системы, включающее изменения как клеточного, так и гуморального звеньев [26,33,155,164].

Следует учитывать, что взаимодействие ВИЧ с незрелой иммунной системой ребенка, запуск прямых и опосредованных иммунопатологических механизмов являются причиной неблагоприятного течения заболевания у детей, быстрого развития глубоких нарушений иммунного статуса, присоединения тяжелых оппортунистических инфекций, опухолей, что ведет

к снижению качества жизни и быстрому развитию летального исхода [30,146,156].

Особенностями иммунного статуса детей с ВИЧ инфекцией является снижение не только абсолютного, но и относительного количества CD3 и CD4-лимфоцитов, увеличение числа CD8-клеток, инверсия коэффициента CD3/CD4, высокая концентрация IgA, IgG и ЦИК [94,119,164]. Признаки умеренной иммуносупрессии отмечаются при большем числе CD4-лимфоцитов (750-1500 кл/мкл), чем у взрослых [10,30,71].

Классификация иммунных нарушений у детей представлена в таблице 1.2 [10].

Таблица 1.2

**Классификация иммунных нарушений у детей
в соответствии с возрастом**

№	Иммунная категория	Содержание CD4 в зависимости от возраста			
		< 11 мес.	12-35 мес.	36-59 мес.	> 5 лет
		% CD 4			Абс / мм ³
1.	Отсутствие иммунодефицита	>35	>30	>25	>500
2.	Умеренный иммунодефицит	30-35	25-30	20-25	350-499
3.	Выраженный иммунодефицит	25-29	20-24	15-19	200-349
4.	Тяжелый иммунодефицит	<25	<20	<15	<200

Иммунодефицитное состояние повышает восприимчивость детского организма к различным инфекциям и отражается на их течении: дети чаще переносят ОРВИ, тяжелые бактериальные инфекции с затяжным, рецидивирующим течением и генерализацией [71,164].

Для стадий вторичных заболеваний ВИЧ у детей характерны тяжелые, часто рецидивирующие инфекции, вызванные *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, некоторыми видами *Salmonella*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia Coli* [106,147].

Наиболее часто у детей отмечаются гнойный отит, менингит, пневмония с абсцедированием и вовлечением плевры, гнойные поражения кожи при сопутствующей экземе, бактериальные поражения суставов, костей, неоднократные эпизоды бактериального сепсиса [17,106]. Бактериальные инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией нередко являются основными причинами заболеваемости и смертности [146].

Помимо бактериальных инфекций, у детей при перинатальной трансмиссии могут наблюдаться оппортунистические инфекции: цитомегаловирусная, герпетическая, токсоплазменная, криптококковая инфекции, туберкулез, гистоплазмоз [31].

Самыми частыми оппортунистическими заболеваниями в пре-ВААРТ эру были: пневмоцистная пневмония, ЦМВ-инфекция, диссеминированная нетуберкулезная микобактериальная инфекция, а внедрение ВААРТ привело к значительному снижению заболеваемости этими инфекциями [172].

По данным В.Н. Тимченко (2010г.) наиболее часто у детей первого года жизни отмечается пневмоцистная пневмония (72% случаев) [119], реже – ЦМВИ (16%); инфекции, вызываемые вирусом Эпштейна-Барр, вирусом простого и опоясывающего герпеса [182].

ВИЧ не только иммунотропен, но и нейротропен. Нервная система наряду с иммунной является мишенью номер один для ВИЧ [106,118]. Неврологические расстройства являются ранними клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции у детей и доминируют в клинической картине у 70% пациентов. Поражение ЦНС – это основная причина социальной дезадаптации и летальных исходов при ВИЧ-инфекции [146].

Патогенез повреждения мозга при ВИЧ-инфекции разнообразен: это нейротоксичность растворимого вирусного белка gp 120; прямое цитопатогенное действие вируса на инфицированные им клетки нервной системы; повреждающее действие противовирусных антител и сенсibilизированных лимфоцитов против ВИЧ-инфицированных клеток

мозга и перекрестно реагирующих собственных мозговых антигенов; поражение мозга оппортунистическими инфекциями и опухолями [106, 147].

На первом году жизни у всех детей отмечается неврологическая симптоматика разной степени выраженности, отставание в психическом развитии [31,33,182]. У ВИЧ-инфицированных детей одним из ранних предвестников начала прогрессирования неврологической симптоматики считается ухудшение речевой функции [30].

Наряду с поражением речи, астено-невротический и церебро-астенический синдромы диагностируются в самом начале заболевания [71,100]. На поздних стадиях ВИЧ-инфекции у детей происходит замещение традиционной неврологической симптоматики специфическим поражением центральной нервной системы, вызванным вирусом ВИЧ в виде энцефалопатий и энцефалитов, которые ведут к необратимым последствиям и нередко являются причиной смерти [106,147].

К частым клиническим проявлениям детей, инфицированных ВИЧ перинатально, относятся поражения кожи, которые выявляются в зависимости от стадии болезни от 35 до 92% [33,106]. Первые элементы кожных поражений появляются в периоде новорожденности: рецидивирующие бактериальные инфекции кожи, персистирующий орофарингеальный кандидоз, атопические дерматиты [91,182].

Наиболее ярко проявления поражений кожи проявляются в четвертой стадии (А-В), когда появляются вторичные заболевания, вызванные оппортунистическими инфекциями. Поражения кожи на этих стадиях регистрируются в 90% [91,182]. К ним относятся пиодермиты, стафилококковые фолликулиты, периорбитальные целлюлиты, герпетические дерматиты, микозы (трихофития, гистоплазмоз, кандидоз, криптококкоз, споротрихоз) [33,164]. Хронические поражения кожи бактериально-грибковой этиологии являются частыми заболеваниями у детей на всех стадиях ВИЧ-инфекции [31].

Увеличивается число ВИЧ-инфицированных детей, имеющих патологию со стороны желудочно-кишечного тракта. Это может быть вызвано как оппортунистическими инфекциями, так и длительным приемом лекарственных препаратов. Если на ранних стадиях процесса лишь у каждого десятого ребенка имеются симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, то в стадии IVБ – у 80%, а в терминальной стадии у 100% детей диагностируется патология ЖКТ [33,106].

По течению ВИЧ-инфекция у детей может прогрессировать быстро или медленно. При перинатальном заражении 15-20% детей имеют быстрое прогрессирование с переходом в стадию вторичных заболеваний в течение первых 2-х лет жизни [30,71]. Первые признаки болезни появляются в 3-9 месяцев – отставание в развитии, рецидивирующие заболевания дыхательных путей и ЛОР-органов, персистирующая гипертермия, хроническая диарея, персистирующая генерализованная лимфаденопатия, увеличение печени и селезенки и др. [31,33].

Быстрое прогрессирование протекает на фоне тяжелого иммунодефицита, проявляется острым ВИЧ-энцефалитом и, нередко, пневмоцистной пневмонией независимо от числа CD4-лимфоцитов [94]. Более медленное развитие болезни отмечено у 75-80% детей, клиническая манифестация начинается в возрасте 5-7 лет [31].

1.3 Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей и подростков на современном этапе

Заболеваемость детей ТБ в России, начиная с 1990-х годов, была напряженной, но за последние 5 лет отмечается стойкое снижение показателей. В 2016 году заболеваемость туберкулезом детей Российской Федерации оставила 11,3 на 100 тыс. детского населения до 14 лет, 24,0 на 100 000 в возрасте 15-17 лет. Ситуация по эпидемиологии туберкулезной инфекции у детей за последние 10 лет изменилась. Это связано, прежде

всего, с появлением новых диагностических тестов, широкого внедрения компьютерной томографии, новых препаратов [4,5,81,86,133].

На ситуацию, безусловно, влияет наличие ВИЧ-инфекции у детей и постепенный рост ее распространения, что создает принципиально новую группу риска по возникновению ТБ у детей и подростков [49,86].

Все это требует новых подходов, дифференцированного междисциплинарного взаимодействия первичного звена здравоохранения и фтизиатрической службы [6,90,97].

Заболеваемость ТБ у детей является важным показателем, отражающим общую ситуацию по туберкулезу в регионе. По данным Всемирной организации здравоохранения дети в возрасте до 15 лет составляют 11% от вновь зарегистрированных случаев ТБ, в среднем составляя в разных странах от 3 до 25% [114].

Для диагностики туберкулезной инфекции у детей до 7 лет используется проба Манту с 2 ТЕ и с 8 лет – Диаскинтест [7,19,38,42,116,140,159].

Туберкулезная инфекция у каждого третьего ребенка выявляется при проведении туберкулинодиагностики. Также сохраняется выявление ТБ при обращении с жалобами в лечебные учреждения, что требует настороженности педиатров при обследовании детей [7,19,38,42,73,116,140]. Неправильная оценка клинических проявлений сказывается на исходах туберкулеза. По данным некоторых авторов полное рассасывание имеющихся изменений наблюдается редко [97,115,128].

Основным методом раннего выявления ТБ у детей является туберкулинодиагностика, половина всех заболевших туберкулезом детей выявлена с ее помощью. Однако у детей среднего школьного возраста, имевших сопутствующую патологию, ТБ часто выявлялся по обращению в учреждения первичного звена здравоохранения с наличием клинических проявлений [107,108,113].

Многие авторы связывают повышение показателя с лучшим выявлением, обследованием детей методом компьютерной томографии (КТ) и применением пробы с аллерген туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении. С 2013 года отмечается снижение заболеваемости у детей и подростков [8].

Гиперергические пробы с препаратом Диаскинтест позволяют выделить группу детей с подозрением на активный ТБ. В данной группе чаще устанавливается латентная туберкулезная инфекция при наличии контакта или локальная форма ТБ. Таких детей надо обследовать с помощью компьютерной томографии органов грудной клетки [74,123].

Основным фактором риска инфицирования детей МБТ является контакт с больным туберкулезом в очаге туберкулезной инфекции, где проживают бактериовыделители [2,65,78,87,120,121,144]. В 2016 году показатель заболеваемости детей ТБ в таких очагах в 42 раза превысил заболеваемость туберкулезом среди постоянного населения этого возраста [6].

В настоящее время у детей старшего школьного возраста и подростков наблюдаются вторичные формы ТБ органов дыхания, с преобладанием инфильтративного туберкулеза легких, в 2,5 раза чаще бывает осложненное течение ТБ [6,9,20,60].

Среди детей и подростков выявляются лекарственно-устойчивые штаммы, отмечается рост МЛУ ТБ [13,87,88,89,108,115].

Многие авторы отмечают, что по-прежнему большое значение имеют социальные факторы риска, но в начале XXI века добавилась ВИЧ-инфекция [44,48,53,64,114,117,125,129]. Наиболее частой формой у детей остается туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ), в некоторых случаях осложняющийся диссеминацией [55,115,145].

Самарская область на фоне снижения показателя заболеваемости туберкулезом характеризуется увеличением доли больных с сочетанной

инфекцией ВИЧ/ТБ, показатель превышает 30% среди впервые выявленных, опережая планируемые показатели РФ к 2010г. [5,6,39,127].

Диагностика малых форм ТВГЛУ связана с улучшением диагностики туберкулеза с внедрением компьютерной томографии [128,131,132].

Можно отметить, что в период снижения заболеваемости ТБ у детей появляется риск роста заболеваемости, обусловленный повышением количества детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. Также сохраняется значение социальных и соматических факторов, которые часто сочетаются с факторами риска для инфицирования ВИЧ.

1.4 ВИЧ-инфекция и туберкулез у детей – новая проблема современной медицины и общества

Рост ВИЧ-инфекции на фоне имеющейся заболеваемости ТБ привел к возникновению нового эпидемического процесса – ВИЧ-ассоциированного туберкулеза. Такая тенденция особенно заметно в регионах с высокой пораженностью, как ВИЧ-инфекцией, так и ТБ [135,136,137]. В таких территориях туберкулез выявляется у 50–75% ВИЧ-инфицированных больных, что оказывает негативное влияние на эпидемический процесс [92,125,166].

Российская Федерация в настоящее время относится к странам с неблагоприятной ситуацией по ТБ, сочетанному с ВИЧ-инфекцией [86,92,100].

Туберкулез наиболее часто является причиной смерти среди ВИЧ-инфицированных [18,61]. 57% случаев заболевания ТБ среди людей, живущих с ВИЧ, не были диагностированы, что привело к 390 000 случаям смерти [21,36,134]. Заболеваемость туберкулезом среди пациентов с ВИЧ-инфекцией составила 2043,1 на 100 000 населения, что в 43,5 раза больше, чем в среднем среди населения России (47,0 на 100 000) [85].

В период улучшения эпидемической ситуации по ТБ в России, значительного снижения показателя заболеваемости детского населения, появляется проблема туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией [35,49,135,137,138].

В США, Великобритании 12% детей, больных ТБ, инфицированы ВИЧ [155]. Среди южноафриканских детей активный туберкулез развивался в 6 раз чаще у детей, больных ВИЧ-инфекцией [163]. В Эфиопии и Южной Африке, Таиланде ТБ часто являлся причиной высокой смертности детей с ВИЧ-инфекцией [163,169,172,176].

ВИЧ-инфекция создает предрасположенность к ТБ из-за снижения клеточного иммунного ответа. Снижение числа CD4 в результате воздействия ВИЧ уменьшает секрецию цитокинов, необходимых для активации макрофагов, что повышает вероятность развития активных форм ТБ [12,22,179,180].

Туберкулез у детей с ВИЧ-инфекцией чаще развивается при выраженной иммуносупрессии ($CD4 < 15\%$) [161]. Клинические проявления ТБ могут различаться в зависимости от возраста пациента, состояния его иммунитета, от стадии самой ВИЧ-инфекции. У детей, зараженных ВИЧ перинатально, при инфицировании МБТ период появления симптомов туберкулеза может быть в течение 6-8 недель [16,22].

Туберкулез у детей с ВИЧ-инфекцией и у детей без ВИЧ-инфекции имеет схожие черты, только у детей с ВИЧ несколько чаще наблюдается лихорадка. Есть риск генерализации процесса, чаще может быть внелегочная локализация [62,69].

В настоящее время выделены основные клинические симптомы заболевания ТБ у детей:

- а) длительный кашель (без видимого улучшения в течение 21 дня);
- б) повышенная температура тела (выше 38°C в течение 14 дней при исключении других заболеваний);

в) снижение массы тела или замедление ее роста [101].

Диагноз туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией ставится при наличии контакта с больным ТБ в анамнезе, результата туберкулиновой кожной пробы, рентгенологического метода исследования органов грудной клетки и наличии клинических признаков [28,95,139].

Своевременная диагностика ТБ у лиц с ВИЧ-инфекцией может быть затруднена из-за атипичной клинической картины заболевания и отрицательных кожных тестов, схожести клинической картины с другими ВИЧ-ассоциированными состояниями [28,95,111,130].

При ВИЧ-инфекции диагностические кожные пробы теряют специфичность, так как ВИЧ нарушает иммунный статус, что приводит к снижению ГЧЗТ, и соответственно, ответной реакции на туберкулиновый аллерген.

В России проводится много исследований по изучению ТБ у взрослых, больных ВИЧ-инфекцией. Отмечается, что при выраженном иммунодефиците преобладают диссеминированные процессы [124].

При глубоком иммунодефиците диагностика ТБ у взрослых также затруднена из-за наличия вторичных заболеваний, имеющих похожую клиническую картину [13]. Формы ТБ у детей отличаются от форм туберкулеза у взрослых, при этом у взрослых также могут отмечаться поражения ВГЛУ.

У детей основной формой является туберкулез ВГЛУ (чаще малые формы), который протекают бессимптомно, выявляются с помощью КТ [32,33,37,57,118,119]. У детей старшего возраста ТВГЛУ может протекать с поражением легочной ткани, у подростков - с формированием вторичных форм туберкулеза [6,88].

У детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, при отсутствии вакцинации БЦЖ, основным фактором риска развития ТБ является контакт с больным туберкулезом (от 63,3% до 83,0%) [1,3,15,34,50,110].

Исследований по чувствительности кожных диагностических проб с туберкулином у детей с ВИЧ-инфекцией в зависимости от стадии заболевания в настоящее время недостаточно. В имеющихся публикациях множество противоречивых данных по наличию как отрицательных, так и положительных результатов. Отмечено, что в 15-33% случаев пробы выраженные или гиперергические, отрицательные результаты определены в 15% случаев [22,47,79,89,128].

Работы последних лет по применению аллергена туберкулезного рекомбинантного у лиц с ВИЧ-инфекцией также показывают противоречивые результаты. При положительных результатах размеры пробы Манту с 2 ТЕ сопоставимы с результатами пробы «Диаскинтест». Данная проблема по эффективности диагностической ценности кожных проб требует дальнейшего изучения. Нет критериев оценки ранней диагностики туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей. Также нет опыта по междисциплинарному подходу к наблюдению детей с ВИЧ-инфекцией.

Необходимы дальнейшие разработки по раннему выявлению туберкулезной инфекции, что и послужило поводом для проведения настоящей исследовательской работы.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ И ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ МЕТОДЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

В соответствии с целями и задачами разработана схема исследования.

Настоящее исследование проведено в 2012 - 2017 гг. и выполнено в четыре этапа.

На первом этапе работы рассмотрены данные ежегодных статистических отчетов ГБУЗ СО «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» и ГБУЗ «СОКПТД им. Н.В. Постникова».

Задачи первого этапа исследования: изучение эпидемической ситуации по ВИЧ-инфекции в Самарской области; определение динамики рождения детей от ВИЧ-инфицированных матерей.

На втором этапе работы методом ретроспективного и проспективного продольного анализа обследованы 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. Исследование проведено на базе ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» (главный врач А.В. Спирин).

Среди детей I группы выделены 2 подгруппы:

IA подгруппа – дети с 3 стадией ВИЧ-инфекцией (n=59);

IB подгруппа – дети с 4 стадией ВИЧ-инфекцией (n=65): 4 А стадия (n=57), 4 Б (n=8).

Поскольку пациентов с 4 Б стадией было 8, выделять их в отдельную подгруппу мы сочли нецелесообразным.

Задачи второго этапа исследования: определение статистически значимых факторов риска реализации ВИЧ-инфекции у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей; оценка проведения химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку. Выявление

основных клинических особенностей ВИЧ-инфекции, сопутствующих и вторичных заболеваний.

Третий этап работы заключался в дополнительном обследовании у фтизиатра пациентов IA (n=14) и IB (n=15) подгрупп.

Задачи третьего этапа исследования: определение факторов риска инфицирования микобактериями туберкулеза у ВИЧ+ пациентов.

На четвертом этапе работы методом ретро- и проспективного продольного исследования обследовано 76 детей с локальными формами туберкулеза. Было сформировано две группы:

III группа (основная группа) – дети, больные ВИЧ-инфекцией с локальной формой туберкулеза (n=26);

IV группа (группа сравнения) – дети, больные локальной формой туберкулеза без ВИЧ-инфекции (n=50).

Задачи четвертого этапа: изучение особенностей туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией; выделение статистически значимых факторов риска развития туберкулезной инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией; разработка формулы расчета вероятности развития туберкулеза, алгоритма наблюдения за пациентами с ВИЧ-инфекцией и проведения противотуберкулезных мероприятий у детей с ВИЧ-инфекцией, заразившихся перинатально.

Дизайн исследования представлен на рисунках 2.1 и 2.2.

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

**IV этап (ретро- и проспективный)**

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

Выявление особенностей туберкулеза при ВИЧ-инфекции

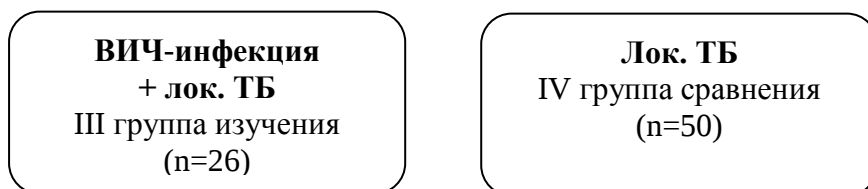


Рис.2.1 Дизайн исследования (этапы, группы обследованных детей).

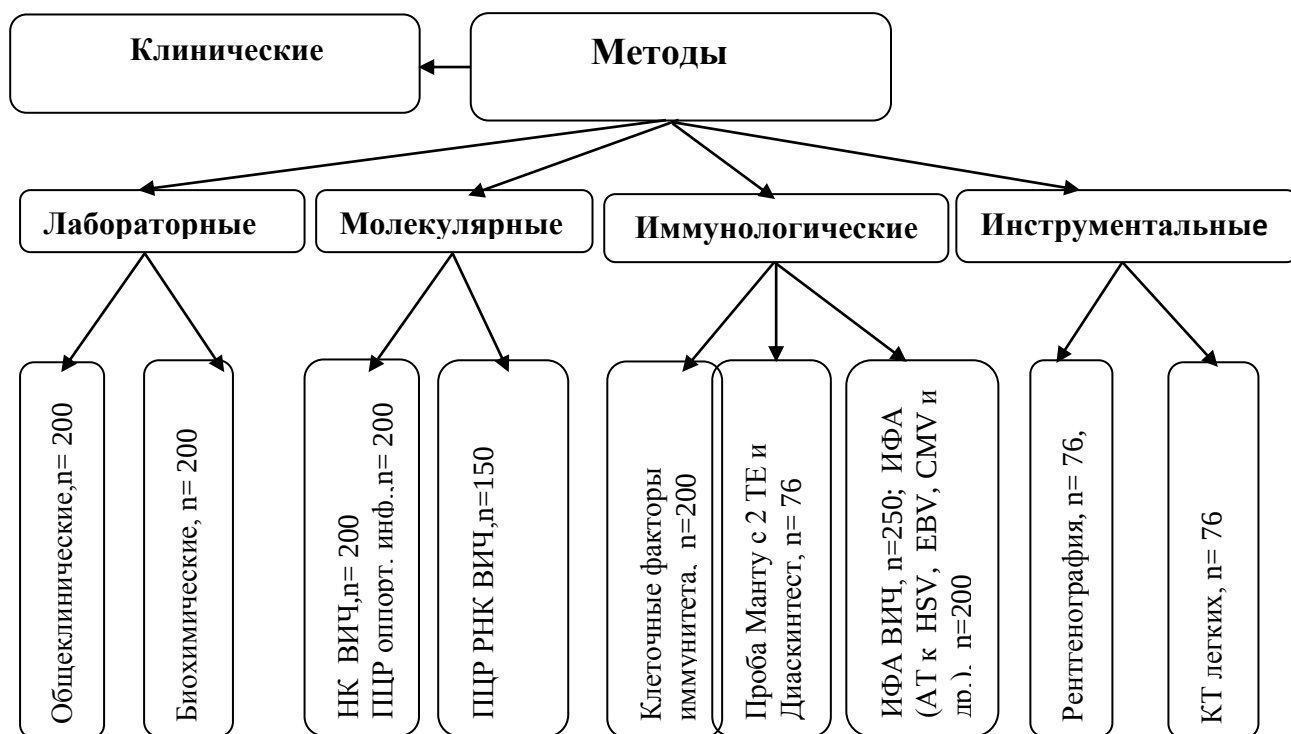


Рис.2.2 Дизайн исследования (методы исследования).

2.1 Общая характеристика пациентов

На втором этапе осуществлено наблюдение за 124 детьми в возрасте от года до 14 лет, с диагнозом ВИЧ-инфекция, состоящих на учете в ГБУЗ «Самарский областной клинический центр профилактики и борьбы со СПИД» (СПИД-центр).

Критерии включения больных в клиническое наблюдение (II этап):

- информированное согласие родителей больного ребенка на участие в наблюдении;
- возраст пациентов от 1 года до 14 лет включительно;
- наличие ВИЧ-инфекции, доказанное иммуноферментными (ИФА, иммуноблоттинг) и молекулярными методами (НК ВИЧ);
- доказанный перинатальный путь инфицирования;
- регулярное наблюдение в СПИД-центре у врача-инфекциониста.

Критерии исключения больных из клинического наблюдения:

- отказ родителей от участия;
- нерегулярное наблюдение в Центре.

На третьем этапе дети с ВИЧ-инфекцией наблюдались фтизиатром, дополнительным фактором включения в исследования являлись:

- наличие контакта с больным ТБ;
- выявление инфицирования МБТ методами иммунодиагностики;
- наблюдение у фтизиатра 2 раза в год.

На четвертом этапе изучены 76 пациентов в возрасте от 4 до 17 лет, с диагнозом ВИЧ-инфекция, все пациенты находились на лечении ГБУЗ «СОКПТД им. Н.В. Постникова».

Критерии включения больных в клиническое наблюдение (IV этап):

- информированное согласие родителей больного ребенка на участие в наблюдении;
- возраст пациентов от 4 до 17 лет включительно;
- наличие туберкулезной инфекции, доказанное методами иммунодиагностики, инструментальными методами;
- регулярное наблюдение у врача-фтизиатра.

Критерии исключения больных из клинического наблюдения:

- отказ родителей от участия;
- нерегулярное наблюдение.

Все дети наблюдались фтизиатром и консультировались на кафедре детских инфекций, кафедре фтизиатрии и пульмонологии СамГМУ.

Всем пациентам проведено обследование, согласно разработанной анкете обследования больного, принятой и утвержденной этической комиссией СамГМУ (председатель – профессор Л.Т. Волова). Статистическая обработка результатов исследования осуществлена согласно принципам доказательной медицины [27], утвержденным Центром

доказательной медицины СамГМУ (руководитель - профессор А.С. Шпигель).

2.2 Общеклинические методы

Дети с ВИЧ-инфекцией находились под наблюдением педиатра СПИД-центра. Дети с 3 стадией (при отсутствии клинических проявлений ВИЧ-инфекции и иммунных нарушений) наблюдались один раз в 6 месяцев. Пациенты с 4 стадией (при наличии клинических проявлений и/или снижении показателей иммунного статуса до 2 и 3 иммунной категории) осматривались и обследовались не реже одного раза в три месяца.

Осмотр фтизиатром проводился 2 раза в год. В клиническое обследование входил тщательный опрос, осмотр ребенка, выяснение жалоб, сбор анамнеза, а также проведение физикальных методов обследования. Изучали эпидемиологические факторы риска – контакт с больным туберкулезом, медико-биологические факторы риска – наличие или отсутствие вакцинации БЦЖ. Оценивали социально-отягощающие факторы семьи. Также оценивали результаты иммунодиагностики и динамику кожных диагностических проб.

Диагноз заболевания «ВИЧ-инфекция» устанавливали на основании имеющихся эпидемиологических (рождение ребенка от ВИЧ-инфицированной матери, грудное вскармливание ребенка ВИЧ-инфицированной женщиной), клинических (генерализованная лимфаденопатия, гепато-, спленомегалия, синдром истощения, проявления вторичных заболеваний инфекционного генеза (оппортунистические инфекции), проявление заболеваний, связанных с ВИЧ общими путями инфицирования).

Диагноз устанавливали в соответствии с общепринятой классификацией (классификация ВИЧ-инфекции, 2006г., рекомендована

приказом Министерства здравоохранения и социального развития России от 17.03.2006 № 166).

Иммунодефицитным состоянием считали: у детей до 5 лет – процентное содержание CD4-лимфоцитов, учитывая физиологический лимфоцитоз у детей младшего возраста; у пациентов старше 5 лет – абсолютное содержание CD4-лимфоцитов, соответствующее показателям взрослого человека (табл. 1.2).

2.3 Лабораторные и иммунологические методы

Всем детям проводили общий анализ крови с развёрнутой лейкоцитарной формулой (гематологический анализатор «Medonic» (Швеция). Исследовали общий анализ мочи, биохимический анализ крови (автоматический биохимический анализатор «Biolyzer» 600). Процентное содержание субпопуляций лимфоцитов оценивали иммунологическими методами с помощью меченых ФИТЦ и фикоэритрином МКАТ серии LT («Сорбент», Москва).

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 (автоматический иммуноферментный анализатор «Freedom EVO lyzer 200»). При положительном результате анализ проводился с той же сывороткой двукратно. Если получен хотя бы еще один положительный результат сыворотки, анализ направляется в референс-лабораторию. Для подтверждения специфичности первичного положительного результата на втором этапе использовали метод иммуноблоттинга.

Методами ИФА и ПЦР (качественный метод) определяли маркеры вторичных инфекций, сопровождающих ВИЧ-инфекцию.

Иммунофлюоресценцию клеток оценивали на лазерном проточном цитофлуориметре «Calibur» («BD»USA) в режиме Cell Quest Pro.

Всем детям проводили поиск МБТ в промывных водах желудка или в мокроте трехкратно: скопия мазка по Цилю-Нильсену, люминесцентная микроскопия, GeneXpert, посев на плотную среду Левенштейна-Йенсена, посев в пробирки MGIT с жидкой средой Middlebrook 7H9 с последующей инкубацией в автоматизированном анализаторе BACTECMGIT 960 (Becton Dickinson, США). У пациентов с положительным результатом на МБТ определяли лекарственную устойчивость к противотуберкулезным препаратам методом абсолютных концентраций по общепринятым методикам.

2.4 Кожные пробы в ранней диагностике туберкулеза

На основании приказа от 23.03.2003 г. №109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» проба Манту с 2ТЕ ППД-Л проводилась на внутренней поверхности средней трети предплечья, результат оценивали через 72 часа в мм. Пробу считали отрицательной при отсутствии папулы и гиперемии. При наличии папулы 2-4 мм - сомнительной. Инфекционной считали пробу: впервые положительная проба (папула более 5 мм); при размере папулы более 12 мм; при увеличении размера пробы за 1 год на 6 мм и более, с нарастающей чувствительностью на протяжении трех и более лет.

Детям ставилась в условиях ПТД проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (Диаскинтест), результаты оценивались как отрицательный - при отсутствии реакции или гиперемии до 2 мм или «синяка» до 1-3 мм в диаметре; сомнительный - наличие гиперемии без инфильтрата; положительный - инфильтрат любого размера.

Для оценки выраженности размера папулы положительные пробы разделяли на слабо выраженные - при наличии инфильтрата размером до 5

мм, умеренно выраженные - при размере 5-9 мм, выраженные - 10 мм и более, гиперергические - при размере инфильтрата 15 мм и более, при везикуло-некротических изменениях и/или лимфангите, лимфадените независимо от размера инфильтрата. Сомнительные и положительные результаты оценивались как признаки активной туберкулезной инфекции.

2.5 Рентгенологические методы обследования

Проводилась обзорная рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях, линейная томография на оптимальных срезах в соответствии с требованиями, предъявляемыми к этой процедуре в отечественной литературе. Всем детям с подозрением на туберкулез проводилась компьютерная томография (16-срезовой компьютерный томограф «Bright Speed»).

2.6. Методы обработки полученных результатов

Статистическую обработку числового материала проводили с использованием статистического пакета IBMSPSS Advanced Statistics 24.0 № 5725-A54, лицензия: Z125-3301-14.

Для выбора статистических методов анализа показателей на первом этапе проведена проверка статистических гипотез о нормальности распределения показателей.

Статистическая гипотеза – это гипотеза, которая относится к виду или отдельным параметрам распределения случайной величины.

Пусть $f(X, \Theta)$ – закон распределения случайной величины X с некоторым параметром Θ . Тогда:

Но (нулевая гипотеза) – $\Theta = \Theta_0$,

H1 (альтернативная или конкурирующая гипотеза) - $\Theta = \Theta_1$,

Но отклоняется в том случае, когда вероятность того, что она верна, оказывается ниже некоторого уровня, называемого *уровнем значимости*.

Для проверки гипотезы о нормальности распределения случайной величины использован тест Шапиро-Уилка.

Тест Шапиро-Уилка основан на оптимальной линейной несмещенной оценке дисперсии к ее обычной оценке методом максимального правдоподобия (W).

Статистика имеет вид:

H_0 : распределение нормальное - значение теста W Шапиро-Уилка стремится к 1 при любом значении p.

H_1 : распределение отличается от нормального - значение теста W Шапиро-Уилка стремится к 0 при $p < 0,05$.

При использовании критерия важно обращать внимание не только на значение показателя W, но и на уровень статистической значимости. Так как нулевая гипотеза сформулирована о том, что распределение нормальное, то она будет приниматься при условии, что уровень статистической значимости $p > 0,05$ и высоких значений ($> 0,9$) W. В ином случае, принимается альтернативная гипотеза.

$$W = \frac{1}{S^2} \left[\sum_i^n a_{n-i+1} (x_{n-i+1} - x_i) \right]^2$$

где

$$S^2 = \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2, \bar{x} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n x_i$$

Числитель является квадратом оценки среднеквадратического отклонения Ллойда.

Коэффициенты a_{n-i+1} – табличные значения.

Критическое значение W (крит.) находится по таблице.

Если $W < W$ (крит.), то нулевая гипотеза о нормальности распределения отклоняется.

Для статистического анализа использовались параметрические критерии: среднее арифметическое ($X_{cp.}$), минимальное значение выборки (X_{min}), максимальное значение выборки (X_{max}), среднее линейное отклонение (d), среднее квадратическое отклонение (σ).

Среднее арифметическое значение находилось по формуле:

$$X_{cp.} = \frac{\sum x}{n}$$

Среднее линейное отклонение:

$$d = \frac{\sum |x_i - x_{cp.}|}{n}$$

Среднее квадратическое отклонение:

$$\sigma = \sqrt{\frac{\sum (x_i - x_{cp.})^2}{n}}$$

Оценка статистической значимости проводилась с помощью t - критерия Стьюдента:

$$t = \frac{X_{cp.1} - X_{cp.2}}{\sqrt{\frac{s_1^2}{n_1} + \frac{s_2^2}{n_2}}}$$

Значение t-критерия сравнивали с его критических табличным значением при числе степеней свободы f и уровне значимости $p = 0,05$.

Число степеней свободы оценивалось по формуле:

$$f = (n_1 + n_2) - 2$$

Если $t_{расч.} \geq t_{табл.}$ – делается вывод о значимости различий между сравниваемыми величинами.

Если $t_{расч.} \leq t_{табл.}$ – различия между сравниваемыми величинами не значимы.

Для показателей, не подчиняющихся нормальному распределению, использовались критерии, как M_0 , M_e .

Мо (мода) – значение признака, которое наиболее часто встречается в совокупности показателей:

$$M_o = x_{M_o} + h_{M_o} \cdot \frac{f_2 - f_1}{2f_2 - f_1 - f_3}$$

где X_{M_o} - начало модального интервала;

h_{M_o} - величина модального интервала;

f_2 - частота модального интервала;

f_1 - частота предмодального интервала;

f_3 - частота послемодального интервала.

Ме (медиана) – значение признака, которое лежит в середине ранжированного ряда и делит этот ряд на две равные по численности части:

$$Me = X_{Me} + h_{Me} * \frac{\frac{1}{2} \sum f - S_{M_{\frac{n}{2}}-1}}{f_{Me}}$$

где X_{Me} - нижняя граница медианного интервала;

h_{Me} - величина медианного интервала;

S_{Me} - накопленная частота (частость) до медианного интервала;

f_{Me} - частота (частость) медианного интервала.

Для выявления различий между показателями двух групп (основной и контрольной) был использован непараметрический метод – исследование двумерной таблицы сопряженности 2х2.

Сначала рассчитывается ожидаемое количество наблюдений для каждой из ячеек таблицы взаимной сопряженности (при условии справедливости нулевой гипотезы об отсутствии взаимосвязи) путем перемножения сумм рядов и столбцов с последующим делением полученного произведения на общее число наблюдений (табл. 2.1).

Таблица взаимной сопряженности

	Исход есть	Исхода нет	Всего
Фактор риска есть (1 группа)	A	B	A + B
Фактора риска нет (2 группа – контрольная)	C	D	C + D
Всего	A + C	B + D	(A+B) + (C+D)

Для оценки таблицы взаимной сопряженности используется Критерий Пирсона χ^2

На основании эмпирических и теоретических частот определяется критерий Пирсона (χ^2):

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^r \sum_{j=1}^c \frac{(O_{ij} - E_{ij})^2}{E_{ij}}$$

где i – номер строки (от 1 до r),

j – номер столбца (от 1 до c),

O_{ij} – фактическое количество наблюдений в ячейке ij ,

E_{ij} – ожидаемое число наблюдений в ячейке ij .

Если число ожидаемого явления меньше 10 хотя бы в одной ячейке, рассчитывается критерий χ^2 с поправкой Йетса.

При сравнении двух групп, в случае отсутствия нормального распределения анализируемых показателей, был использован непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

U-критерия Манна-Уитни по формуле:

$$U = n_1 \cdot n_2 + \frac{n_x \cdot (n_x + 1)}{2} - T_x$$

Для установления зависимостей проявлений ВИЧ и туберкулезной инфекции у детей проведен корреляционный анализ. Основной задачей корреляционного анализа является оценка направленности и тесноты связи между изучаемыми показателями.

Теснота связи количественно оценивалась величинам коэффициентов корреляции.

Коэффициент линейной корреляции Пирсона используется для оценки тесноты (силы) связи между двумя переменными в случаях, если:

- 1) рассматриваемая связь линейная;
- 2) обе переменные измерены в сильных шкалах (реляционной или интервальной).

Коэффициент линейной корреляции Пирсона (r) рассчитывался по формуле:

$$r = \frac{\sum_{i=0}^n (xi - \bar{x}) \times (yj - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=0}^n (xi - \bar{x})^2 \times \sum_{i=0}^n (yj - \bar{y})^2}}$$

Величина коэффициента корреляции изменяется в интервале $-1 \leq r \leq 1$.

При $r = -1$ – между переменными существует функциональная связь, при $r = 0$ – прямая функциональная связь. Если $r = 0$, то значение X и Y в выборке некоррелированы.

Количественная оценка тесноты связи между изучаемыми признаками может быть установлена по величине эмпирического корреляционного отношения по шкале Чеддока (табл. 2.2).

Таблица 2.2

Шкала Чеддока

Количественная мера тесноты связи	Характеристика связи	Количественная мера тесноты связи	Характеристика связи
0÷0,1	отсутствует	0,71÷0,9	тесная
0,11÷0,3	слабая	0,91÷0,99	сильная
0,31÷0,5	умеренная	0,991÷1	функциональная
0,51÷0,7	заметная		

Для изучения тесноты связи между признаками, между которыми отсутствует линейная связь, измеренными в количественных и порядковых шкалах использован метод ранговой корреляции, к которому относится коэффициент ранговой корреляции Спирмена (r):

Коэффициенты ранговой корреляции Спирмена:

$$\rho = 1 - \frac{6 \sum d^2}{n^3 - n} \text{ или } \rho = 1 - \frac{6 \sum d^2}{n(n^2 - 1)}$$

где:

d – разность рангов x и y ;

n – число наемых пар значений x и y .

Коэффициенты корреляции Спирмена принимают значения на отрезке $[-1; 1]$. В статистической литературе общеприняты следующие градации:

если $\rho < |0,3|$ – статическая связь между признаками практически отсутствует;

если $\rho \in [0,3; 0,5]$ – статистическая связь считается слабой;

если $\rho \in [0,6; 0,7]$ – статистическая связь считается умеренной;

если $\rho > |0,7|$ – статистическая связь считается сильной.

Для изучения тесноты связи между переменными, когда одна из переменных представлена в порядковой шкале (X), другая – в дихотомической шкале (Y), используется рангово-бисериальный коэффициент корреляции:

$$r_{rb} = \frac{2}{n} * (\bar{X}_1 - \bar{X}_0)$$

где $\bar{X}_1$ – средний ранг объектов, имеющих единицу по Y ;

$\bar{X}_0$ – средний ранг объектов с нулем по Y ;

n – объем выборки

Проверка гипотезы о значимости рангово-бисериального коэффициента корреляции осуществляется с помощью критерия Стьюдента.

Эмпирическое значение:

$$|r| = \frac{|r_{rb}|}{\sqrt{1 - r_{rb}^2}} \cdot \sqrt{n - 2}$$

сравнивается с критическим (табличным) значением $t_{кр}$. Для числа степеней свободы $f = n - 2$.

Если выполняется условие $|t| \leq t_{кр. (f)}$, нулевая гипотеза не отвергается. Рангово-бисериального коэффициента корреляции значимо отличается от нуля, если эмпирическое значение $|t|$ попадает в критическую область, то есть выполняется условие $|t| > t_{кр. (n-2)}$.

Для расчета риска развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей была применена логистическая регрессия или логит-регрессия-статистическая модель, используемая для предсказания вероятности возникновения некоторого события путём подгонки данных к логистической кривой.

Логистическая регрессия применяется для предсказания вероятности возникновения некоторого события по значениям множества признаков. Для этого вводится *зависимая переменная* Y , которая может принимать одно из двух значений — событие не произошло (0) и событие произошло (1), и множество *независимых переменных* (предикторов) — $X_1, X_2, \dots, X_n$, на основе значений которых вычисляется вероятность принятия того или иного значения зависимой переменной.

Делается предположение о том, что вероятность наступления события $Y=1$ равна:

$$P\{Y = 1 | x\} = f(z),$$

где

$$Z = b_0 + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + b_3 * X_3 + \dots + b_n * X_n$$

b – векторы-столбцы значений независимых переменных $1, X_1, X_2 \dots X_n$ и параметров (коэффициентов регрессии) - $b_0, b_1, b_2 \dots b_n$.

$f(z)$ – логистическая функция (сигмоид или логит-функция):

Оценка вероятности наступления события оценивается по формуле:

$$P(Y/X) = \frac{e^{-(b_0 + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + b_3 * X_3 + \dots + b_n * X_n)}}{1 + e^{-(b_0 + b_1 * X_1 + b_2 * X_2 + b_3 * X_3 + \dots + b_n * X_n)}}$$

или

$$P(Y/X) = \frac{e^{-z}}{1 + e^{-z}}$$

Оценка коэффициентов логистической регрессии $(b_0, b_1, b_2 \dots b_n)$ осуществлялась методом максимального правдоподобия, который предполагает, что в качестве оценки неизвестного параметра Θ , выбирается то его значение, при котором достигается максимум функции правдоподобия, т.е.:

$$\hat{\theta} = \operatorname{argmax} L(\theta, x_1, x_2 \dots x_n)$$

Предполагая, что наблюдения, по результатам которых получена обучающая выборка, независимы, функция правдоподобия имеет вид:

$$L(b_0, b_1 \dots b_n) = \prod_{i=1}^n p_i^{y_i} \cdot (1 - p_i)^{1-y_i}$$

Где i – номер наблюдения, p_i – вероятность того, что при тех значениях признаков, которые указаны в i -наблюдении, переменная отклика примет значения y_i ($i = 1, 2, 3 \dots n$). Согласно принципу максимального правдоподобия, в качестве исходного вектора коэффициентов $(b_0, b_1, b_2 \dots b_n)$ принимается тот вектор, при котором достигается максимум функции.

Проверка значимости коэффициентов логистической регрессии $(b_0, b_1, b_2 \dots b_n)$ проводилось при помощи теста Вальда, использующей распределение χ^2 :

$$W = (\hat{b} - b_0)^2 / D(\hat{b})$$

где $\hat{b}$ – оценка параметра, полученного методом максимального правдоподобия; b_0 – предполагаемое значение параметра; $D(\hat{b})$ – дисперсия оценки.

Оценка качества логистической регрессии проведена с использованием критерия «отношение шансов» (Oddaratio):

$$OR = \frac{P}{1-P} = e^{b_0+b_1*X_1+b_2*X_2+b_3*X_3+\dots+b_n*X_n} =$$

$$= e^{b_0}(e^{b_1})^{x_1}(e^{b_2})^{x_2} \dots (e^{b_n})^{x_n}$$

Если модель верна, при независимых $X_1, X_2, \dots, X_n$ изменение X_k на одну единицу вызывает изменение отношения шансов в e^{b_k} раз.

СОБСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

ГЛАВА 3. ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ В РЕГИОНЕ ПРИ ВЫСОКИХ ПОКАЗАТЕЛЯХ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ВЗРОСЛЫХ

В Самарской области за весь период эпидемии ВИЧ-инфекции (1987-2017 гг.) зарегистрирован 66 781 пациент, из них 714 детей до 14 лет (1,1%) (табл. 3.1).

Таблица 3.1

**Количество зарегистрированных пациентов с ВИЧ-инфекцией
на 31.12.2017 г.**

Показатели	Территория		
	РФ	ПФО	Самарская область
Зарегистрировано по ИБ	<i>Взрослое население</i>		
	1 220 659	249 684	66 781 5,47% от ВИЧ-инф. жителей РФ 26,75% от ВИЧ-инф. жителей ПФО
	<i>Детское население (до 14 лет)</i>		
	11 007	2495	714 6,50% от ВИЧ-инф. детей РФ 28,62% от ВИЧ-инф. детей ПФО
Пораженность на 100 тыс. населения	643,0	592,4	1095,0
Заболеваемость на 100 тыс. населения	71,1	70,5	102,2

Анализ многолетней динамики заболеваемости ВИЧ-инфекцией в Самарской области, как и в других высокопораженных регионах РФ, позволил выделить три основных периода эпидемического процесса:

- первый период – медленное распространение инфекции, преимущественно половым путем, при этом ежегодный прирост заболевших не превышал 50 человек (с момента регистрации до 1999 года);

- второй период - преобладание парентерального пути передачи с использованием инъекционных наркотиков (с 2000 до 2006 года). В 2000

году заболеваемость ВИЧ-инфекцией выросла в 114 раз, в 2001 – в 197 раз по сравнению с 1999 годом.

- третий период - характеризуется интенсификацией полового пути передачи инфекции, а также выходом эпидемии из уязвимых групп населения (с 2007 г. – до настоящего времени).

С 2000 года преобладал парентеральный путь передачи инфекции, который составлял 64,1%. Ретроспективный анализ заболеваемости ВИЧ-инфекцией в регионе за последние годы показывает изменение основного пути передачи, начиная с 2012 года, с парентерального (инъекционное введение наркотиков) на половой. В 2017 году половым путем заразились ВИЧ-инфекцией 62,9% больных, из них 38% инфицированных составляет женское население области. В регионе остается высоким процент ВИЧ-инфицированных беременных женщин (рис. 3.1).

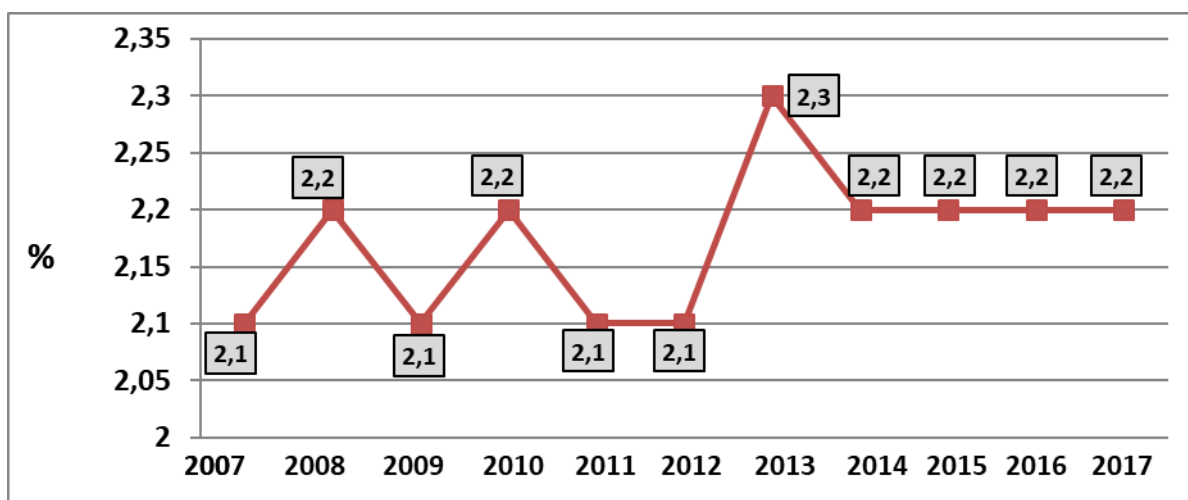


Рисунок 3.1 Динамика удельного веса ВИЧ-инфицированных беременных женщин за 10 лет.

В Самарском регионе 46,4% лиц, живущих с ВИЧ, – это молодое, трудоспособное население в возрасте 21 -30 лет.

Так как ежегодно возрастает удельный вес ВИЧ-инфицированных женщин, увеличивается количество беременных с ВИЧ-инфекцией, то 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. (инфицировано два ребенка). С этого времени ежегодно отмечаются случаи перинатального инфицирования детей (рис. 3.2).

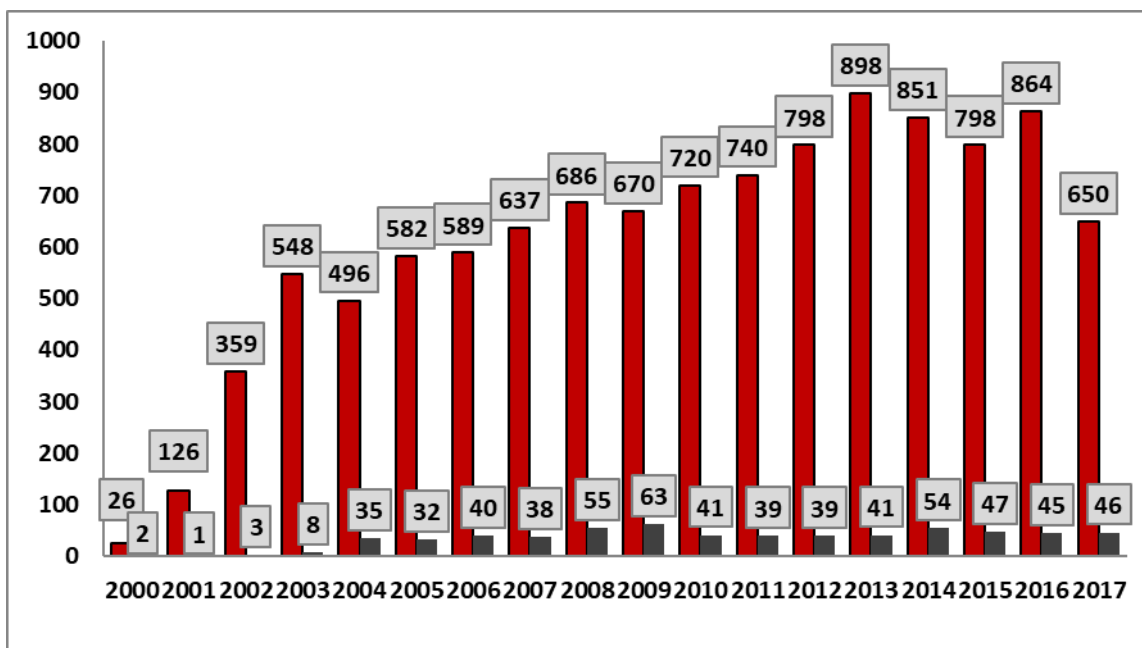


Рисунок 3.2 Динамика количества детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей с 2000 г. по 2017 г.

За весь период регистрации ВИЧ-инфекции в регионе диагностировано 714 детей с ВИЧ-инфекцией до 14 лет, 1614 подростков 15-17 лет.

В таблице 3.2 представлено распределение детей по возрасту и полу на момент инфицирования.

Таблица 3.2

Распределение ВИЧ-инфицированных детей по возрасту и полу

Пол	Возраст			
	0-12 мес.	1-14 лет	15-17 лет	всего
Мальчики	344 (14,8%)	26 (1,1%)	822 (35,3%)	1192 (51,2%)
Девочки	321 (13,8)	23 (1,0)	792 (34,0)	1136 (48,8)
Всего	665 (28,6)	49 (2,1)	1614 (69,3)	2328 (100)

В группе детей до 14 лет основным путем инфицирования был перинатальный (95,2%), реже грудное вскармливание - 2,7%. У подростков

в большинстве случаев отмечена приобретенная форма ВИЧ-инфекции: половой путь - 30,2%, парентеральный –15,5% (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Пути инфицирования детей и подростков ВИЧ-инфекцией

Пути передачи	Возраст			
	0-12 мес. абс. (%)	1-14 лет абс. (%)	15-17 лет абс. (%)	всего абс. (%)
перинатальный	646 (27,7)	36 (1,5)	487 (20,1)	1169 (50,2)
грудное вскармливание	19 (0,8)	5 (0,2)	34 (1,5)	58 (2,5)
парентеральный (инъекц. наркотики)	-	-	360 (15,5)	360 (15,5)
половой	-	2 (0,1)	702 (30,2)	704 (30,4)
артифициальный	-	3 (0,8)	4 (0,2)	7 (0,3)
не установлен	-	3 (0,09)	58 (2,5)	61 (2,6)
всего	665 (28,6)	49 (2,1)	1614 (69,4)	2328 (100)

Изучено применение ХП перинатальной передачи ВИЧ-инфекции по годам. Удельный вес применения ХП растет ежегодно (рис.3.3).

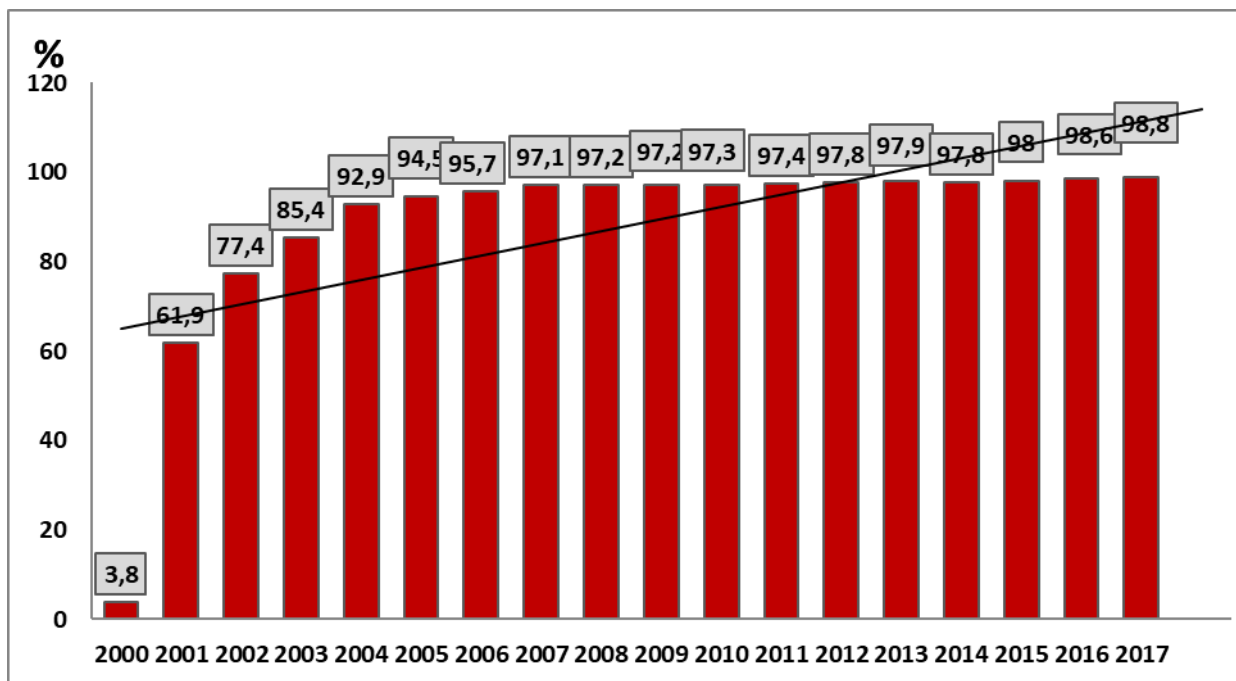


Рисунок 3.3 Удельный вес химиопрофилактики перинатальной передачи ВИЧ-инфекции в Самарской области с 2000 г.

При изучении реальной практики ХП перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции у детей в Самарской области нами определено, что в большинстве случаев неполного проведения ХП был нарушен первый ее этап.

Полная ХП была проведена в 86,8% случаев (рис. 3.4).

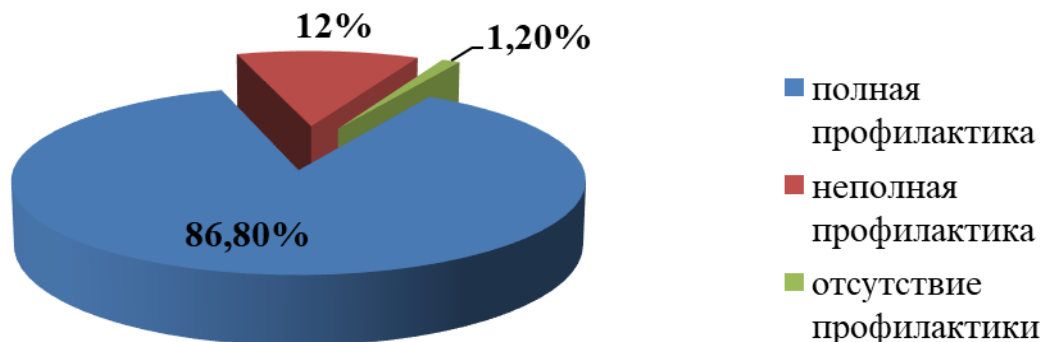


Рисунок 3.4 Проведение 1 и 2 этапов ХП перинатальной передачи ВИЧ-инфекции у детей в Самарском регионе.

Основными причинами непроведения 1 этапа ХП были следующие: женщина не состояла на учете в женской консультации – 49,6%; неявка для получения АРТ – 19,3%; отказ женщины от посещения СПИД-центра – 16,8%; ВИЧ-инфекция установлена после родов – 8,4%; категорический отказ от ХП (женщины относились к категории ВИЧ-диссидентов) – 5,9%. Основные причины не проведения ХП на втором этапе: женщины поступали в потужном периоде – 52,6%; выявление ВИЧ-инфекции после родов – 15,3%; роды вне ЛПУ – 5,9%; категорический отказ женщины – 2,5%.

Таким образом, процент реализации перинатального инфицирования ВИЧ-инфекции в Самарской области составил 4,8%.

Процент реализации был наибольшим в г. Самара – 4,9% и в г. Тольятти – 4,8%, наименьшим в г. Новокуйбышевск – 1,7% (табл. 3.4).

Таблица 3.4

**Процент реализации инфекции у детей, рожденных от
ВИЧ-инфицированных матерей**

Территория	Рождено детей от ВИЧ- инфицированных матерей абс. (%)	Установлен диагноз «ВИЧ-инфекция» абс. (%)	% реализации
г. Самара, др. города и районы	6105 (58,9)	297 (60,1)	4,9
г. Тольятти	4027 (38,9)	193 (39,1)	4,8
г. Новокуйбышевск	233 (2,2)	4 (0,8)	1,7
Всего:	11 015 (100,0)	518 (100,0)	4,8

Таким образом, проблема ВИЧ-инфекции у детей является в основном проблемой в крупных городах Самарской области. Данная проблема является актуальной и требует комплексного междисциплинарного подхода к решению с участием не только инфекционистов, но и акушеров-гинекологов, в связи с выявленной неэффективностью первого этапа ХП.

ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ ДО 14 ЛЕТ В ВЫСОКОПОРАЖЕННОМ РЕГИОНЕ

4.1 Анамнестическая характеристика детей с ВИЧ-инфекцией

Для изучения анамнеза детей с ВИЧ-инфекцией было обследовано 124 ребенка с подтвержденным диагнозом.

У обследованных детей отмечалась 3 и 4 стадии ВИЧ-инфекции.

3 стадия – субклиническая, проявлялась генерализованной персистирующей лимфаденопатией.

4 стадия (стадия вторичных заболеваний): 4А и 4Б.

4А. Потеря веса менее 10%, грибковые, вирусные, бактериальные поражения кожи и слизистых оболочек, опоясывающий лишай, повторные фарингиты, синуситы.

4Б. Потеря веса более 10%, необъяснимая диарея или лихорадка более одного месяца, поражения кожи и слизистых, сопровождаемые язвами продолжительностью более 1 месяца, туберкулез, повторные или стойкие вирусные, бактериальные, грибковые, протозойные поражения внутренних органов, повторный или диссеминированный опоясывающий лишай, локализованная саркома Капоши.

Детей с 4В стадией, которая характеризуется кахексией, генерализованными вирусными, бактериальными, микобактериальными, грибковыми, протозойными, паразитарными заболеваниями, пневмоцистной пневмонией, кандидозом пищевода, бронхов, трахеи, легких, злокачественными опухолями, поражением центральной нервной системы, в исследовании не было.

Обследованные пациенты разделены на две подгруппы: IА – дети с 3 стадией ВИЧ-инфекции (n=59); IБ - дети с 4 стадией ВИЧ-инфекции (n=65). Все пациенты подгруппы I А были привержены АРТ.

У пациентов IБ подгруппы были выделены: умеренный иммунодефицит – 41,54% (n=27), выраженный – 33,85% (n=22) и тяжелый – 24,62% (n=16). Возраст больных был от 1 года до 14 лет. При выявлении причин формирования иммунодефицитного состояния нами отмечена низкая приверженность АРТ, о чем свидетельствовало сохранение высокой ВН и пониженных показателей иммунного статуса. Часть пациентов IБ подгруппы (41,5%, n=27) препараты принимали не регулярно, нарушая режим, пропуская вечерний или утренний приемы; самостоятельно прекращая прием препаратов; родители или опекуны не всегда вовремя приезжали в СПИД-центр за препаратами. О нарушениях в приеме препаратов свидетельствовал используемый нами метод подсчета таблеток.

АРТ была назначена всем пациентам, включенным в исследование.

При сравнении поло-возрастной характеристики в IА подгруппе мальчиков было 55,9% (n=33), девочек 44,1% (n=26). В IБ подгруппе мальчиков 50,8% (n=33), девочек - 49,2% (n=32) (табл. 4.1,4.2).

Таблица 4.1

Распределение больных I группы по полу (подгруппы I А и I Б)

Пол	I А подгруппа (n=59)	I Б подгруппа (n=65)*	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
Мальчики	33 (55,9%)	33 (50,8%)	3,14 p=0,0757	4,24 p=0,0842
Девочки	26 (45,8%)	32 (49,2%)	3,07 p=0,0552	3,88 p=0,0797

* – различия между группами: $\chi^2_{\text{табл.}} 0,455$ для таблицы 2х2, число степеней свободы (df) 1, p>0,5.

Таблица 4.2

Распределение больных I группы по возрасту (подгруппы I А и I Б)

Возраст, годы	I А подгруппа (n=59)	I Б подгруппа (n=65)*	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
1-3	15 (25,4%)	15 (23,0%)	1,70 p=0,1735	1,44 p=0,2532
4-7	19 (32,2%)	23 (35,4%)	0,47 p=0,3357	0,35 p=0,4227
8-14	25 (42,4%)	27 (41,6%)	4,54 p=0,128	3,63 p=0,082

* – различия между группами: $\chi^2_{\text{табл.1,39}}$ для таблицы 3x2, df 2, p>0,5.

Распределение по полу было примерно одинаковое, с некоторым преобладанием мальчиков в обеих подгруппах. При распределении больных по возрасту значимых различий между подгруппами не было. И в I А и в I Б подгруппах больше было детей в возрасте от 8 до 14 лет.

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.

Мы проанализировали пути инфицирования обследованных пациентов. Большинство детей родились от ВИЧ-позитивных матерей (94,9% и 92,3%, $\chi^2 = 0,07$, p>0,5), заразились в антенатальном периоде или в родах.

8 детей были рождены от ВИЧ-негативных матерей и заразились при длительном вскармливании грудным молоком (табл. 4.3).

Для определения факторов риска реализации ВИЧ-инфекции мы изучили II группу – 50 детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, которые были сняты с диспансерного учета в возрасте 1,5 года (после получения двух отрицательных результатов ИФА ВИЧ с промежутком между обследованиями не менее 1 месяца). Все обследованные дети были в возрасте 1 года 6 месяцев.

Таблица 4.3

Пути инфицирования ВИЧ наблюдавшихся пациентов

Путь инфицирования	I А подгруппа (n=59)	I Б подгруппа (n=65)*	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
Перинатальный	56 (94,9%)	60 (92,3%)	1,59 p=0,2084	2,87 p=0,1822
Грудное вскармливание	3 (5,1%)	5 (7,7%)	0,07 p=0,7434	0,06 p=0,7016

* – различия между группами: $\chi^2_{\text{табл.}}$ 1,39 для таблицы 2х2, число степеней свободы (df) 1, p>0,5.

При сравнении пациентов с больными I группы по полу различий не выявлено (табл. 4.4).

Таблица 4.4

Распределение больных I и II групп по полу

Пол	I группа (n=124)	II группа (n=50)*	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
Мальчики	66 (53,2%)	27 (54,0%)	0,27 p=0,3532	0,35 p=0,4844
Девочки	58 (46,8%)	23 (46,0%)	0,82 p=0,1516	0,77 p=0,1623

* – различия между группами: $\chi^2_{\text{табл.}}$ 0,455 для таблицы 2х2, число степеней свободы (df) 1, p>0,5.

Изучены социальные аспекты и определено, что 1/3 детей с ВИЧ-инфекцией рождались в неполных семьях - 33% (n=41) в I группе, во II группе – 42,0% (n=21). В I группе 4,8% (n=6) воспитывались приемными родителями, 4,0% (n=2) - во II группе. 8,9% (n=11) женщин пребывали в местах лишения свободы (5,5% (n=4) в IA подгруппе и 13,7% (n=7) в IB подгруппе); реже - во II группе (2,0%, n=1). При изучении материально-бытовых условий оценивались неудовлетворительными у пациентов I группы в 54,8% (n=68), во II группе – в 28,0%, (n=14) (табл. 4.5).

Таблица 4.5

Анамнестические данные пациентов I и II групп

Анамнестические данные	I группа (n=124)	II группа (n=50)*	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
Социальный статус				
Неполная семья	41 (33,0%)	21 (42%)	0,06 p=0,5003	0,04 p=0,4522
Пребывание в местах лишения свободы	11 (8,9)	1 (2)	0,25 p=0,2833	0,32 p=0,3057
Неудовлетворительные материально-бытовые условия	68 (54,8)	14 (28,0)	5,55 p=0,0106	4,85 p=0,0278
Материнский анамнез				
Аборты (2 и более)	89 (71,8%)	32 (64,0%)	0,06 p=0,6115	0,05 p=0,5828
Незапланированная беременность	31 (25,0)	14 (28,0)	0,42 p=0,0525	0,59 p=0,0284
Вредные привычки (курение)	63 (50,8)	22 (44,0)	0,07 p=0,5678	0,06 p=0,6121
Вредные привычки (алкоголь)	39 (31,5)	13 (26,0)	1,36 p=0,2435	1,58 p=0,2085
Наркотики до/ во время беременности	11 (8,9)	2 (4,0%)	0,15 p=0,4218	0,24 p=0,3534
Сопутствующая хро- ническая патология	64 (51,6)	24 (48,0)	0,64 p=0,0852	0,51 p=0,0625
ХГС / ХГВ	28 (22,3)	9 (18,0)	0,08 p=0,5128	0,06 p=0,6032
Осложненное течение беременности и родов	80 (64,5)	18 (36,0)	17,42 p=0,002	15,45 p=0,002
Гипоксия плода	61 (49,2)	15 (30,0)	8,34 p=0,056	9,57 p=0,031
Определяемая ВН	48 (38,7)	5 (10,0)	28,16 p=0,000	27,28 p=0,000
Анамнез ребенка				
Недоношенность	29 (23,4)	6 (12,0)	5,78 p=0,056	6,01 p=0,0142
Грудное вскармливание	8 (6,5)	1 (2,0)	18,57 p=0,002	16,14 p=0,002

* – различия между группами: $\chi^2_{\text{табл.}} 14,33886$ для таблицы 16x2, число степеней свободы (df) 15, p>0,5.

У 30,6% (n=38) женщин I группы беременность была второй, у 24,2% (n=30) третьей и более; для сравнения во II группе - 22,0% (n=11) и 16,0% (n=12) соответственно ($p<0,05$). У 37,0% (n=46) матерей I группы роды были вторыми и более; во II группе – у 28,0% (n=14), ($p<0,05$).

Среди женщин I группы беременность была незапланированной в 25,0% случаев (n=31), несвоевременная постановка на учет в женскую консультацию в 19,3% (n=24). Вследствие этого диагноз «ВИЧ-инфекция» в 24,2% (n=30) установлен женщинам во время беременности, в 7,3% (n=9) инфекция определена только во время или после родов. Во II группе планировали беременность 72,0% женщин (n=36); но во время беременности диагноз выставлен 8,0% женщин (n=4).

У большинства матерей изученных пациентов в I группе отмечены вредные привычки до и/или во время беременности: курение - 50,8% (n=63), злоупотребление алкоголем - 31,5% (n=39), во II группе – 44,0% (n=22) и 26,0% (n=13) соответственно, ($p<0,05$). Часть женщин I группы практиковали рискованные формы поведения - потребление инъекционных наркотиков (ПИН) - 8,9% (n=11), во II группе только 4,0% (n=2). 24 48

Сопутствующая патология отмечена у большинства матерей обеих групп: хроническая болезнь почек – 16,9% (n=21) в I группе и 14,0% (n=7) – во II; хроническая патология со стороны ЖКТ (хронический гастрит, гастродуоденит, хронический холецистит) – 13,7% (n=17) и 16,0% (n=8) соответственно; артериальная гипертензия, вегето-сосудистая дистония – 5,6% (n=7) и 6,0% (n=3); хронический тонзиллит – 9,7% (n=12) и 12,0% (n=6), нарушения со стороны эндокринной системы – 5,6% (n=7) и 4 (n=8,0%), ($p<0,05$).

Сочетанная инфекция (хронический вирусный гепатит В или С) выявлена в 22,3% случаев (n=28) у пациенток I группы и в 18,0% (n=9) – II группы ($p<0,05$).

Изучено применение ХП в обеих подгруппах I группы: ХП во время

беременности в IA подгруппе получали 81,4% (n=48) ВИЧ-инфицированных женщин, в IB подгруппе – 67,7% (n=44), во II группе ХП во время беременности получили 96,0% женщин (n=48).

Основной причиной отсутствия ХП у матерей было позднее выявление инфекции после родов, непосещение беременной женской консультации. В ряде случаев отмечен половой путь заражения в послеродовом периоде и возможное инфицирование ребенка через грудное вскармливание. А также был возможный серонегативный период ВИЧ-инфекции во время обследования беременной женщины. В связи с этим инфицирование было обнаружено позже [25].

Изученные анамнестические данные, явившиеся важными факторами риска реализации ВИЧ-инфекции у детей, подтверждены проведением статистического анализа (табл. 4.6).

Таблица 4.6

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)		

Таким образом, наиболее значимыми факторами, влияющими на инфицирование ребенка, является определяемая ВН у матери на момент

родов ($\chi^2 = 28,16$, $p < 0,001$), грудное вскармливание ($\chi^2 = 18,57$, $p < 0,002$), осложненное течение беременности и родов ($\chi^2 = 17,42$, $p < 0,002$).

4.2 Клинические стадии ВИЧ-инфекции у детей

При вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции у детей происходит более быстрое прогрессирование заболевания по сравнению со взрослыми инфицированными уже в первые годы жизни ребенка.

У большинства обследуемых детей ВИЧ-инфекция была установлена в первые два года жизни (78,0% - в подгруппе IА и 73,8% - в подгруппе IБ). В возрасте старше 2 лет диагноз выставлен 22,0% детей IА подгруппы ($n=13$), 26,2% - IБ подгруппы ($n=17$) (рис. 4.1).

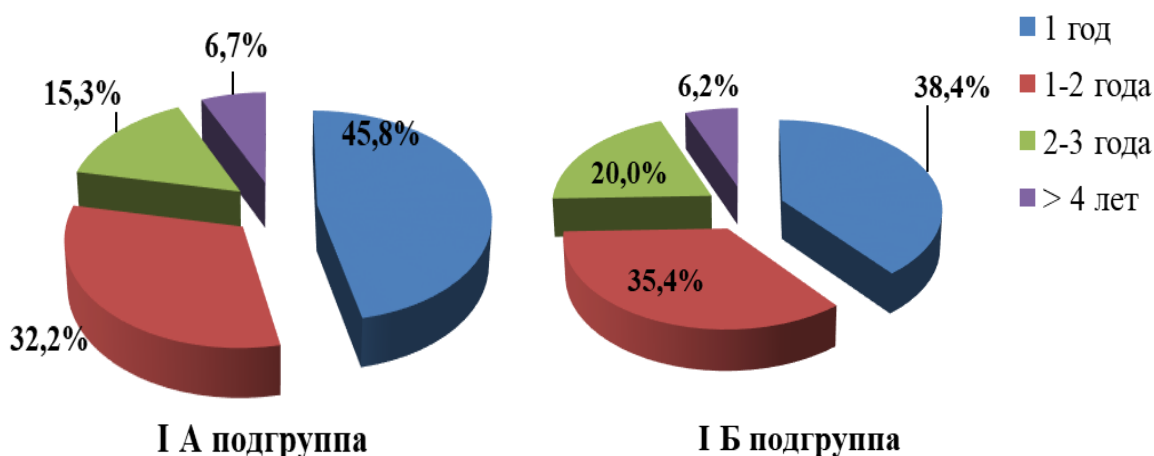


Рисунок 4.1 Сроки установления диагноза ВИЧ-инфекции у детей.

4.3 Особенности клиники ВИЧ-инфекции у детей до 14 лет

Ведущим проявлением ВИЧ-инфекции у обследованных детей была лимфаденопатия, которая встречалась у 53,2% обследованных детей. Чаще проявлялась в виде генерализованной лимфаденопатии (47,5% детей I А подгруппы и 61,5% пациентов I Б подгруппы, $\chi^2=0,07$, $p > 0,5$). Лимфаденопатия - наиболее ранний синдром ВИЧ-инфекции у детей, характеризуется стойким (длительность 3 и более месяцев) увеличением

одного или больше периферических лимфатических узлов в двух группах или билатерально в одной группе. У детей были выявлены увеличенные (более 0,5 см) лимфатические узлы: чаще лимфоузлы шейной группы, а также подчелюстные, подмышечные и паховые. У детей IB подгруппы лимфаденопатия проявлялась в 1,3 раза чаще, чем в IA подгруппе ($p < 0,05$).

У детей обеих подгрупп мы отмечали частые, возвратные, с затяжным течением инфекции различной этиологии (рис. 4.2).



Рисунок 4.2 Основные проявления инфекционных поражений у детей.

Инфекционные поражения характеризовались:

- рецидивирующими заболеваниями ЛОР-органов – синусит, отит (10,2% и 21,5%, $\chi^2=0,02$, $p=0,73$);
- хроническими/рецидивирующими заболеваниями дыхательных путей (рецидивирующий бронхит, пневмония) (15,3% и 24,6%, $\chi^2=0,00$, $p=0,85$);
- высокой частотой ОРЗ (в среднем 4,0 случая в год в подгруппе IA и 6,5 случаев в подгруппе IB ($p > 0,5$);
- повторяющимися воспалениями мочевыделительной системы (5,0% и 7,7%, $\chi^2=0,16$, $p=0,05$);
- воспалениями ЖКТ (8,5% и 9,2%, $\chi^2=0,34$, $p=0,34$);
- гнойными поражениями кожи и подкожной клетчатки: пиодермия, фурункулез, флегмона (5,0% и 7,7%, $\chi^2=0,84$, $p=0,62$);

- рецидивирующий кандидоз (полости рта и ротоглотки, пищевода, кожи) (18,5% пациентов I Б подгруппы, $\chi^2=0,07$, $p=0,05$);
- рецидивирующим герпесом (16,9% пациентов I Б подгруппы, $\chi^2=0,44$, $p=0,53$).

Мы отметили достаточно частое поражение нервной системы у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией (рис. 4.3, табл. 4.7).



Рисунок 4.3 Основные проявления поражений нервной системы у детей (в абс. числах).

Таблица 4.7

Основные заболевания и неврологические синдромы, определенные у детей с ВИЧ-инфекцией

Заболевания и синдромы	IA подгруппа, n=59	IB подгруппа, n=65*	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
Астеноневротический синдром	4 (6,8%)	7 (10,8%)	7,02 $p=0,0078$	5,46 $p=0,0128$
Поведенческие нарушения	8 (13,6%)	11 (16,9%)	0,31 $p=0,5327$	0,13 $p=0,7178$
Неврозоподобные состояния	7 (11,9%)	9 (13,8%)	4,88 $p=0,0267$	6,13 $p=0,0162$
Мозговая дисфункция	7 (11,9%)	8 (12,3%)	8,24 $p=0,0032$	7,18 $p=0,0108$
Отставание психического развития	18 (30,5%)	18 (27,7%)	0,13 $p=0,7424$	0,03 $p=0,8123$
Отставание моторного развития	10 (16,9%)	13 (20,0%)	0,05 $p=0,7887$	0,00 $p=0,9748$

* – различия между группами: $\chi^2_{\text{табл.}} 6,35$ для таблицы 8x2, df7, $p>0,5$.

Чаще у детей в двух подгруппах отмечена задержка нервно-психического и моторного развития (29,0% и 18,6% соответственно, $p>0,5$).

4.4 Соматические заболевания при ВИЧ-инфекции у детей

Характеристика пациентов по группам заболеваний представлена в таблице 4.8.

Таблица 4.8

Характеристика детей с ВИЧ-инфекцией по группам заболеваний

Заболевания и синдромы	IA подгруппа, n=59	IB подгруппа, n=65*	Критерий Пирсона(χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
Анемии (Fe-дефицитные)	13 (22,0)	23 (35,4)	0,04 $p=0,6585$	0,07 $p=0,7175$
Гипотрофия	10 (16,9)	13 (20,0)	0,08 $p=0,3686$	0,15 $p=0,4373$
Заболевания желудка и кишечника	5 (8,5)	7 (10,8)	0,44 $p=0,3818$	0,55 $p=0,3765$
Заболевания почек	2 (3,4)	6 (9,2)	0,14 $p=0,6327$	0,03 $p=0,7212$
ХВГ	3 (5,0)	4 (6,2)	0,18 $p=0,7132$	0,04 $p=0,7839$
Эндокринные заболевания	2 (3,4)	2 (3,0%)	1,00 $p=0,1245$	0,95 $p=0,2129$
Заболевания сердца	1 (1,7)	1 (1,5)	0,06 $p=0,2847$	0,08 $p=0,4363$
Всего	36 (61,0%)	56 (86,2%)		

* – различия между группами: $\chi^2_{\text{табл.}} 6,35$ для таблицы 8x2, df7, $p>0,5$.

У обследованных детей отмечается высокая частота анемии – 22,0% (n=13) в IA подгруппе и 35,4% (n=23) в IB подгруппе, $p<0,05$. Патогенетические факторы анемии включают непосредственно вирус иммунодефицита человека, миелотоксический эффект АРТ.

Клинические проявления анемии у детей характеризовались жалобами на слабость, повышенную утомляемость при физических и интеллектуальных нагрузках; головокружения, шум в ушах; перепады

настроения. Сидеропенический синдром проявлялся бледностью кожи и слизистых оболочек.

Низкий вес при рождении является одним из критериев инфицированности. 23,4% детей (n=29) с перинатальной ВИЧ-инфекцией родились недоношенными (20,3% пациентов (n=12) IA подгруппы и 26,2% больных (n=17) IB подгруппы).

Средний вес и средняя длина детей при рождении составили:

I A подгруппа	m	2925,0 (2690,0÷3150,0)г.,
	длина	50,5 (48,0÷54,0) см,
I Б подгруппа	m	2830,0 (2620,0÷3100,0) г.,
	длина	50,0 (48,0÷53,5) см ^{*,*} p<0,05.

Отклонения в физическом развитии в виде гипотрофии первой и второй степени регистрировали у 18,5% детей (n=23) (p<0,05).

В IA подгруппе гипотрофия встречалась в 16,9% случаев (n=10), в IB подгруппе - в 20,0% случаев (n=13).

Недоношенность и гипотрофия влияли на степень физического развития детей. У детей I A подгруппы индекс массы тела в среднем составил 15,8, тогда как у пациентов I Б подгруппы – 14,5, p<0,5.

На третьем месте по частоте встречаемости стояли заболевания желудка и кишечника, имели полиэтиологичный характер поражения: нарушения питания, перенесенные инфекционные заболевания, воздействие лекарственных препаратов. У 3 пациентов был гастрит: у 2 – ассоциированный с *Helicobacter pylori*, у одного ребенка возбудитель не был выявлен, однако отмечалась лимфоидная инфильтрация. У 7 пациентов выявлена неспецифическая ВИЧ-энтеропатия (возбудители не определены), характеризующаяся стойкой длительной диареей продолжительностью более 1 месяца. У одного ребенка – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки.

Среди заболеваний почек превалировал хронический пиелонефрит – у 5 детей, у одного ребенка был тубулоинтерстициальный нефрит, у одного – гломерулонефрит с нефритическим синдромом. У всех обследованных детей функция почек была сохранена.

Из сопутствующих ВИЧ заболеваний у пациентов выявлен вирусный гепатит (вирусный гепатит С): 5,0% (n=3) среди пациентов I А подгруппы и 6,2% (n=4) среди детей I Б подгруппы. Реализация гепатитов произошла в 25,0% случаев (инфекция выявлена у 28 матерей). Клиническое течение гепатитов было персистирующим с умеренным увеличением размеров печени и селезенки. Гипербилирубинемии при обострении процесса не было, трансаминазы повышались умеренно.

Заболевания сердца и эндокринной системы отнесены нами к редким поражениям при ВИЧ-инфекции. У одного ребенка был врожденный порок сердца – дефект межпредсердной перегородки, мальчик был прооперирован в возрасте 1 месяца; у одного пациента – кардиомиопатия.

Среди эндокринной патологии у трех детей отмечалось ожирение, у одного пациента сахарный диабет I типа.

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

4.5 Характеристика лабораторных показателей у детей с ВИЧ-инфекцией

Основные показатели общего анализа крови представлены в таблице 4.9.

Таблица 4.9

Основные показатели общего анализа крови у детей I группы

Показатели	I А подгруппа (n=59)	I Б подгруппа (n=65)	Критерий Манна-Уитни (U) и уровень значимости (p)	Референт- ные значения
	Me, 25-75‰	Me, 25-75‰		
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,1 [3,6÷4,5]	3,9 [3,2÷4,3]	U= 912 p=0,003*	3,9-4,8
Гемоглобин, г/л	112 [92÷124]	95 [86÷116]	U= 968 p=0,023*	110-140
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,5 [3,3÷11,5]	5,6 [3,1÷10,2]	U= 1432 p=0,182	4,0-8,0
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	177,0 ([35,0÷205,0])	163,0 [122,0÷188,0]	U=1004 p=0,047*	160,0-360,0

U– критерий Манна-Уитни, отмеченные* критерии значимы при $p<0,05$.

Анемия отмечена у 22,0% (n=13) пациентов I А подгруппы и 35,4% (n=23) детей I Б подгруппы, 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, $p=0,023$ ($p<0,05$).

Выраженной лейкопении у детей мы не отмечали. Средний показатель количества лейкоцитов составил $6,5 [3,3\div 11,5]\times 10^9/л$ в IА подгруппе и $5,6 [3,1\div 10,2]\times 10^9/л$ в IБ подгруппе, $p=0,182$. У обследованных детей тромбоцитопения отмечена в 6,8% (n=5) в IА подгруппе и в 13,7% (n=7) в IБ подгруппе.

Средний показатель количества тромбоцитов составил $177,0 [135,0\div 205,0]\times 10^9/л$ и $163,0 [122,0\div 188,0]\times 10^9/л$, $p=0,047$. У двух пациентов выявлена идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

Значимых изменений в лейкоформуле у пациентов мы не выявили.

Биохимические показатели крови у детей обследуемых подгрупп представлены в таблице 4.10.

Таблица 4.10

Основные биохимические показатели сыворотки крови у детей I группы

Показатели	IA подгруппа (n=59)	IB подгруппа (n=65)	Критерий Манна-Уитни (U) и уровень значимости (p)	Референт- ные значения
	Me, 25-75%	Me, 25-75%		
Общий белок, г/л	66,2 [58,0÷72,0]	62,8 [55,5÷70,5]	U=1298 p=0,058	64,0-83,0
Альбумины, %	61,5 [55,8÷65,0]	58,2 [53,0÷62,5]	U=987 p=0,041*	58,0-70,0
Мочевина, ммоль/л	5,8[4,2÷8,4]	8,8 [5,9÷9,4]	U=1003 p=0,012*	2,5-9,2
Креатинин, мкмоль/л	61,8 [56,5÷82,5]	69,5 [62,2÷88,4]	U=1189 p=0,056	35,0-110,0
Билирубин, мкмоль/л	9,2 [5,2÷18,4]	11,7 [9,5÷23,5]	U=1204 p=0,052	3,4 – 17,1
АЛТ, У/л	15,6 [12,4÷28,6]	36,6 [24,6÷48,5]	U=848 p=0,009*	7 -35
АСТ, У/л	23,8 [16,3÷35,8]	43,4 [26,7÷54,2]	U=934 p=0,014*	7 -38
Fe, мкмоль/л	25,5 [14,5÷30,5]	12,4 [6,2÷23,8]	U=785 p=0,009*	10,6-33,6

U– критерий Манна-Уитни, отмеченные* критерии значимы при $p<0,05$.

У пациентов I Б подгруппы отмечено умеренное понижение общего белка до 62,8 [55,5÷70,5] г/л, $p=0,058$, а также уровень альбуминов на нижней границе нормы 58,2 [53,0÷62,5], $p=0,041$, что можно объяснить снижением индекса массы тела у большинства детей и белково-энергетической недостаточностью.

Остальные показатели у детей обеих подгрупп были в пределах референтных значений. Незначительное повышение печеночных трансаминаз в подгруппе IB возможно связано с использованием в схеме АРВТ нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы и/или поражением печени, обусловленным воздействием самого вируса ВИЧ. Данным пациентам изменяли схему АРТ, исключая препараты с возможной гепатотоксичностью.

Сывороточное железо было в 2 раза ниже у детей в подгруппе IB - 12,4 [6,2÷23,8], $p=0,009$.

Одним из важных критериев, оценивающих эффективность АРТ (вирусологический эффект) является уровень ВН.

Динамика ВН пациентов I группы представлена в таблице 4.11 и рисунке 4.4.

Таблица 4.11

Динамика вирусной нагрузки у детей I группы

ВН, коп РНК/мл	I А подгруппа (n=59)	I Б подгруппа (n=65)	Критерий Манна-Уитни (U) и уровень значимости (p)	Референ-тные значения
	Me, 25-75%	Me, 25-75%		
На момент постановки диагноза	750.100 [450.000,0 ÷ 1.150.500,0]	930.000 [500.000,0 ÷ 1.750.000,0]	U=524 $p=0,001^*$	<50
Через 1 год после назначения АРВТ	25.500 [5.000,0 ÷ 95.000,0]	450.500 [150.000,0 ÷ 900.000,0]	U=642 $p=0,001^*$	<50
Через 3 года после назначения АРВТ	<500 [250,0÷500,0]	170.500 [32.000,0÷95.000,0]	U=759 $p=0,001^*$	<50

U– критерий Манна-Уитни, отмеченные* критерии значимы при $p<0,05$.

До назначения АРТ ВН была наибольшей у детей обеих подгрупп – от сотен тысяч до нескольких миллионов коп РНК/мл.

Через три года после назначения терапии ВН в подгруппе IA была ниже 500 коп РНК/мл, все дети получали АРТ. В подгруппе IB оставалась высокой, но у большинства детей не превышала 100.000 коп РНК/мл.

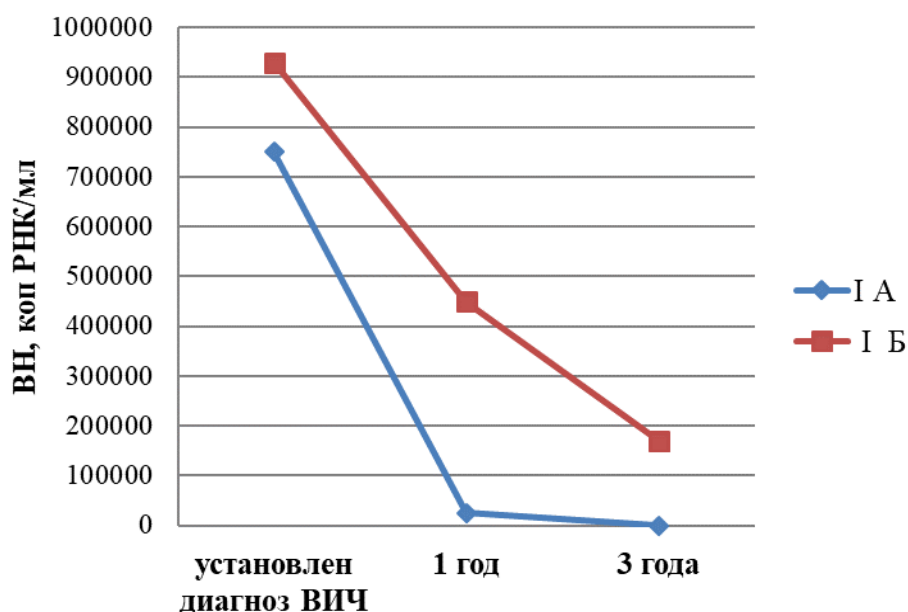


Рисунок 4.4 Динамика ВН в течение трех лет от диагностики ВИЧ-инфекции у детей

Динамика снижения содержания CD4-лимфоцитов представлена на рисунках 4.5 и 4.6. У детей до 5 лет оценивали относительное содержание (в %), учитывая физиологический лимфоцитоз у пациентов данного возраста; у детей старше 5 лет, так же как у взрослых определяли абсолютное содержание клеток.

CD4-лимфоциты – важнейший показатель, определяющий степень иммуносупрессии, возможность присоединения вторичных и СПИД-индикаторных заболеваний.

Основные показатели иммунитета представлены в таблице 4.12 (показатели определены через 3 года после начала АРТ).

CD4-лимфоциты были понижены до степени умеренного иммунодефицита у детей IБ подгруппы, что свидетельствовало о неприверженности лечению.

Таблица 4.12

Показатели иммунитета у детей I группы

Показатели	I А подгруппа (n=59)	I Б подгруппа (n=65)	Критерий Манна-Уитни (U) и уровень значимости (p)	Референтные значения
	Me, 25-75%	Me, 25-75%		
CD3, кл/мкл, %	1589,0 [1341,0÷1709,0] 66 [62,0÷72,0]	1242,0 [936,0÷1288,0] 68 [56,0÷71,0]	U=861 p=0,018*	950 - 1800 52-76
CD4, кл/мкл, %	577,0 [456,0÷638,0] 30 [25,0÷35,0]	332,0 [276,0÷457,0] 22 [17,0÷33,0]	U=972 p=0,002*	570,0-1100,0 31-46
CD8, кл/мкл, %	621,0 [671,0÷940,0] 42 [37,0÷52,0]	693,0 [625,0÷850,0] 51 [44,0÷58,0]	U=757 p=0,042*	450,0- 850 19-30
CD4/CD8	0,93 [0,68÷1,3]	0,33 [0,24÷0,76]	U=889 p=0,036*	1,3-2,5

U– критерий Манна-Уитни, отмеченные* критерии значимы при $p < 0,05$.

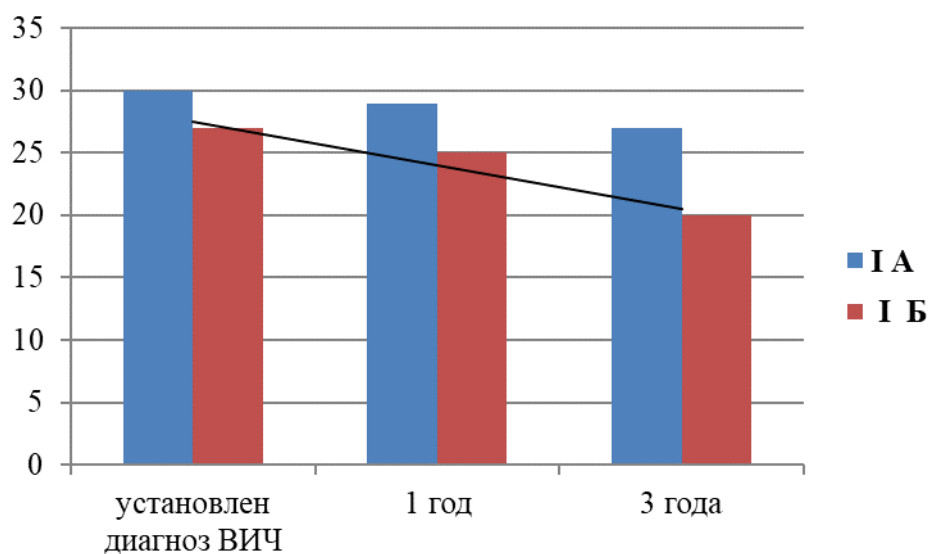


Рисунок 4.5 Динамика CD4 лимфоцитов в течение трех лет от диагностики ВИЧ-инфекции у детей до 5 лет (в%).

У детей до 5 летнего возраста идет медленное снижение CD4-лимфоцитов, что связано с уменьшением физиологического лимфоцитоза, более выраженное снижение определено в IБ подгруппе до стадии умеренного иммунодефицита (нерегулярный прием АРТ).

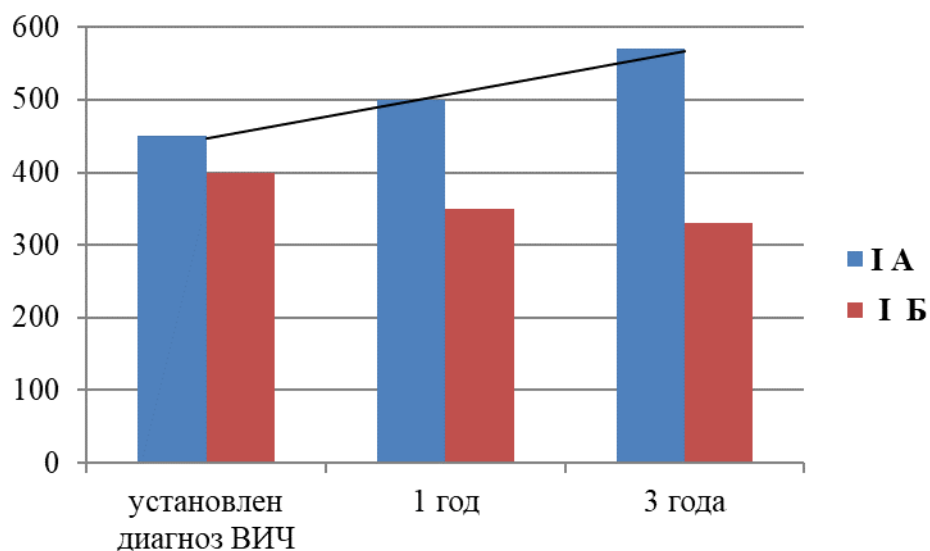


Рисунок 4.6 Динамика CD4 лимфоцитов в течение трех лет от диагностики ВИЧ-инфекции у детей старше 5 лет (кл/мкл).

У детей старше 5 лет до назначения АРТ CD4-лимфоциты были понижены в обеих подгруппах, при этом у детей, продолжающих терапию, уровень постепенно растет; у не приверженных пациентов – снижается до умеренного иммунодефицита.

Мы провели корреляционный анализ, который показал сильную и тесную связь уровня CD4-лимфоцитов со следующими показателями:

- наличием цитомегаловирусной инфекции ($r = -0,65$, $p < 0,05$);
- наличием герпетической инфекции ($r = -0,55$, $p < 0,05$);
- наличием кандидоза ротовой полости ($r = -0,81$, $p < 0,05$);
- наличием анемии ($r = 0,64$, $p < 0,05$);
- уровнем ВН ($r = -0,93$, $p < 0,05$).

Таким образом, большинство обследованных детей заразились в антенатальном периоде или в родах – 93,5%, 6,5% – через грудное вскармливание. Основной причиной инфицирования было отсутствие ХП: во время беременности ХП получали в IA подгруппе 81,4% ВИЧ-инфицированных женщин, в IB подгруппе – 67,7%. Путем сравнения с детьми II группы (дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей и снятые с

учета) выявлены наиболее значимые факторы риска, влияющие на инфицирование ребенка: определяемая ВН у матери на момент родов, грудное вскармливание, осложненное течение беременности и родов.

У большинства обследуемых детей ВИЧ-инфекция была установлена в первые два года жизни (78,0% - в подгруппе IА и 73,8% - в подгруппе IБ). У пациентов преобладала 4 стадия ВИЧ-инфекции.

Особенностями клиники у ВИЧ-инфицированных детей с перинатальным путем заражения были: преобладание лимфаденопатии (47,5% детей I А подгруппы и 61,5% пациентов I Б подгруппы, $\chi^2=0,07$, $p>0,5$). В 2 раза чаще в подгруппе I Б по сравнению с пациентами I А подгруппы отмечены частые, возвратные, с затяжным течением инфекции различной этиологии (62,7%, $\chi^2=0,04$, $p>0,5$). ОРЗ выявлены в среднем 4,0 случая в год в подгруппе IА и 6,5 случаев в подгруппе IБ ($p>0,5$). Вовлечение нервной системы выявлено чаще в виде задержки нервно-психического и моторного развития. В 1,6 раза чаще определена сопутствующая хроническая патология, при этом преобладала анемия – 35,4% детей и гипотрофия – 20,0%. Среди различных групп заболеваний превалировали болезни желудка и кишечника.

Лабораторные критерии отражали основные проявления ВИЧ-инфекции: потеря массы тела, снижение индекса массы тела. Этим объясняется умеренная протеинемия, альбуминемия. Анемия у ВИЧ-инфицированных больных чаще была обусловлена дефицитом железа. Показатели ВН и CD4 в полной мере отражали неприверженность лечению пациентов. Уровень CD4-лимфоцитов у пациентов, прерывающих терапию, постепенно снижался на протяжении трех лет до стадии умеренного иммунодефицита.

ГЛАВА 5. ВТОРИЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩИЕ ВИЧ-ИНФЕКЦИЮ

5.1 Особенности течения вторичных заболеваний, сопровождающих ВИЧ-инфекцию

Вторичные инфекции развиваются на поздних стадиях ВИЧ.

Частота вторичных заболеваний, сопровождающих ВИЧ-инфекцию, в нашем исследовании составила 36,3% (табл. 5.1).

Таблица 5.1

Наличие вторичных заболеваний, сопровождающих ВИЧ- инфекцию у детей

Вторичные заболевания	IA подгруппа, n=59	IB подгруппа, n=65*	Всего	Критерий Пирсона χ^2 и уровень значимости (p)
Вирусные инфекции			32 (25,8%)	
Герпес простой HSVI	2 (3,4%)	9 (13,8%)	11 (8,9%)	0,04 p=0,5524
Герпес простой HSVII	-	2 (3,0)	2 (1,6)	0,28 p=0,5126
Герпес опоясывающий Herpes Zoster	-	1 (1,5)	1 (0,8)	1,64 p=0,2130
Цитомегаловирусная инфекция CMV	2 (3,4)	8 (12,3)	10 (12,4)	0,03 p=0,7786
Эпштейна-Барр вирусная инфекция EBV	2 (3,4)	6 (9,2)	8 (6,5)	0,05 p=0,5074
Паразитарные заболевания			1 (0,8)	
Токсоплазмоз	-	1 (1,5)	1 (0,8)	0,16 p=0,3055
Микозы			12 (9,7)	
Кандидоз ротовой полости	1 (1,7)	9 (13,8)	10 (12,4)	0,00 p=0,9433
Микоз стоп	-	1 (1,5)	1 (0,8)	1,22 p=0,2972
Микроспория волосяистой части головы	-	1 (1,5)	1 (0,8)	0,79 p=0,3124
Всего	7 (11,9)	38 (58,5)	45 (36,3)	

* – различия между группами: $\chi^2_{\text{табл.}}$ 8,34 для таблицы 10x2, df9, p>0,5.

У пациентов IA подгруппы вторичные инфекции встречались в 11,9% (n=7), тогда как в IB подгруппе в 5,4 раза чаще – 60,0% (n=39).

В структуре вторичных инфекций важную роль у детей обеих подгрупп играли герпесвирусные заболевания 25,8% (n=32).

При проведении лабораторного подтверждения методом ПЦР маркеры герпесвирусных инфекций были обнаружены в крови у большинства детей (табл. 5.2).

Таблица 5.2

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

Вторичные инфекции	IA подгруппа, n=59	IB подгруппа, n=65*	Критерий Пирсона χ^2 и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
Вирус простого герпеса I,II типа	9 (15,3%)	30 (46,2%)	0,00 p=0,9235	0,00 p=0,9684
Эпштейна-Барр вирусная инфекция	2 (3,4)	7 (10,8)	0,88 p=0,3214	0,27 p=0,5437
Цитомегаловирусная инфекция	5 (8,5)	20 (30,8)	0,00 p=0,8824	0,00 p=0,9198
Токсоплазмоз	-	6 (9,2)	0,02 p=0,7814	0,00 p=0,9224
Кандидоз	1 (1,7)	12 (18,5)	0,00 p=0,9052	0,01 p=0,7246

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

Методом ПЦР генный материал возбудителей герпетических инфекций был обнаружен в крови в 28,8% случаев (n=17) у пациентов в IA подгруппе и в 100,0% (n=75) у детей IB подгруппы. У 1/5 пациентов отмечено сочетание нескольких герпетических инфекций (чаще ВПГ и ЦМВ).

ВПГ клинически проявлялся только у 1/3 обследованных пациентов, у которых в крови определена ДНК возбудителя. Генный материал ЦМВИ выявляли в 1,6 раза чаще, чем отмечали клинические проявления, тогда как Эпштейна-Барр вирусная инфекция подтверждена молекулярными методами диагностики почти у всех детей с наличием клинической картины.

Вирус простого герпеса I, II типа клинически проявлялся у 3,4% детей IA подгруппы (n=2) и у 13,8% - IB подгруппы (n=9) - I типа, $\chi^2=0,04$, $p=0,5544$; у 2 подростков IB подгруппы был генитальный герпес.

Формы герпетической инфекции (ГИ) можно установить на основании диагностических маркеров:

- острая (определение АТ класса IgM + ДНК HSV в крови) – встречалась редко, определена у 2 детей (1,6%);
- хроническая, реактивация инфекции (АТ класса IgM + IgG / АТ класса IgG + ДНК HSV в крови) – 14 пациентов (11,3%);
- латентная (АТ класса IgG) – 43 (34,7%).

У пациентов отмечена локализованная форма ГИ с поражением кожи и слизистых оболочек рта и глаз со следующими клиническими проявлениями:

- герпетический гингивостоматит и фаринготонзилит (B00.2) – 2 ребенка;
- герпетический везикулярный дерматит (B00.1) – 6 пациентов;
- герпетическая болезнь глаз (B00.5) – 2 ребенка.

Наиболее частой формой первичной ГИ был герпетический стоматит. Начало было острым с общей интоксикацией, появлением озноба, высокой лихорадки. Дети отказывались от пищи из-за болезненности при жевании, отмечалась гиперсаливация. Локально отмечен отек слизистой ротоглотки очаговая гиперемия, несколько позже обнаруживали типичные герпетические высыпания в виде пузырьков с серозным содержимым, окруженных венчиком гиперемии, которые быстро вскрывались. Отмечались увеличение и болезненность регионарных лимфатических узлов. Течение герпетического стоматита в среднем составляло 7–10 дней.

Наиболее частая форма рецидивирующей герпетической инфекции - герпетические поражения кожи. У детей чаще возникали вокруг рта, на губах, на крыльях носа (herpes labialis, herpes nasalis) – появлялись пузырьки с венчиком гиперемии, заполненные прозрачным содержимым. Пациенты

жаловались на жжение, напряжение кожи. У всех детей ГИ была рецидивирующей, при этом при рецидиве герпес поражал те же участки кожи. У части больных был регионарный лимфаденит.

Офтальмогерпес в виде блефароконъюнктивита был у девочки 5 лет, в виде герпетического кератита с помутнением роговицы – у мальчика 9 лет. При этом в обоих случаях отмечено поражение одного глаза. Основной диагноз «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний (4А), фаза ремиссии на фоне АРТ». Дети наблюдаются и проходят лечение у офтальмолога.

Генитальный герпес (А60.0) был выявлен у двух мальчиков 12 и 14 лет, локализовался на коже мошонки, подростки жаловались на сильные болевые ощущения. При пальпации были значимо увеличены паховые лимфатические узлы.

Генерализованных и распространенных форм ГИ у пациентов мы не отмечали. Латентная форма (бессимптомное носительство) определена в 4,5 раза чаще, чем наличие клинических проявлений заболевания.

Цитомегаловирусная инфекция определена у 12,3% - IB подгруппы (n=8), $\chi^2=0,03$, p=0,7786.

Для определения сроков инфицирования у части больных определяли индекс авидности.

Клинические проявления цитомегаловирусной инфекции:

- цитомегаловирусный мононуклеоз (В 27.1) – 7 пациентов;
- цитомегаловирусный пневмонит (В 25.0) – 2 ребенка;
- цитомегаловирусный гепатит (В 25.1) – 1 пациент.

У детей с цитомегаловирусным мононуклеозом (2 пациента из IA подгруппы и 5 – из подгруппы IB) отмечали умеренную лихорадку до 37,5-38,5°C, катаральные явления, увеличение лимфоузлов чаще шейной группы и подчелюстных, поражение слюнных желез с отеком и болезненностью, гепато- и спленомегалию. В общем анализе крови определен лейкоцитоз,

увеличение нейтрофилов, моноцитов, появление атипичных мононуклеаров у 2 детей.

У всех пациентов выявлена активная форма приобретенной инфекции с определением ДНК ЦМВ в крови и слюне, определением anti-CMV IgM +.

Пневмонит цитомегаловирусной этиологии протекал в виде полисегментарной двусторонней пневмонии у одного ребенка с ателектазом легкого и правосторонней бронхопневмонии – у другого. Течение заболевания было тяжелым с длительной умеренной лихорадкой до 38°C, постепенным развитием дыхательной недостаточности II-III ст. Диагноз был подтвержден рентгенологически: усиление легочного рисунка, обогащение за счет интерстициального отека, наличие очаговых изменений; на КТ – изменения ткани легких по типу «матового стекла», полиморфные и мелкоочаговые инфильтративные тени.

Этиотропный диагноз подтвердили обнаружением anti-CMV IgM + ДНК CMV в крови и в бронхо-альвеолярной жидкости - у одного ребенка, индекс авидности 24,18 (активная форма инфекции), anti-CMV IgM + и anti-CMV IgG + ДНК CMV (реактивация инфекции) – у другого пациента.

В лечении больных был использован ганцикловир 6 мг/кг в течение 14 дней.

Цитомегаловирусный гепатит - достаточно редкая форма реализации ЦМВИ, отмечался у одного пациента в возрасте 9 месяцев (клинический пример №1).

Эпштейна-Барр вирусная инфекция протекала в виде инфекционного мононуклеоза (В 27.0) у 2 пациентов (3,4%) IA подгруппы и 6 больных (9,2%) IB подгруппы.

Клинически заболевание проявлялось длительной, но умеренной лихорадкой, системной лимфаденопатией, аденоидитом, острым тонзиллитом, гепато- и спленомегалией, гематологическими изменениями –

чаще лейкопенией, лимфоцитозом. Появление атипичных мононуклеаров >10% было не у всех пациентов.

У большинства детей было острое течение заболевания (дети без иммунодефицита или легким иммунодефицитом); у двух детей IB подгруппы – затяжное, более 3 месяцев; у одного ребенка IB – хроническое, которое подтвердилось обнаружением высоких титров антител: IgG (VCA) 1:1280; IgG (EA) 1:640 через 6 мес. после перенесенного заболевания (все пациенты были со стадией 4Б ВИЧ-инфекции и иммунодефицитным состоянием - выраженный иммунодефицит (CD4 280 - 320 кл/мкл)). У всех пациентов в крови и слюне была обнаружена ДНК EBV.

Клинико-лабораторными особенностями ЭБВ инфекции с острым течением у детей с ВИЧ-инфекцией были: умеренная лихорадка на фоне иммуносупрессии, склонность к затяжному или хроническому течению, лейкопения, отсутствие атипичных мононуклеаров, течение заболевания в виде активной инфекции у всех больных с клинической картиной (обнаружение EBV Ig M VCA, IgM EA; ДНК EBV в крови и слюне). Реализация инфекции с клинической картиной чаще отмечена у больных IB подгруппы на фоне иммунодефицитного состояния.

Хроническая ВЭБ-инфекция характеризовалась длительным рецидивирующим течением. Основными жалобами ребенка были слабость, возникновение мышечных и суставных болей, боли в правом подреберье, затрудненное носовое дыхание, нарушение сна, памяти и внимания. На протяжении нескольких месяцев отмечалась лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, периодически субфебрилитет. В общем анализе крови сохранялся лимфоцитоз, моноцитоз.

Токсоплазменная инфекция (ТИ). Встречается у детей реже по сравнению со взрослыми пациентами. Токсоплазменного поражения нервной системы мы не наблюдали. ТИ проявилась у одного больного IB подгруппы в стадии ВИЧ-инфекции 4Б в возрасте 14 лет в виде острого хориоретинита.

При осмотре офтальмологом OS – отек, болезненность верхнего века, гиперемия конъюнктивы, отек, болезненная пальпация глазного яблока. На оптической когерентной томографии определена дезорганизация структурных слоев, поликистозный отек. При В-сканировании определялись преретинальные включения средней эхогенности в проекции заднего полюса, утолщение оболочек.

Диагноз ТИ подтвердился проведением ПЦР- и серологического исследования: ПЦР ДНК ТОХО положительная (в крови); anti-ТОХО IgM – 3,5 МЕ/мл, anti-ТОХО IgG – 170 МЕ/мл.

При этом ВН_{ВИЧ} составила 7 371 413 коп РНК/мл, CD4 – 0,37% (2 кл/мкл).

Девочка с 1,5 лет наблюдается с перинатальной ВИЧ-инфекцией. Клинический диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний (4Б), фаза прогрессирования на фоне прерывания АРТ. Хронический вирусный гепатит С (РНК+), 2 генотип, высокой степени активности, репликативная фаза (F2). Ассоциированный с ВИЧ гломерулонефрит, нефротический синдром, ХПН₀.

На момент проведения исследования девочка наблюдалась с 4Б стадией ВИЧ-инфекции, в настоящее время стадия изменена на 4В.

Других паразитарных заболеваний у детей мы не наблюдали.

Микозы. У пациентов чаще определялся кандидоз слизистой оболочки полости рта: 1,7% в I А подгруппе (n=1), 13,8% в IБ подгруппе (n=9). У всех подтвердился соскобом со слизистой полости рта и обнаружением нитчатой формы *Candida albicans*, проведением ПЦР-диагностики. У 3 больных с обнаружением ДНК в крови возбудителя клиника кандидоза отсутствовала.

У одного подростка со стадией 4 Б ВИЧ-инфекции был микоз стоп интертригиннозная форма с мацерацией рогового слоя кожи в межпальцевых промежутках стоп с образованием поверхностных эрозий и трещин.

Микроспория, вызванная *Microsporum canis*, выявлена у одного ребенка. Патологические очаги диаметром 2-3 см определены в височной, теменной и затылочной области, волосы в них обломаны на высоте 3-6 см.

Генерализованных грибковых поражений у обследованных детей не было.

5.2 Клинический пример №1

Ребенок К., 9 месяцев, наблюдался в Самарском областном клиническом центре по борьбе и профилактике со СПИД с диагнозом «ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний (4А), фаза прогрессирования на фоне АРТ. Цитомегаловирусная инфекция, персистирующее течение. Кандидозная инфекция, ремиссия. Перинатальное поражение ЦНС. Анемия легкой степени».

Пациент имел отягощенный акушерский анамнез: беременность на фоне ВИЧ-инфекции, без АРТ, редицивирующий кандидозный вагинит, кондиломатоз, хронический пиелонефрит. Родился с массой 2836 г., ростом 47 см, по Апгар 7-8 баллов. В возрасте 16 часов был переведен в отделение реанимации новорожденных с синдромом угнетения ЦНС.

С момента постановки диагноза ВИЧ-инфекции в возрасте 1 мес. ребенку назначена АРТ, которую мальчик получал до 3 мес. Далее мать пациента не давала препараты ребенку в виду риска развития побочных эффектов, в Центр с ребенком не обращалась, обследования не проходила.

Ребенок поступил в инфекционное отделение Самарской областной детской инфекционной больницы №2 им. Н.А. Семашко с диагнозом «Гепатит неясного генеза, синдром цитолиза».

При поступлении в инфекционное отделение состояние тяжелое, вялый, гипотоничный, отмечалась субиктеричность склер, увеличение размеров печени до +4,5 см и селезенки до +2,5 см.

Общий анализ крови: лейкоциты - $22,5 \times 10^9$, п/я - 8%, нейтрофилы - 25%, лимфоциты-57%, моноциты-8%, эозинофилы – 2%, гемоглобин – 93 г/л, эритроциты - $3,1 \times 10^{12}$, тромбоциты – $287,0 \times 10^9$, СОЭ - 7 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общий белок – 63,5 г/л, альбумины – 43,3 г/л, 54%, α -глобулины – 4,0%, β -глобулины – 4,0%, γ -глобулины – 38%, АЛТ – 764 Ед/л, АСТ – 634 Ед/л, билирубин общий – 34,0 мкмоль/л, билирубин прямой – 13,8 мкмоль/л, мочевины – 3,7 ммоль/л, креатинин – 55 мкмоль/л.

Маркеры к вирусным гепатитам: HBsAg–отр., anti-HBc Ag (IgM+ IgG)- отр., anti-HBc Ag IgM – отр., anti-HAV IgM – отр.

Для исключения аутоиммунного характера процесса, с учетом высокого значения γ -глобулинов были определены маркеры аутоиммунных заболеваний: anti ss-a – 47,1, anti ss-b – 35,7, anti sm – 97,6, anti RNP/Sm – 36,0, anti Scl -70 – 36,6, anti JO-1-41,5, АТ к двуспиральной ДНК – 78,3, антинуклеарный фактор – 2,2. Диагноз аутоиммунного заболевания был исключен.

Определены анти-CMV IgM+, anti-CMV IgG5,8 PE/мл, обнаружена ДНК CMV+ в крови и моче. Индекс авидности - 56,64.

ВН - 76.000 коп/мл, CD4 – 15% (459 кл/мкл) – глубокий иммунодефицит.

УЗИ печени: печень увеличена, паренхима уплотнена. Увеличены лимфоузлы в воротах печени и мезентериальные лимфоузлы. Селезенка увеличена. Паренхима однородная.

Клинический диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний (4А), фаза прогрессирования на фоне АРТ. Активная цитомегаловирусная инфекция, реактивация. Цитомегаловирусный гепатит выраженной активности.

Учитывая наличие ВИЧ-инфекции, реактивацию цитомегаловирусной инфекции на фоне глубокого иммунодефицита, к базисной терапии добавлен

ганцикловир 6 мг/кг внутривенно медленно в течение 1 часа 2 раза в день, курс 14 дней. Далее ребенок получал ганцикловир внутрь 6 мг/кг сут до 21 дня.

Ребенок выписан на 22 сутки с улучшением состояния, сохранялся умеренно повышенным уровень трансаминаз (АЛТ -144 Ед/л, АСТ – 82Ед/л).

В настоящее время ребенок регулярно наблюдается в Центре СПИД, получает АРТ: зидовудин, ламивудин и лопинавир+ритонавир в возрастных дозировках, терапии привержен. ВН менее 50 коп РНК/мл; уровень CD 4 - 28% (924 кл/мкл).

Данный клинический случай показывает реализацию цитомегаловирусной инфекции у ребенка с ВИЧ-инфекцией в возрасте 9 месяцев, произошедшую на фоне снижения иммунного состояния до стадии глубокого иммунодефицита вследствие прерывания АРТ на несколько месяцев. Произошло быстрое прогрессирование заболевания: CD4-лимфоциты снизились с 29% (1964 кл/мкл) в возрасте 3 месяцев (ребенок получал АРТ) до 15% (459 кл/мкл) в возрасте 9 мес. Терапия основного заболевания была возобновлена только после снижения уровня трансаминаз.

Таким образом, у детей обеих подгрупп преобладали герпетические инфекции - 25,8% (n=32), которые нередко протекали в виде латентной инфекции с бессимптомным носительством вируса. В 4,5 раза чаще проявлялись у пациентов IB подгруппы.

ГЛАВА 6. РЕЗУЛЬТАТЫ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ, ИНФИЦИРОВАННЫМИ ВИЧ, У ФТИЗИАТРА

При наблюдении у врача-инфекциониста за изучаемый период из группы наблюдения детей, больных ВИЧ, выявленных первыми по перинатальному контакту по ВИЧ-инфекции, врачом-фтизиатром поставлено на диспансерный учет 29 детей – 25 детей по контакту с больным туберкулезом и 4 ребенка по результатам иммунодиагностики (по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л), из них 57,72% детей из 1А подгруппы (n=15), из 1Б подгруппы 48,28% (n=14).

Из числа детей, наблюдаемых по контакту (4 группа ДУ) в 88,0% (n=22) случаев был вираж пробы Манту с 2 ТЕ. 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 1Б подгруппы), в 20,68% (n=6) случаях - 100-299 кл/мкл крови (все дети из 1Б подгруппы), в 10,34% (n=3) - 300-499 кл/мкл крови (1 ребенок из 1А подгруппы, два из 1Б подгруппы), в 55,17% (n=16) было более 500 кл/мкл (14 детей из 1А подгруппы и 2 ребенка из 1Б подгруппы) (рис.6.1).

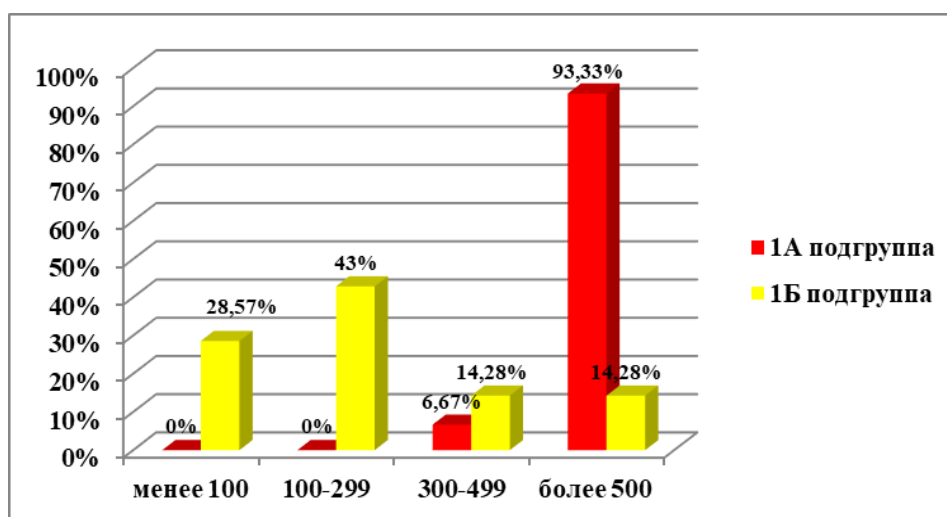


Рисунок 6.1 Уровень CD4 клеток (кл/мкл крови) среди детей, инфицированных МБТ.

Вирусная нагрузка в 55,17% (n=16) была более 100.000 копий/мл крови (18,75% (n=3) из IA подгруппы и 81,25% (n=13) из IB подгруппы), в 34,48% (n=10) случаев от 10 тыс. до 100 000 копий/мл крови, из них 90% (n=9) детей из IA подгруппы и один ребенок из IB подгруппы), в 10,34% (n=3) вирусная нагрузка была ниже порога обнаружения (все дети из IA подгруппы).

Всем детям, состоящим на учете у фтизиатра, назначена АРТ: 13,79% (n=4) к терапии привержены не были (АРТ принимали нерегулярно), из них 1 ребенок с виражом туберкулиновых проб и 3 детей, находящихся в контакте с больным туберкулезом.

При наблюдении у фтизиатра, была проведена разъяснительная работа с родителями с участием психолога, дети стали приверженными терапии.

Одним из наиболее выявляемых факторов развития туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей оказался семейный контакт с больным туберкулезом (26,04% (n=25)) – 11 детей из IA подгруппы и 14 детей из IB подгруппы, среди которых с матерью 64,0% (n=16), с отцом 16,0% (n=4), одновременно с матерью и отцом в 20,0% (n=5) случаев (рис. 6.2).

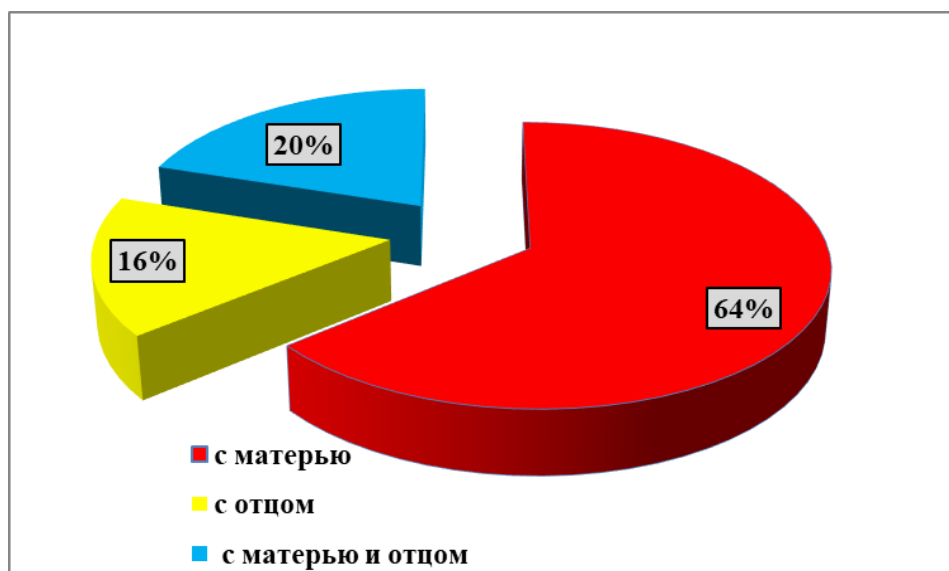


Рисунок 6.2 Наличие семейного контакта.

В случаях выявления больного туберкулезом, 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 диагноз диссеминированный туберкулез легких (n=4), в 8,0% (n=2) очаговый туберкулез легких. Фаза распада диагностирована в 56,0% (n=14). По очагам туберкулезной инфекции: очаги 1 категории составили (с наибольшим риском заражения) – 72,0% (n=18), очаги 3 категории (с минимальным риском заражения) – 28,0% (n=7).

У 13,33% (n=2) детей IA подгруппы выявлены клинические формы ЦМВИ; в 6,66% (n=1) герпетическая инфекция; кандидоз слизистых определен в 6,66% (n=1). Частые ОРВИ выявлены более у половины детей (53,33% (n=4)), анемия была в 33,33% случаев (n=8).

У детей IB подгруппы выявлена герпетическая инфекция - в 21,42% (n=3); кандидоз слизистых у половины детей (50% (n=7)). Частые ОРВИ диагностированы более у половины детей – 64,28% (n=9), анемия в 21,42% (n=3), у одного ребенка ХВГ «С» (7,14%) (табл. 6.1).

Таблица 6.1

**Вторичные и сопутствующие заболевания у детей, состоящих
на учете у фтизиатра**

Вторичные и сопутствующие заболевания	IA подгруппа (n=15) абс/%	IB подгруппа (n=14) абс/%	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
Герпетическая инфекция	1/6,66	3/21,42	1,33 0,2493	0,38 0,5398
Кандидоз слизистых	1/6,66	7/50	3,97 0,0464	2,54 0,1110
ХВГ «С»	-	1/7,14	1,11 0,2922	0,00 0,9720
Частые ОРВИ	8/53,33	9/64,28	0,36 0,5496	0,05 0,8250
Анемия	5/33,33	3/21,42	0,51 0,4735	0,09 0,7634

По результатам иммунодиагностики у детей IA подгруппы, взятых на учет к фтизиатру, проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л в 20% случаев (n=3) была слабоположительная (4-9 мм), в 53,34% (n=8) случаев проба средней (10-14 мм), в 13,33% (n=2) случаев проба выраженная (15-16 мм), в 13,33% (n=2) выявлена гиперергическая проба (более 17 мм). По результатам Диаскинтеста у детей IA подгруппы в 26,66% случаев (n=4) проба отрицательная, слабовыраженная в 26,66% (n=4), средней интенсивности проба выявлена в 26,66% (n=4), в 13,33% (n=2) случаев проба выраженная и у одного ребенка (6,66%) была гиперергическая реакция. У детей IB подгруппы проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л в 21,42% случаев (n=3) отрицательная, слабоположительная проба выявлена в 42,85% случаев (n=6), средней выраженности проба была в 21,42% (n=3), выраженная в 14,28% (n=2). По результатам Диаскинтеста в 78,57% случаев проба была отрицательная, у 21,43% детей выявлена слабоположительная проба (табл.6.2,6.3).

Таблица 6.2

Уровень чувствительность к пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л

Результат пробы Манту с 2 ТЕ	IA подгруппа (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 6.3

Уровень чувствительность к препарату «Диаскинтест»

Результат пробы «Диаскинтест»	IA подгруппа (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. В связи с положительной пробой Диаскинтест назначено лечение двумя противотуберкулезными препаратами в 55,17% (n=16). В 87,5% (n=14)- дети из контакта и в 12,5% (n=2) дети с виражом туберкулиновых проб. Превентивная противотуберкулезная терапия назначалась от 3 до 6 месяцев в соответствии с приказом № 109 от 23.03.2003г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий». Случаев заболевания локальными формами туберкулеза не было.

Дети, родившиеся от ВИЧ-инфицированных матерей и поставленные на учет как больные ВИЧ-инфекцией в СПИД-центр, являются группой риска по туберкулезу. За 5 лет туберкулезная инфекция выявлена у 27,08% (n=26) детей с ВИЧ-инфекцией, что многократно превышает уровень инфицирования среди детского населения России. Основным фактором риска являлся контакт с больным туберкулезом в семье - 84,61% (n=22).

Диагностические кожные пробы достаточно эффективны для раннего выявления туберкулезной инфекции. В раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л является чувствительной. Диаскинтест показал активность туберкулезной инфекции в 50%, что позволило этим детям скорректировать химиотерапию, было назначено 2 препарата.

ГЛАВА 7. ОСОБЕННОСТИ ЛОКАЛЬНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ВИЧ

7.1. Клинико-рентгенологическая характеристика.

Для решения задачи по изучению особенностей туберкулеза при сочетании с ВИЧ-инфекцией, сформирована группа детей заболевших туберкулезом, имеющих ВИЧ-инфекцию. Методом ретроспективного анализа в группу набрано 26 детей больных ВИЧ с локальными формами туберкулеза, которые находились на стационарном лечении в детском туберкулезном отделении, все они составили основную группу исследования. Группа сравнения - 50 детей с локальными формами туберкулеза без ВИЧ-инфекции. Все дети находились на лечении в детской противотуберкулезной больнице г. Самара.

В обследуемой группе при распределении по полу было 18 мальчиков и 8 девочек (табл. 7.1).

Таблица 7.1

Распределение детей по полу и возрасту в группе ТБ/ВИЧ

Возраст	Девочки абс. (%)	Мальчики абс. (%)	Всего абс. (%)
0 - 3 лет	-	-	-
4 - 7 лет	3 (11,57%)	4 (15,36%)	7 (26,93%)
8 - 14 лет	5 (19,23%)	12 (46,15%)	17 (65,38%)
15 - 17 лет	-	2(7,69%)	2 (7,69%)
Всего	8 (30,8%)	18 (69,2%)	26 (100%)

В группе сравнения было 25 мальчиков и 25 девочек. От 4 до 7 лет девочек было в 2 раза меньше чем мальчиков – 6% (n=3) и 14% (n=7) соответственно. От 8 до 14 лет девочек и мальчиков было примерно одинаково 10% (n=20) и 11% (n=22) соответственно. В возрасте от 15 до 17 лет девочек 24% (n=12), мальчиков 14% (n=7) (табл. 7.2).

Таблица 7.2

Распределение детей по полу и возрасту в группе ТБ

Возраст	Девочки абс. (%)	Мальчики абс. (%)	Всего абс. (%)
0 - 3 лет	-	-	-
4 - 7 лет	3 (6%)	7 (14%)	10 (20%)
8 - 14 лет	10 (20%)	11 (22%)	21 (42%)
15 - 17 лет	12 (24%)	7 (14%)	19 (38%)
Всего	25 (50%)	25 (50%)	50 (100%)

Проведено сравнение групп по показателю возраст на основе предварительного анализа вида распределения. Построенная гистограмма распределения анализируемых показателей основной группы позволяет отвергнуть H_0 (нулевую гипотезу о нормальности распределения показателя «Возраст»).

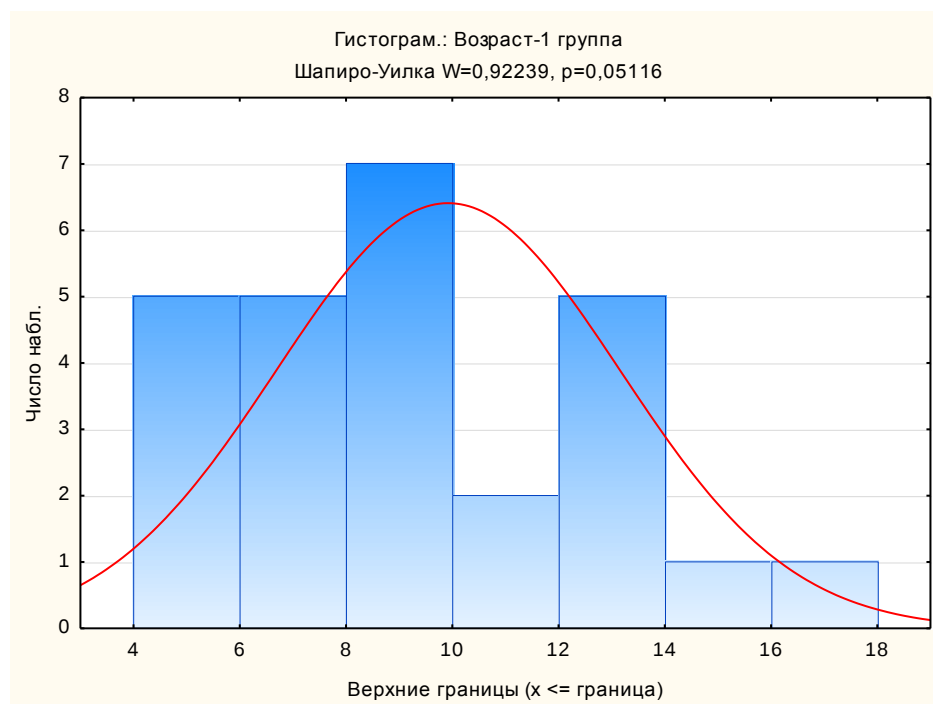


Рисунок 7.1 Анализ распределения по показателю «Возраст» в основной группе

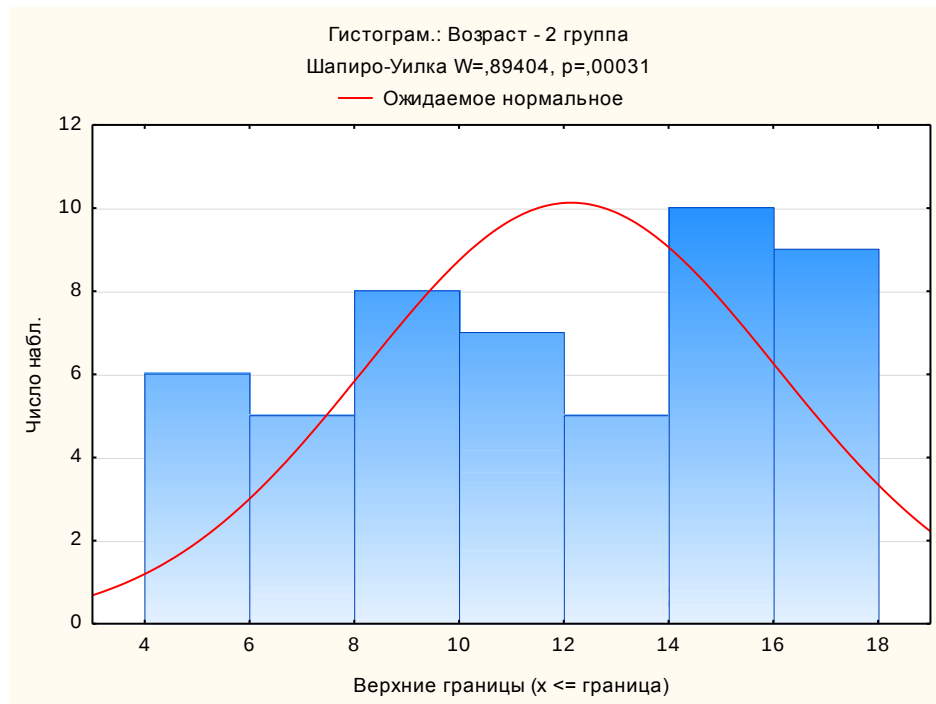


Рисунок 7.2 Анализ распределения по показателю «Возраст» в группе сравнения.

Критерий Шапиро-Уилка (W) = 0,920039 (p = 0,05116) (1 группа) W = 0,89404 (p = 0,00031) (2 группа), что распределение показателя «Возраст» не соответствовало нормальному распределению. Поэтому, для оценки различий между группами по показателю «Возраст» использовали непараметрические критерии Манна-Уитни (U) (табл.7.3).

Таблица 7.3

Сравнение средних показателей «возраст» в двух группах по непараметрическим критериям Манна-Уитни (U)

Показатель	Основная группа (n=26)	Группа сравнения (n=50)	Критерий Манна-Уитни (U)
Возраст			U=432,00 (p=0,016699)
<i>Среднее значение</i>	9,923	12,140	
<i>Стандартная ошибка среднего</i>	±6,634697	±5,56967	
<i>Границы доверительного интервала [-95,00%; + 95,00%]</i>	[8,615894; 11,23026]	[11,02073; 13,25927]	

Примечание: Табличное значение критерия $U_{табл.} = 499$ при уровне значимости

$\alpha = 0,05$

Рассчитанное значение U меньше критерияльного табличного значения, следовательно, между группами по показателю «Возраст» отсутствуют статистически значимые различия (табл.7.3.).

При сравнении детей по полу, в основной группе мальчиков больше, но различий не выявлено ($\chi^2 = 1,85$; $p = 0,1736$), данный показатель не влиял на корректность сравнительного анализа по группам (табл.7.4).

Таблица 7.4

Гендерный анализ пациентов в наблюдаемых группах

пол	Основная группа (n=26) Абс/%	Группа сравнения (n=50) Абс/%	Критерий Пирсона χ^2	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
мальчики	18/ 69,23	25/50	2,57 P=0,1086	1,85 P=0,1736
девочки	8/ 30,77	25/50		
всего	26	50		

Примечание: Табличное значение критерия Пирсона $\chi^2_{табл.} = 3,84$ при числе степеней свободы $f=1$ (при $\alpha=0,05$).

Были изучены клинические формы туберкулеза в группах. У детей были диагностированы локальные формы туберкулеза: в основной группе ТВГЛУ – 65,38% (n=17), ПТК - 19,23% (n=5), очаговый - 7,7% (n=2), инфильтративный - 3,85% (n=1), диссеминированный туберкулез в 7,69% (n=2), в группе сравнения почти у половины пациентов встречался ТВГЛУ – 48% (n=24), ПТК диагностирован в 4% (n=2), инфильтративный туберкулез - 30% (n=15), очаговый туберкулез - 10% (n=5), диссеминированный туберкулез в 10% (n=5), в единичных случаях выявлен туберкулезный плеврит, туберкулезная интоксикация, туберкулома и кавернозный туберкулез.

Можно отметить, что в основной группе и в группе сравнения в основном встречался ТВГЛУ, но в основной группе (65,4%) почти на 20% больше, чем в группе сравнения (48%) ($\chi^2 = 23,41$; $p = 0,0000$), ПТК также чаще диагностирован в основной группе, но 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% в основной группе ($\chi^2 = 5,55$; $p = 0,0184$). По остальным формам туберкулеза значимых различий не выявлено (табл. 7.5).

Таблица 7.5

Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания

признак	Основная группа (n=26) Абс/%	Группа сравнения (n=50) Абс/%	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
ТВГЛУ	17 65,38%	24 48%	23,41 0,0000	21,12 0,0000
ПТК	5 19,23%	2 4%	4,75 0,0294	3,10 0,0784
Инфильтративный туберкулез	1 3,85%	15 30%	7,04 0,0080	5,55 0,0184
Диссеминированный туберкулез	2 7,69%	5 10%	0,47 0,4941	0,02 0,8867
Туберкулезный плеврит	1 3,85%	1 2%	0,23 0,6334	0,08 0,7808
Туберкулезная интоксикация	0 0%	1 2%	0,53 0,4679	0,11 0,7376
Кавернозный туберкулез	0 0%	1 2%	0,53 0,4679	0,11 0,7376
Туберкулома	0 0%	1 2%	0,53 0,4679	0,11 0,7376

Примечание: Табличное значение критерия Пирсона $\chi^2_{табл.} = 3,84$ при числе степеней свободы $f=1$.

При поиске МБТ в мокроте (или промывных водах) в основной группе методом посева на стандартную среду было выявлено 7,69% (n=2) случаев бактериовыделения, из них у одного МБТ обнаружены в мокроте (50%), у одного в промывных водах желудка (50%). Во второй группе бактериовыделителей было 26% (n=13), из них в 15,39% (n=2) случаев МБТ обнаружены путем микроскопией мазка по Цилю-Нильсону, в 84,61%

методом посева. В группе сравнения в 76,92% случаев (n=10) МБТ обнаружены в мокроте, в 23,08% (n=13) в промывных водах желудка.

У одного ребенка с бактериовыделением в группе изучения был ТВГЛУ, у одного очаговый туберкулез в фазе инфильтрации. В основной 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.

У пациентов с положительным результатом на МБТ определяли лекарственную устойчивость к противотуберкулезным препаратам методом абсолютных концентраций по общепринятым методикам.

Выявлена устойчивость к изониазиду и этамбутолу у одного пациента основной группы, во второй группе в 15,39% (n=2) была выявлена МЛУ: в одном случае к изониазиду и рифампицину, во втором кроме устойчивости к изониазиду и рифампицину, была устойчивость к этамбутолу, офлоксацину и протионамиду.

Таким образом, при сравнительном анализе выявлено, что бактериовыделение в группе сравнения составило $\frac{1}{4}$ всех пациентов, что в 3 раза чаще, чем в основной группе. МЛУ МБТ была выявлена только в группе сравнения (15,39%, n=2).

Были изучены клинические проявления туберкулеза у всех пациентов на момент выявления.

В основной группе лабильность настроения была в 23,07% (n=6), потливость по ночам – 53,84% (n=14), субфебрильную температуру тела – 42,30% (n=11), одышку – 3,84% (n=1), кашель – 7,69% (n=2), отсутствие прибавки в весе – 38,46% (n=10).

В группе сравнения предъявляли жалобы на лабильность настроения – 26% (n=13), ночную потливость – 38% (n=19), повышение температуры тела – 18% (n=9), кашель – 28% (n=14), отсутствие прибавки в весе – 42% (n=21).

При сравнительном анализе жалоб можно отметить, что лабильность

настроения отмечалась у $\frac{1}{4}$ пациентов в обеих группах, в основной группе отмечали потливость по ночам 53,84% пациентов, жалобы на субфебрилитет в основной группе предъявляли в два раза чаще, чем в группе изучения, жалобы на кашель в группе с сочетанной патологией ВИЧ/ТБ были в 3,5 раза реже.

Из параспецифических реакций наиболее часто встречались: увеличение периферических лимфатических узлов у 69,23% больных в основной группе (n=18) и у 68% в группе сравнения (n=38), бледность кожи у 57,69% в основной группе (n=15) и у 64% из группы сравнения (n=32). Хрипы выслушивались в 3,84% (n=1) в группе изучения и в 32% в группе сравнения (n=16).

При сравнительном анализе наличия параспецифических проявлений можно отметить, что чаще всего в обеих группах встречалось увеличение периферических лимфатических узлов, бледность кожных покровов также одинаково часто встречалась в обеих группах – 57,69% и 64%, аускультативная картина в группе сравнения была в 8 раз чаще, чем в основной группе – 32% и 3,84% соответственно.

Всем детям проводилась лучевая диагностика с включением рентгенографии и КТ органов грудной клетки (таблица 7.6).

Таблица 7.6

Данные лучевой диагностики						
Рентгенологический синдром	Основная группа (n=26)		Группа сравнения (n=50)		Критерий Пирсона(χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
	Абс	%	Абс	%		
Зона консолидации в легочном поле	3	11,53	16	32	3,82 0,0507	2,81 0,0939
Признаки ПТК	5	19,23	2	4	4,75 0,0294	3,10 0,0784
Увеличение ВГЛУ	17	65,38	24	48	2,08 0,1492	1,44 0,2302

Продолжение таблицы 7.6						
Петрификаты в корне легкого	-	0	2	4	1,07 0,3014	0,08 0,708
Плевральный выпот	1	3,84	6	12	1,36 0,2435	0,56 0,4544

Примечание: Табличное значение критерия Пирсона $\chi^2_{табл.} = 3,84$ при числе степеней свободы $f=1$.

Ограниченное затемнение в легких было выявлено: в основной группе у 11,53% (n=3) больных, в группе сравнения в 32% (n=3). В 19,23% случаев (n=5) в основной группе обнаружались рентгенологические признаки первичного туберкулезного комплекса, в группе сравнения в 4% (n=2). Увеличение внутригрудных лимфатических узлов в основной группе в 65,38% (n=17), из них поражение бронхопульмональной группы в 58,82% (n=10), поражение паратрахеальной группы было у одного ребенка, поражение тореобронхиальных и бронхопульмональных групп в 35,29% (n=6). В группе сравнения увеличение внутригрудных лимфатических узлов встречалось в 48% (n=24), из них поражение бронхопульмональной группы в 75% (n=18), тореобронхиальных и бронхопульмональных групп в 25% (n=6), плевральный выпот диагностирован в 3,84% (n=1) случаев в основной группе и в 12% (n=6) в группе сравнения.

Проведен анализ пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л на момент обследования и по предшествующим годам. Проведен сравнительный анализ результатов оценки по группам (табл. 7.7).

Большинство детей в группах имели среднюю степень чувствительности к туберкулину (10-14 мм) – 38,46% и 42% соответственно, гиперергические пробы (более 17 мм) – в основной группе в 7,69% (n=2), в группе сравнения 12% (n=6). В основной группе в 15,34% (n=4) случаев пробы были отрицательные, в группе сравнения отрицательных проб не было. Сомнительные пробы (гиперемия или папула 2-4 мм) в группе сравнения выявлены в 2% (n=1), в основной группе сомнительных проб не было.

При оценке пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л по годам: в основной группе у 88,46% (n=23) – «вираж», у 7,69% (n=2) – нарастающая проба, у 3,84% (n=1) – монотонная проба. В случаях усиливающей реакции и монотонного характера проб после первой положительной пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л дети на консультацию к фтизиатру из общей лечебной сети направлены не были (пропущенный «вираж»), усиливающая реакция на туберкулин в 28% (n=14), в 20% (n=10) – монотонный характер проб. При сравнительном анализе результатов оценки проб Манту с 2 ТЕ ППД-Л можно отметить, что в группах чаще всего пробы были среднеположительные (10-14 мм), ($\chi^2=0,09$; $p=0,7659$), гиперергические пробы в основной группе встречались реже, чем в группе сравнения, но значимых различий не было ($\chi^2=0,03$; $p=0,8520$), отрицательные пробы в группе сравнения не встречались ($\chi^2=5,33$; $p=0,0210$). При сравнительном анализе динамики проб по годам чаще всего был «вираж» туберкулиновых проб, существенной разницы между группами выявлено не было.

Таблица 7.7

Результаты пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л

Результат пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л	Основная группа (n=26)		Группа сравнения (n=50)		Критерий Пирсона(χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
	Абс	%	Абс	%		
Отрицательный	4	15,38	0	0	8,12 0,0044	5,33 0,0210
Сомнительный (папула 2-4 мм)	0	0	1	2	0,53 0,4679	0,11 0,7376
5-9 мм	5	19,23	11	22	0,08 0,7788	0,00 0,9875
10-14 мм	10	38,46	21	42	0,09 0,7659	0,00 0,9587
15-16 мм	5	19,23	11	22	0,08 0,7788	0,00 0,9875
17 мм и более	2	7,69	6	12	0,34 0,5616	0,03 0,8520
Всего	26	100	50	100		

Примечание: Табличное значение критерия Пирсона $\chi^2_{табл.} = 3,84$ при числе степеней свободы $f=1$.

Также всем детям также проводилась кожная проба с препаратом «Диаскинтест» (табл. 7.8).

Таблица 7.8

Результаты пробы Диаскинтест®

Результат пробы с препаратом Диаскинтест®	Основная группа (n=26)		Группа сравнения (n=50)		Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
	Абс	%	Абс	%		
Отрицательный	8	30,76	5	10	5,20 0,0225	3,84 0,0500
Сомнительный (гиперемия)	0	0	3	6	1,62 0,2025	0,43 0,5134
5-9 мм	1	3,84	4	8	0,48 0,4883	0,04 0,8373
10-14 мм	10	38,46	17	34	0,15 0,6998	0,02 0,8942
15-16 мм	4	15,38	8	16	0,00 0,9444	0,07 0,7935
17 мм и более	3	11,53	13	26	2,15 0,1424	1,37 0,2418
Всего	26	100	50	100		

Примечание: Табличное значение критерия Пирсона $\chi^2_{табл.} = 3,84$ при числе степеней свободы $f=1$.

При сравнительном анализе результатов пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным можно отметить, что в группах наиболее часто пробы были со средней степенью чувствительности – 38,46% и 34% ($\chi^{2*} = 0,02$; $p = 0,8942$).

Отрицательные пробы в основной группе встречались в 3 раза чаще, чем в группе сравнения ($\chi^{2*} = 3,84$; $p = 0,0500$), гиперергические пробы чаще были в группе сравнения, но достоверной разницы не было ($\chi^{2*} = 1,37$; $p = 0,2418$).

Все дети с локальными формами туберкулеза, независимо от бактериовыделения, получали лечение в детском стационаре ГБУЗ «СОКПТД».

Из основной группы по I режиму химиотерапии (РХТ) получали лечение 3,84% (n=1), по II РХТ - 3,84% (n=1), по III РХТ 84,61% (n=22), по IV

режиму 7,69% (n=2). Назначение IV режима в данной группе основывалось на данных анамнеза – пациенты находились в контакте с больным с МЛУ.

В группе сравнения по I режиму РХТ получали лечение 22% (n=11), по III РХТ 64% (n=32), по IV режиму 14% (n=7), из которых в 28,57% (n=2) МЛУ была обнаружена в мокроте (один случай инфильтративного туберкулеза и один случай кавернозного туберкулеза), в 71,43% (n=5) случаев IV режим был назначен пациентам без установленного бактериовыделения, но находившимся в контакте с больным с МЛУ. Пациентов, получающих лечение по II РХТ в данной группе не было (табл. 7.9).

Таблица 7.9

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 $\chi^2_{\text{табл.}} = 3,84$ при числе степеней свободы $f=1$.

При сравнительном анализе по лечению туберкулеза выявлено, что больше половины пациентов, как в основной группе, так и в группе сравнения получали лечение по III РХТ – 84,61% и 64% соответственно. По I РХТ получали лечение в основной группе меньше пациентов, чем во второй ($\chi^2^* = 2,98$; $p = 0,0841$). По IV режиму получали лечение реже также в группе с сочетанной патологией ВИЧ/ТБ, чем в группе сравнения ($\chi^2^* =$

0,19; $p = 0,6648$). В основной группе при обнаружении МБТ МЛУ выявлена не была, в группе сравнения в 4% ($n=2$) случаев обнаружена МЛУ.

По результатам лечения в 100% случаях, как в основной группе, так и в группе сравнения отмечается положительная клинико-рентгенологическая картина. Все дети после курса стационарного лечения были переведены в противотуберкулезный санаторий для продолжения лечения. На момент окончания наблюдения в ШБ группе ДУ (клиническое излечение туберкулеза) наблюдается 23,07% ($n=6$) в первой группе и 16% ($n=8$) во второй группе.

7.2 Факторы риска заболевания туберкулезом.

Проведен анализ в случаях выявления контакта (табл. 7.10).

Таблица 7.10

Сравнительный анализ наблюдаемых групп по контакту с больным туберкулезом

Признак	Основная группа ($n=26$)	Группа сравнения ($n=50$) абс/%	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
Туб.контакт не установлен	5 19,23%	29 58%	10,40 0,0013	8,89 0,0029
Туб.контакт с матерью	11 42,31%	16 32%	9,05 0,0026	7,39 0,0066
Туб.контакт с отцом	7 26,92%	3 6%	6,55 0,0105	4,85 0,0277
Туб.контакт с родственниками	3 11,54%	2 4%	1,58 0,2085	0,59 0,4413

Примечание: Табличное значение критерия Пирсона $\chi^2_{табл.} = 3,84$ при числе степеней свободы $f=1$.

В контакте с матерью, больной туберкулезом, в основной группе находились (42,31%, $n=11$), что на 10% больше чем в группе сравнения (32%,

n=16), в контакте с отцом, больным туберкулезом в основной группе находилось 26,92%, (n=7), что почти в 5 раз чаще, чем в группе равнения (6%, n=3)

Таким образом, при изучении эпидемиологического анамнеза, отмечено, что в основной группе этот фактор имел большее значение, достоверно значимым фактором был как контакт с матерью ($\chi^2^* = 9,05$; $p = 0,0026$), так и с отцом ($\chi^2^* = 4,85$; $p = 0,0277$). Контакт с другими родственниками достоверных различий в группах не выявил ($\chi^2^* = 0,59$; $p = 0,4413$).

При диагностике туберкулеза выяснилось, что в основной группе в 91,15% (n=25) выявлен активно: при иммунодиагностике в 52% (n=13) случаев, при лучевой диагностике в 8% (n=2) случаев, по контакту 40% (n=10). Пассивно (обращение с жалобами) - 3,85% (n=1). В группе сравнения туберкулез выявлен активно в 92% (n=46): при иммунодиагностике в 39,14% (n=18), при лучевой диагностике у подростков 30,43% (n=14), по контакту - 30,43% (n=14). Пассивно (при обращении с жалобами) - 8% (n=4).

Туберкулез диагностирован и в основной группе и в группе сравнения практически у всех детей при проведении профилактических осмотров ($\chi^2^* = 0,48$; $p = 0,4883$) (табл. 7.11).

Таблица 7.11

Сравнительный анализ способа выявления туберкулеза

признак	Основная группа (n=26) Абс/%	Группа сравнения (n=50) Абс/%	Критерий Пирсона(χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
обращение	1 3,85%	4 8%	0,48 0,4883	0,04 0,8373
профилактический осмотр	25 95,15%	46 92%	0,48 0,4883	0,04 0,8373

Примечание: Табличное значение критерия Пирсона $\chi^2_{табл.} = 3,84$ при числе степеней свободы $f=1$.

Изучен семейный статус в изучаемых группах (табл. 7.12).

Таблица 7.12

Сравнительный анализ семейного статуса в изучаемых группах

Признак	Основная группа (n=26) Абс/%	Группа сравнения (n=50) Абс/%	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
полная семья	12/46,15	22/44	0,03 0,8578	0,00 0,9490
неполная семья	11/42,31	16/ 32	0,79 0,3731	0,41 0,5234
опекунство	3/11,54	2/4,0	1,58 0,2085	0,59 0,4413
детский дом	0	10/20,0	5,99 0,0144	4,37 0,0367

Примечание: Табличное значение критерия Пирсона $\chi^2_{\text{табл.}} = 3,84$ при числе степеней свободы $f=1$.

В основной группе 46,15% (n=12) детей проживали полных семьях, в неполных семьях- 42,31% (n=11), под опекой было 11,54% (n=3) детей. В группе сравнения из полных семей было 44% (n=22), 32% (n=16) детей из неполной семьи, 4% (n=2) находились под опекой, 20% (n=10) проживали в детском доме (табл. 7.13). В группе сравнения 10 детей проживало в детском доме ($\chi^2^* = 5,99$; $p = 0,0144$).

Изучен анамнез по инфицированию ВИЧ у матерей детей изучаемой группы (n=26/(100%): ВИЧ-инфекция диагностирована у 76,92% (n=20) до беременности, у 7,69% (n=2) во время беременности, во время родов у 15,38% (n=4).

Изучены сроки давности инфицирования ВИЧ у женщин (табл. 7.13).

Таблица 7.13

Длительность инфицирования женщин ВИЧ-инфекцией

Количество лет ($M \pm m$)	Количество человек (n=26) абс/%	Границы доверительного интервала [-95,00%; + 95,00%]
До 1 года (месяцы) (6,17 $\pm$ 0,43)	6 /23,08	5,33; 7,00
От 1 до 3 лет (2,33 $\pm$ 0,33)	3/11,54	2,00; 3,00
От 3 до 5 лет(4,17 $\pm$ 0,21)	12/46,15	3,75; 4,50
От 5 до 10 лет (7,75 $\pm$ 0,48)	4/15,39	7,00; 8,50
Свыше 10 лет (1,0)	1/3,85	-

Проведен сравнительный анализ сопутствующих заболеваний у матерей на момент беременности. В первой группе диагностированы: заболевания мочеполовой системы (МПС) в 38,46 % (n=10), ХВГ «В» и «С» в 38,46% (n=10), хронический гастродуоденит был выявлен у 7,69% (n=2), хроническая урогенитальная инфекция (ХУГИ) обнаружена в 23,07% (n=6), хроническая фетоплацентарная недостаточность в 15,38% (n=4). В группе сравнения, где анализ на ВИЧ-инфекцию был отрицательный, заболевания МПС выявлены в 26% (n=13), ХВГ «В» и «С» в 10% (n=5), сахарный диабет в 6% (n=3) (табл. 7.14).

При сравнительном анализе чаще всего сопутствующие заболевания у матерей встречались в основной группе: ХВГ «В» и «С» встречался почти в 4 раза чаще, чем в группе сравнения ($\chi^2=7,04$; $p=0,0080$), ХУГИ также чаще встречалась в основной группе ($\chi^2=6,74$; $p=0,0094$). При сравнительном анализе заболеваний МПС($\chi^2=1,26$; $p=0,2619$), ХФПН ($\chi^2=1,68$; $p=0,1944$), хронического гастродуоденита ($\chi^2=3,11$; $p=0,0778$), СД ($\chi^2=0,43$; $p=0,5134$) значимых различий между группами не было.

Таблица 7.14

Сравнительный анализ сопутствующих заболеваний у матерей

Признак	Основная группа (n=26) Абс/%	Группа сравнения (n=50) Абс/%	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
Заболевания МПС				
0 (нет)	16 61,54%	37 74%	1,26 0,2619	0,74 0,3905
1(есть)	10 38,46%	13 26%	1,26 0,2619	0,74 0,3905
ХВГ «В», «С»				
0 (нет)	16 61,54%	45 90%	8,75 0,0031	7,04 0,0080
1(есть)	10 38,46%	5 10%	8,75 0,0031	7,04 0,0080
ХФПН				
0 (нет)	22 84,62%	48 96,00%	3,05 0,0808	1,68 0,1944
1(есть)	4 15,38%	2 4,00%	3,05 0,0808	1,68 0,1944
ХУГИ				
0 (нет)	20 76,93%	49 98,00%	9,09 0,0026	6,74 0,0094
1(есть)	6 23,07%	1 2,00%	9,09 0,0026	6,74 0,0094
Хр. гастроудоденит				
0 (нет)	24 92,31%	36 72,00%	4,24 0,0394	3,11 0,0778
1(есть)	2 7,69%	14 28,00%	4,24 0,0394	3,11 0,0778
СД				
0 (нет)	26 100%	47 94,00%	1,62 0,2025	0,43 0,5134
1(есть)	0 0%	3 6,00%	1,62 0,2025	0,43 0,5134

Примечание: Табличное значение критерия Пирсона $\chi^2_{табл.} = 3,84$ при числе степеней свободы $f=1$.

Изучены сопутствующие заболевания у детей (табл.7.15).

Таблица 7.15

признак	Группа изучения (n=26) Абс/%	Группа сравнения (n=50) Абс/%	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
атопический дерматит				
0 (нет)	25 95,15%	46 92%	0,48 0,4883	0,04 0,8373
1(есть)	1 3,85%	4 8%	0,48 0,4883	0,04 0,8373
ППП ЦНС				
0 (нет)	14 53,85%	41 82%	6,78 0,0092	5,45 0,0196
1(есть)	12 45,15%	9 18%	6,78 0,0092	5,45 0,0196
анемия				
0 (нет)	20 76,92%	41 82%	0,28 0,5978	0,05 0,8229
1(есть)	6 23,08%	9 18%	0,28 0,5978	0,05 0,8229
ЗРР				
0 (нет)	21 80,77%	50 100%	10,29 0,0013	7,40 0,0065
1(есть)	5 19,23%	0 0%	10,29 0,0013	7,40 0,0065
ЗУР				
0 (нет)	25 99,16%	50 100%	1,95 0,1627	0,11 0,7376
1(есть)	1 3,84%	0 0%	1,95 0,1627	0,11 0,7376
ХВГ «С»				
0 (нет)	25 99,16%	50 100%	1,95 0,1627	0,11 0,7376
1(есть)	1 3,84%	0 0%	1,95 0,1627	0,11 0,7376

Продолжение таблицы 7.15				
ИТП				
0 (нет)	25 99,16%	50 100%	1,95 0,1627	0,11 0,7376
1(есть)	1 3,84%	0 0%	1,95 0,1627	0,11 0,7376
ВПС				
0 (нет)	25 99,16%	49 98,00%	1,95 0,1627	0,11 0,7376
1(есть)	1 3,84%	1 2,00%	1,95 0,1627	0,11 0,7376

Примечание: Табличное значение критерия Пирсона $\chi^2_{табл.} = 3,84$ при числе степеней свободы $f=1$.

В группе изучения атопический дерматит диагностирован в 3,85% ($n=1$), последствия перинатального поражения центральной нервной системы (ПППЦНС) в 45,15% ($n=12$), анемия в 23,08 % ($n=6$), задержка речевого развития в 19,23% ($n=5$), задержка умственного развития в 3,85% ($n=1$), ХВГ «С» установлен в 3,85% ($n=1$), идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) была у 3,85% ($n=1$), врожденный порок сердца у 3,85% ($n=1$). В группе сравнения атопический дерматит встречался у 8% ($n=4$), ПППЦНС в 18% ($n=9$), анемия в 18 % ($n=9$), врожденный порок сердца у 3,85% ($n=1$).

При сравнительном анализе сопутствующих заболеваний ПППЦНС выявлено почти у половины детей из группы изучения (45,15%), ($\chi^2* = 5,45$; $p = 0,0196$). При сравнительном анализе атопического дерматита ($\chi^2* = 0,04$; $p = 0,83$), анемии ($\chi^2* = 0,05$; $p = 0,8229$), ВПС ($\chi^2* = 0,11$; $p = 0,7673$) значимых различий не было.

Такие заболевания как ЗРР, ЗУР, ХВГ «С», ИТП в группе сравнения не встречались.

Изучены оппортунистические инфекции у детей. В группе изучения ДНК ЦМВИ выделена в 46,15% случаев ($n=12$). Клиника герпетической инфекции отмечена в 11,53% ($n=3$), кандидоза ротовой полости в 11,54% ($n=3$). В группе сравнения кандидоз ротовой полости встречался в 2% ($n=1$) (табл. 7.16).

При сравнительном анализе генный материал ЦМВИ не был выделен, герпетической инфекции в группе сравнения не было, кандидоз ротовой полости в изучаемой группе встречался в 11,54%, во группе сравнения в 2%, но значимых различий не было ($\chi^2=1,5$; $p=0,2205$).

Таблица 7.16

Сравнительный анализ оппортунистических инфекций у детей

Признак (лабораторные маркеры, заболевание)	Основная группа (n=26) Абс/%	Группа сравнения (n=50) Абс/%	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
ДНК ЦМВИ (ПЦР)				
0 (нет)	14 53,85	50 100%	27,40 0,0000	24,04 0,0000
1 (есть)	12 46,15%	0 0%	1,62 0,2025	0,43 0,5134
Герпетическая инфекция (клиника + ПЦР)				
0 (нет)	23 88,47%	50 100%	6,01 0,0143	3,35 0,0673
1(есть)	3 11,53%	0 0%	6,01 0,0143	3,35 0,0673
Кандидоз ротовой полости (клиника + ПЦП)				
0 (нет)	23 88,46%	49 98%	3,12 0,0773	1,50 0,2205
1(есть)	3 11,54%	1 2%	3,12 0,0773	1,50 0,2205

Примечание: Табличное значение критерия Пирсона $\chi^2_{табл.} = 3,84$ при числе степеней свободы $f=1$.

При изучении проведения вакцинации BCG и ее эффективности, выявлено, из основной группы не получили вакцинацию в связи с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции 84,62% (n=22) (согласно приказу № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»). Была проведена вакцинация BCG в родильном доме 4 детям, так как в 15,38%

(n=4) случаев ВИЧ-инфекция у женщин из первой группы была выявлена после родов.

В группе сравнения вакцинировано было 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 (табл. 7.17).

Таблица 7.17

Сравнительный анализ изучаемых групп по вакцинации.

признак	Основная группа (n=26) Абс/%	Группа сравнения (n=50) Абс/%	Критерий Пирсона (χ^2) и уровень значимости (p)	Поправка Йетса и уровень значимости (p)
нет вакцинации	22 84,62%	11 22%	27,30 0,0000	24,81 0,0000
есть вакцинация	4 15,38%	39 78%	27,30 0,0000	24,81 0,0000

Примечание: Табличное значение критерия Пирсона $\chi^2_{табл.} = 3,84$ при числе степеней свободы $f=1$.

В группе сравнения вакцинация была в 5 раз чаще.

Ревакцинация в основной группе не проводилась. В группе сравнения ревакцинация проведена в 12% (n=6). У всех детей выявлен ТВГЛУ по впервые положительной пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л.

Изучен эпидемиологический анамнез детей. В первой группе в 42,31% случаев (n=11) туберкулез выявлен у матери, в 26,92% (n=7) у отца, в 11,54% (n=3) случаев был контакт с близкими родственниками, у 19,23% (n=5) на всем сроке наблюдения контакт с больным туберкулезом выявить не удалось. В группе сравнения контакт с матерью был в 32% (n=16), с отцом в 6% (n=3), в 4% (n=7) случаев выявлен контакт с другими родственниками, в 58% (n=29) случаев контакт не выявлен.

При сравнительном анализе выявлено, что контакт с больным туберкулезом в группе изучения выявлялся в 1,5 раза чаще (80,76%, n=21), чем в группе сравнения (52%, n=26).

При изучении проведения вакцинации BCG и ее эффективности, выявлено, из группы изучения не получили вакцинацию в связи с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции 84,62% (n=22) (согласно приказу № 109 от 21.03.2003 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»). Была проведена вакцинация BCG в родильном доме 4 детям, так как в 15,38% (n=4) случаев ВИЧ-инфекция у женщин из первой группы была выявлена после родов.

В нашем исследовании отмечено, что по возрасту пациенты в группе ТБ/ВИЧ были младше в среднем на 2 года (средний возраст $9,9 \pm 6,6$ лет) группы детей с локальными формами без ВИЧ ($12,1 \pm 5,5$ лет), в обеих группах все дети были старше трех лет. Преобладали дети от 8 до 14 лет. Среди детей с ТБ/ВИЧ в 2 раза больше мальчиков, чем в группе детей с туберкулезом без ВИЧ. Подростков в группе изучения было в 6 раз меньше. В группе ТБ/ВИЧ туберкулез диагностирован при активном выявлении - 91,15% (n=25) в первой группе и 92% (n=46) во второй.

При изучении эпидемиологического фактора риска (контакт с больным туберкулезом) отмечено, что дети из группы ТБ/ВИЧ чаще имели контакт с больным туберкулезом (80,77%) по сравнению с группой без ВИЧ (42%). При этом достоверное значение имел контакт с больным туберкулезом матерью и отцом (в 5 раз чаще).

Социальный фактор, как один из факторов риска, в одинаковой степени присутствовал как в группе ТБ/ВИЧ, так и в группе сравнения: это неполные семьи ($p=0,5$), опекунов ($p=0,4$). Среди детей с ТБ/ВИЧ не было детей из детского дома, тогда как в группе ТБ такие дети составили 20%. При изучении семейного анамнеза, в группе ТБ/ВИЧ почти половина матерей

являлись потребителями инъекционных наркотиков (46%), в группе сравнения также это фактор имел значение, но в меньшей степени (22%). У женщин, принимающих наркотики, именно этот факт признавался как причина инфицирования ВИЧ.

В группе ТБ/ВИЧ чаще присутствовали сопутствующие заболевания у матерей: хронический ХВГ «В» и «С» почти в 4 раза чаще, чем в группе сравнения, ХУГИ также чаще встречалась в первой группе. Данные факторы не являются прямыми причинами развития туберкулеза, но по данным ряда авторов являются факторами, влияющими на показатель здоровья новорожденного, и являются неонатальными факторами риска [11,89]. По изучению сопутствующей патологии у детей, почти у половины детей в группе изучения ТБ/ВИЧ выявлено ПППЦНС (45,15%), в три раза чаще кандидоз ротовой полости, ЦМВ инфекция была выявлена почти у половины детей 46,15% (n=12).

Важным фактором защиты от локальных форм туберкулеза является вакцинация. В нашем исследовании при изучении эффективности вакцинации, можно отметить, что в группе изучения в 84,62% дети в связи с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции не получили вакцинацию BCG, что предполагает это как значимый фактор риска развития туберкулеза.

При изучении форм туберкулеза отмечено у детей ТБ/ВИЧ-инфекцией значительное преобладание первичных форм туберкулеза (84,61%), ТВГЛУ в 65,38% и ПТК в 19,23% (n=5), тогда как в группе сравнения (у детей без ВИЧ-инфекции) первичные формы туберкулеза были только в половине случаев – 52%. Инфильтративный туберкулез в первой группе составил 3,8%, что в 10 раз меньше, чем во второй группе.

В группе пациентов ТБ/ВИЧ бактериовыделение выявлено было в 7,7% (2 случая), в группе сравнения бактериовыделение было в 3 раза чаще, при этом в 15,39% (n=2) была выявлена МЛУ.

В подходах к выбору режима химиотерапии и оценке эффективности достоверных отличий в группах не выявлено. Отличительной особенностью был только прием АРВТ у детей с ВИЧ. По результатам лечения у всех отмечена положительная динамика.

Таким образом, несмотря на наличие большего количества факторов риска у детей с ВИЧ, при своевременном и адекватном лечении отмечается положительная динамика с излечением от туберкулеза.

7.3. Прогнозирование риска развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей

Для определения заболеваемости туберкулезом в зависимости от факторов риска (контакт с больным туберкулезом, сопутствующая патология матери, заболевания мочеполовой системы, сопутствующая патология матери, заболевания гепатобилиарной системы, перинатальный контакт по ВИЧ, кандидоз ротовой полости, молекулярные маркеры цитомегаловирусной инфекции, хронический вирусный гепатит «С», герпетическая инфекция, анемия) был проведен корреляционный анализ с расчетом коэффициентов ранговой корреляции Спирмена, Кендалла и гамма корреляции (табл. 8.1, 8.2, 8.3).

Для проведения анализа была выдвинута нулевая гипотеза H_0 о независимости заболеваемости туберкулезом от анализируемых показателей. Если вычисляемые значения коэффициентов ранговой корреляции больше критериальных табличных значений при уровне значимости 0,05, нулевая гипотеза отвергается.

Результаты расчетов коэффициентов ранговой корреляции представлены в таблицах 7.18, 7.19, 7.20.

Таблица 7.18

Ранговые корреляции Спирмена. Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05000$

	Пол	Возраст	Туб.конт.	ЗМ-ВИЧ	М-ГБС	М-ХУГИ	Перинат.конт по ВИЧ	Р- кандидоз рот.пол.	Р-ЦМВ	Р- герпетич.инф.	Р-ХВГ С	Р- Анемия	Заболевание- Туберкулез
Пол	1,0000	0,0506	0,0446	-0,0749	-0,1099	-0,1058	0,0540	-0,2147	-0,0863	-0,0297	0,0666	0,1691	-0,0137
Возраст	0,0506	1,0000	-0,0321	-0,3743	-0,1485	-0,1079	0,4317	0,1569	0,0366	0,1931	0,1503	0,1306	0,3597
Туб.конт.	0,0446	-0,0321	1,0000	-0,0613	0,1612	0,1082	0,0713	0,0227	-0,0582	0,0342	0,0617	0,1310	0,3147
ЗМ-ВИЧ	-0,0749	-0,3743	-0,0613	1,0000	0,1985	0,1753	-0,9463	-0,2840	-0,0946	-0,3829	-0,3221	-0,2425	0,7195
М-ГБС	-0,1099	-0,1485	0,1612	0,1985	1,0000	0,0840	-0,2254	0,0113	0,1267	-0,1409	-0,0547	-0,0936	-0,1099
М-ХУГИ	-0,1058	-0,1079	0,1082	0,1753	0,0840	1,0000	-0,1853	-0,1608	-0,0022	-0,1890	0,0073	-0,0755	0,0321
Перинат.конт по ВИЧ	0,0540	0,4317	0,0713	-0,9463	-0,2254	-0,1853	1,0000	0,3438	0,1346	0,4329	0,4313	0,2904	0,7603
Р-кандидоз рот.пол.	-0,2147	0,1569	0,0227	-0,2840	0,0113	-0,1608	0,3438	1,0000	0,0001	0,1285	-0,0627	0,0564	0,2470
Р-ДНК ЦМВ	-0,0863	0,0366	-0,0582	-0,0946	0,1267	-0,0022	0,1346	0,0001	1,0000	0,2421	0,3293	-0,0370	0,1277
Р- герпетич.инф.	-0,0297	0,1931	0,0342	-0,3829	-0,1409	-0,1890	0,4329	0,1285	0,2421	1,0000	0,3408	0,0147	0,2782
Р-ХВГ С	0,0666	0,1503	0,0617	-0,3221	-0,0547	0,0073	0,4313	-0,0627	0,3293	0,3408	1,0000	0,1692	0,4528
Р-Анемия	0,1691	0,1306	0,1310	-0,2425	-0,0936	-0,0755	0,2904	0,0564	-0,0370	0,0147	0,1692	1,0000	0,2629
Заболевание- Туберкулез	-0,0137	0,3597	0,3147	0,7195	-0,1099	0,0321	0,7603	0,2470	0,1277	0,2782	0,4528	0,2629	1,0000

Таблица 7.19

Гамма корреляция. Отмеченные корреляции значимы на уровне $p < 0,05000$

	Пол	Возраст	Туб.конт.	ЗМ-ВИЧ	М-ГБС	М-ХУГИ	Перинат.конт по ВИЧ	Р-кандидоз рот.пол.	Р-ЦМВ	Р-герпетич.инф.	Р-ХВГ С	Р-Анемия	Заболевание-Туберкулез
Пол	1,0000	0,0634	0,0907	-0,1639	-0,2468	-0,4314	0,1162	-0,4348	-0,1745	-0,0606	0,1809	0,3308	-0,0278
Возраст	0,0634	1,0000	-0,0389	-0,5036	-0,2053	-0,2650	0,5665	0,2011	0,0462	0,2413	0,2570	0,1617	0,4439
Туб.конт.	0,0907	-0,0389	1,0000	-0,1335	0,3412	0,3917	0,1520	0,0476	-0,1188	0,0697	0,1648	0,2591	0,5802
ЗМ-ВИЧ	-0,1639	-0,5036	-0,1335	1,0000	0,5133	1,0000	-1,0000	-0,5628	-0,2131	-0,7105	-0,7046	-0,4991	1,0000
М-ГБС	-0,2468	-0,2053	0,3412	0,5133	1,0000	0,3205	-0,5629	0,0260	0,2887	-0,3182	-0,1760	-0,2083	0,2468
М-ХУГИ	-0,4314	-0,2650	0,3917	1,0000	0,3205	1,0000	-1,0000	-0,7487	-0,0086	-0,8000	0,0385	-0,2996	0,1250
Перинат.конт по ВИЧ	0,1162	0,5665	0,1520	-1,0000	-0,5629	-1,0000	1,0000	0,6435	0,2949	0,7607	0,8447	0,5709	1,0000
Р-кандидоз рот.пол.	-0,4348	0,2011	0,0476	-0,5628	0,0260	-0,7487	0,6435	1,0000	0,0003	0,2625	-0,1841	0,1166	0,4792
Р-ДНК ЦМВ	-0,1745	0,0462	-0,1188	-0,2131	0,2887	-0,0086	0,2949	0,0003	1,0000	0,4758	0,9208	-0,0751	0,2584
Р-герпетич.инф.	-0,0606	0,2413	0,0697	-0,7105	-0,3182	-0,8000	0,7607	0,2625	0,4758	1,0000	0,7805	0,0297	0,5212
Р-ХВГ С	0,1809	0,2570	0,1648	-0,7046	-0,1760	0,0385	0,8447	-0,1841	0,9208	0,7805	1,0000	0,4449	0,9603
Р-Анемия	0,3308	0,1617	0,2591	-0,4991	-0,2083	-0,2996	0,5709	0,1166	-0,0751	0,0297	0,4449	1,0000	0,4944
Заболевание-Туберкулез	-0,0278	0,4439	0,5802	1,0000	0,2468	0,1250	1,0000	0,4792	0,2584	0,5212	0,9603	0,4944	1,0000

Таблица 7.20

Корреляции Кендалла. Отменные корреляции значимы на уровне $p < 0,05000$

	Пол	Возраст	Туб.конт.	ЗМ-ВИЧ	М-ГБС	М-ХУГИ	Перинат.конт по ВИЧ	Р-кандидоз рот.пол.	Р-ЦМВ	Р-герпетич.инф.	Р-ХВГ С	Р-Анемия	Заболевание-Туберкулез
Пол	1,0000	0,0429	0,0444	-0,0749	-0,1099	-0,1058	0,0540	-0,2147	-0,0863	-0,0297	0,0666	0,1691	-0,0137
Возраст	0,0429	1,0000	-0,0261	-0,3171	-0,1258	-0,0914	0,3658	0,1329	0,0310	0,1636	0,1274	0,1107	0,3047
Туб.конт.	0,0444	-0,0261	1,0000	-0,0610	0,1603	0,1076	0,0709	0,0226	-0,0579	0,0340	0,0614	0,1303	0,3129
ЗМ-ВИЧ	-0,0749	-0,3171	-0,0610	1,0000	0,1985	0,1753	-0,9463	-0,2840	-0,0946	-0,3829	-0,3221	-0,2425	0,7195
М-ГБС	-0,1099	-0,1258	0,1603	0,1985	1,0000	0,0840	-0,2254	0,0113	0,1267	-0,1409	-0,0547	-0,0936	0,1099
М-ХУГИ	-0,1058	-0,0914	0,1076	0,1753	0,0840	1,0000	-0,1853	-0,1608	-0,0022	-0,1890	0,0073	-0,0755	0,0321
Перинат.конт по ВИЧ	0,0540	0,3658	0,0709	-0,9463	-0,2254	-0,1853	1,0000	0,3438	0,1346	0,4329	0,4313	0,2904	0,7603
Р-кандидоз рот.пол.	-0,2147	0,1329	0,0226	-0,2840	0,0113	-0,1608	0,3438	1,0000	0,0001	0,1285	-0,0627	0,0564	0,2470
Р-ДНК ЦМВ	-0,0863	0,0310	-0,0579	-0,0946	0,1267	-0,0022	0,1346	0,0001	1,0000	0,2421	0,3293	-0,0370	0,1277
Р-герпетич.инф.	-0,0297	0,1636	0,0340	-0,3829	-0,1409	-0,1890	0,4329	0,1285	0,2421	1,0000	0,3408	0,0147	0,2782
Р-ХВГ С	0,0666	0,1274	0,0614	-0,3221	-0,0547	0,0073	0,4313	-0,0627	0,3293	0,3408	1,0000	0,1692	0,4528
Р-Анемия	0,1691	0,1107	0,1303	-0,2425	-0,0936	-0,0755	0,2904	0,0564	-0,0370	0,0147	0,1692	1,0000	0,2629
Заболевание-Туберкулез	-0,0137	0,3047	0,3129	0,7195	0,1099	0,0321	0,7603	0,2470	0,1277	0,2782	0,4528	0,2629	1,0000

В нашем случае, для построения логистической регрессии были использованы предикторы заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией из ранее проведенного корреляционного анализа:

Туб. контакт – X1

Сопутствующая патология матери – заболевания мочеполовой системы – X2

Сопутствующая патология матери – заболевания гепатобилиарной системы – X3

Перинатальный контакт по ВИЧ- X4

СЗ – кандидоз ротовой полости – X5

СЗ – обнаружение генного материала ЦМВИ – X6

СЗ – ХВГ С – X7

СЗ – герпетическая инфекция – X8

СЗ – анемия – X9

Следовательно, функция $Z(x)$ будет иметь следующий вид:

$$Z = \alpha + \beta_1 * X_1 + \beta_2 * X_2 + \beta_3 * X_3 + \beta_4 * X_4 + \beta_5 * X_5 + \beta_6 * X_6 + \beta_7 * X_7 + \beta_8 * X_8 + \beta_9 * X_9$$

Где α – свободный член уравнения логистической регрессии;

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

Результаты расчетов коэффициентов логистической регрессии представлены в таблице 7.21.

Таблица 7.21

Показатели уравнения	Коэффициенты регрессии	Стандартная ошибка коэффициентов регрессии	χ^2 Вальда	Уровень значимости
туб контракт (X1)	2,968	0,784	10,094	<0,001
наличие сопутствующей патологии матери-ВИЧ инфекция (X2)	-0,509	0,017	6,214	<0,001
наличие сопутствующей патологии матери-заболевания гепатобилиарной системы (X3)	0,364	0,012	7,651	0,002
Перинатальный контакт по ВИЧ у ребенка (X4)	22,225	5,694	16,549	<0,001
Кандидоз ротовой полости у ребенка (X5)	-0,539	0,021	6,572	<0,001
Обнаружение генного материала ЦМВИ у ребенка (X6)	-0,317	0,011	5,985	0,003
хронический вирусный гепатит С у ребенка (X7)	1,585	0,564	14,119	<0,001
герпетическая инфекция у ребенка (X8)	-2,241	0,921	9,045	<0,001
анемия у ребенка (X9)	-1,578	0,457	10,586	<0,001
Свободный член уравнения регрессии	-1,305	0,461	9,521	0,001

Примечание: значение правильной классификации – 94,7; значение теста согласия -2,312

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

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

7.4 Клинический пример №2

Девочка К., 3,5 года.

Анамнез жизни: девочка от второй беременности, протекавшей на фоне ХВГ «В» и «С», ХУГИ, ВИЧ-инфекции стадии вторичных заболеваний (4Б?), первых срочных родов, родилась весом 3250 гр. Оценка по шкале Апгар 7-8 баллов. Вакцинация БЦЖ не проводилась. Грудное вскармливание не получала.

Диагноз при рождении: ППЦНС, перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции.

В родильном доме получен двукратный позитивный результат ПЦР ВИЧ. После выписки направлена на обследование к врачу-инфекционисту в СПИД-центр, где подтвержден позитивный ВИЧ-статус: ПЦР; положительный иммунный блоттинг 2-хкратно; определен глубокий иммунодефицит: CD_4 – 13% (190кл/мкл), CD_8 – 43% (854 кл/мкл) и высокая вирусная нагрузка (ПЦР РНК ВИЧ)– 1.564.756 коп РНК/мл.

Девочка были постановлена на диспансерный учет в СПИД – центр, сразу была назначена АРТ.

Наблюдались нерегулярно, на прием приходили только после неоднократного вызова инфекциониста, препараты не принимали, диагноз ВИЧ мама не признавала (ВИЧ-диссидентка). За время наблюдения и

обследования выявлены АТ к ВГ «С» - положительные, а также обнаружен генный материал ЦМВИ и *Candida albicans*.

Ребенку на основании данных иммунного статуса, сопутствующих заболеваний установлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний (4А), фаза прогрессирования на фоне нерегулярной АРТ.

Из анамнеза известно, что ребенок относится к часто-болеющим детям, с года страдает частыми ОРВИ (3-5 раз в году), с 2 лет начала отставать в физическом развитии, наблюдается у педиатра с анемией средней степени тяжести. Проживает с мамой и бабушкой в частном доме, без удобств. Мама ведет асоциальный образ жизни, злоупотребляет алкоголем.

Пробы Манту с 2 ТЕ ставились ежегодно, результаты в 1 год и в 2 года - отрицательные.

При наблюдении педиатром выявлен возможный контакт с дядей, вернувшегося из МЛС 5 месяцев назад (диагноз: инфильтративный туберкулез верхней доли правого легкого в фазе распада МБТ (+)). Дядя проживает отдельно, наблюдается у фтизиатра по месту жительства, о родственниках, проживающих отдельно, но имеющих с ним контакт, информации у фтизиатра не было. Данный контакт был выявлен в рамках данного исследования. Со слов мамы, о болезни родственника она не знала, он приходил в гости 2-3 раза в неделю на несколько часов. После получения данной информации ребенок (в возрасте 2,5 года) взят на диспансерный учет к фтизиатру по месту жительства с диагнозом: Туб контакт ВК(+).

При постановке на учет к фтизиатру при обследовании ребенка отмечено, что девочка отстает в физическом развитии, пониженного питания (масса тела 8 кг, ИМТ 12,5), кожные покровы чистые, бледные, сухие. Тургор тканей снижен. В легких дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧД 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 88 в минуту. По другим органам без особенностей.

Результаты обследования: ОАК – СОЭ 22 мм/ч, НВ – 109 г/л, лейкоциты $3,0 \cdot 10^9/\text{л}$, рентгенография органов грудной клетки – без патологии, проба Манту с 2 ТЕ и Диаскинтест отрицательные.

Проведен расчет риска развития туберкулеза у ребенка по полученным данным:

Показатели пациента	Наличие показателя
Туб контакт	есть (2)
Наличие сопутствующей патологии матери (заболевания мочеполовой системы)	нет (1)
Наличие сопутствующей патологии матери (заболевания гепатобилиарной системы)	есть (2)
Перинатальный контакт по ВИЧ у ребенка	есть (2)
Кандидоз ротовой полости у ребенка	есть (2)
Обнаружение генного материала цитомегаловирусной инфекции у ребенка	есть (2)
Сопутствующий хронический вирусный гепатит С у ребенка	есть (2)
Герпетическая инфекция у ребенка	нет (1)
Анемия у ребенка	есть (2)

$$Z(x) = -1,305 + 2,968 * 2 + (-0,509) * 1 + 0,364 * 2 + 22,225 * +(-0,539) * 2 + (-0,317) * 2 + 1,585 * 2 + (-2,241) * 1 + (-1,578) * 2$$

$$Z(x) = 45,361$$

$$P = \frac{2,7183^{-45,361}}{1 + 2,7183^{-45,361}} = \frac{1,995}{1 + 1,995} = 0,666$$

$P = 0,666$ - высокая вероятность заболеваемости туберкулезом

Фтизиатром проведены все необходимые мероприятия, контакт разобщен. Было назначено профилактическое противотуберкулезное лечение изониазидом в течение 3 месяцев, а также лечение у инфекциониста. С мамой проведена беседа об обязательном применении АРТ. Назначен контроль у фтизиатра каждые 10 дней на период лечения.

В течение первого месяца препараты принимала регулярно, затем на прием и обследование не приходила, при неоднократном посещении медицинской сестры на дому, мама отказалась от дальнейшего лечения. При

контакте фтизиатра с врачом-инфекционистом выяснилось, что мама также перестала давать ребенку АРТ, т.к. считает, что диагноз неверный, девочка здорова.

При очередном обследовании у фтизиатра (по контакту с больным туберкулезом) через 6 месяцев: ОАК – СОЭ 20 мм/ч, НВ – 105 г/л, лейкоциты $3,1 \times 10^9$ /л, рентгенография органов грудной клетки – без патологии, проба Манту с 2 ТЕ и Диаскинтест отрицательные. С мамой проведена беседа и назначено профилактическое противотуберкулезное лечение, мама дала письменный отказ от лечения.

Через 4 месяца после последнего посещения фтизиатра появились жалобы на слабость, снижение аппетита, повышение температуры тела до $38,5^{\circ}\text{C}$, боль в правом боку, тошноту, жидкий стул. Поступила в детское инфекционное отделение с диагнозом ОРВИ. При поступлении была проведена рентгенография органов грудной клетки – без патологии. После проведенного лечения в течение 10 дней эффекта не отмечалось, жалобы сохранялись. Повторно проведена обзорная рентгенография органов грудной клетки: симптом матового стекла, подозрение на диссеминированный процесс. Назначена консультация фтизиатра, поставлен диагноз диссеминированный туберкулез? Был рекомендован перевод в профильное отделение.

При поступлении в детское стационарное туберкулезное отделение состояние ребенка оценивалось как тяжелое.

Объективно при поступлении: девочка астенического телосложения (масса тела 7 кг), рост 91 см. Девочка вялая, малоподвижная, отмечается отставание в физическом развитии. Кожные покровы бледные, на коже тела множественные папилломы. Тургор и эластичность тканей снижены. Дыхание в легких жесткое, проводится по всем легочным полям, выслушиваются единичные, непостоянные сухие хрипы. ЧД 24 в минуту. Сердечные тоны ритмичные, приглушены, учащены. ЧСС 103 в минуту.

Живот мягкий, безболезненный. Печень: +2 см от края реберной дуги. Селезенка не пальпируется.

При поступлении в отделение выявлено:

ОАК: НВ – 101 г/л; СОЭ 36 мм/ч; лейкоциты $2,6 \times 10^9$ /л.

Вирусная нагрузка (РНК ВИЧ) 2.146.000 коп РНК/мл. CD4 – 10% (181 кл/мкл), CD8 – 65% (1359 кл/мкл), CD3 – 75% (1547 кл/мкл).

Проба Манту с 2ТЕ ППД-Л – отрицательная; Диаскинтест® – отрицательный.

При проведении рентгенологического обследования: на обзорной рентгенограмме и линейной томограмме через корень множественные мелкие очаги на всем протяжении легочных полей, расположенных симметрично (тотальная мелкоочаговая диссеминация).

Компьютерная томография органов грудной клетки: мелкоочаговая диссеминация по всем легочным полям.

Анализ мокроты на МБТ методом микроскопии и посевом – результаты отрицательные.

Проконсультирована инфекционистом, поставлен диагноз ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний (4Б). Назначена АРТ: зидовудин, ламивудин, лопинавир+ритонавир.

Консультация невролога: ППЦНС, задержка физического и психического развития.

На основании проведенного обследования выставлен диагноз: ВИЧ-инфекция, стадия вторичных заболеваний (4Б), фаза прогрессирования на фоне прерывания АРТ. Острый диссеминированный туберкулез МБТ (-). Кандидоз ротовой полости. Сопутствующее заболевание: ХВГ С.

Диагноз подтвержден на центральной врачебной консультационной комиссии ГБУЗ «СОКПТД им. Н.В. Постникова».

Назначено лечение туберкулеза по 3 режиму химиотерапии. Через 3 месяца после начала лечения стала отмечаться положительная динамика:

состояние улучшилось, прибавила в весе до 10 кг, кожные покровы бледно-розовые, периорбитального цианоза нет. В легких везикулярное дыхание, хрипов нет. ЧД 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 89 в минуту. Печень, селезенка не увеличены.

Отмечена нормализация общего анализа крови: увеличение НВ- 121 г/л; снижение СОЭ - 21 мм/ч; лейкоциты $3,9 \times 10^9$ /л.

На фоне АРТ уменьшилась вирусная нагрузка (РНК ВИЧ) до 255.880 коп/мл, отмечено увеличение CD4 до 24% (26 кл/мкл), CD8 до 85% (1819 кл/мкл).

Проба Манту с 2ТЕ ППД-Л – отрицательная; Диаскинтест® – отрицательный.

Через 12 месяцев после начала лечения отмечалась стойкая положительная динамика. Девочка оставалась на стационарном лечении. Кожные покровы чистые, влажные, бледно-розовые. Масса тела 13 кг. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. ЧД 20 в минуту. Тоны сердца ясные, ритмичные. ЧСС 88 в минуту. По другим органам без особенностей.

В общем анализе крови: увеличение НВ до 126 г/л; СОЭ 18 мм/ч; лейкоциты $3,8 \times 10^9$ /л.

Вирусная нагрузка (РНК ВИЧ) 26.780 коп РНК/мкл.

CD4– 28% (301кл), CD8– 82% (1746).

На рентгенографии органов грудной клетки – положительная динамика, рассасывание очагов, формирование остаточных изменений по типу единичных кальцинатов.

Девочка была переведена на санаторное лечение для продолжения лечения туберкулеза.

Данный клинический пример показывает, что применение формулы расчета риска развития туберкулеза у пациентов с отсутствием диагностических данных за туберкулезную инфекцию (отрицательные диагностические кожные тесты), позволяет прогнозировать риск развития

туберкулеза. При наличии риска рекомендована профилактическая противотуберкулезная химиотерапия. В данном примере вероятность заболевания туберкулезом составила 0,666. Отказ матери от лечения ребенка у инфекциониста и отказ от ХП туберкулеза доказал, что происходит реализация инфицирования и заболевания туберкулезом, повышение ВН и углубление иммунодефицита по ВИЧ-инфекции.

Данная формула применялась 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.

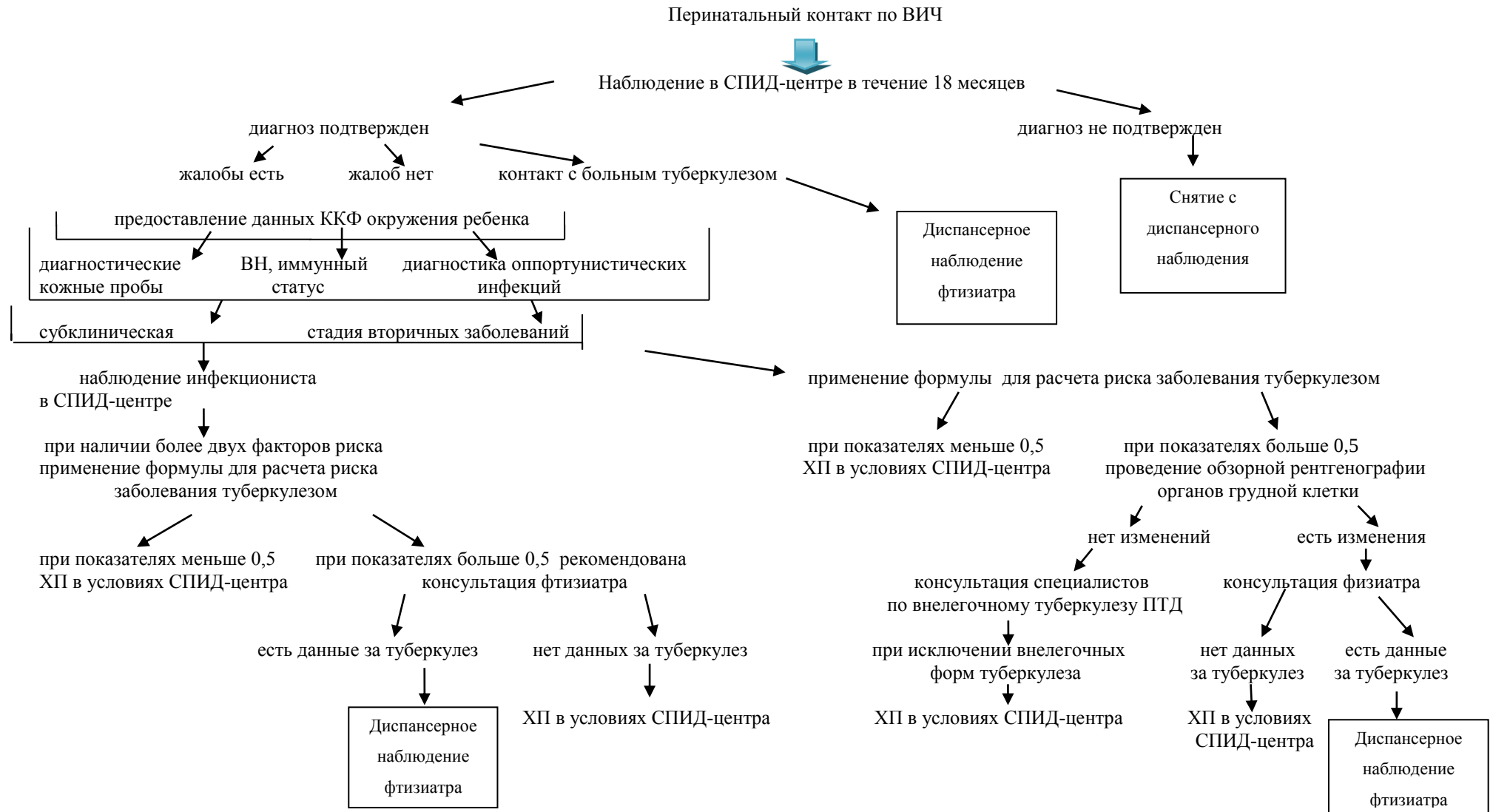


Рисунок 7.3 Алгоритм наблюдения детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема ВИЧ-инфекции, с момента описания первых случаев заболевания по сегодняшний день становится все более актуальной [26,52,98,99,100,151,186]. Изучение особенностей ВИЧ-инфекции имеет не только медицинскую, но и социальную значимость, поскольку инфекция является одним из опаснейших заболеваний человека, приводящим к неизбежной гибели инфицированных [14,66,67,112,143,152].

К увеличению числа зараженных детей приводит повышение количества женщин, больных ВИЧ-инфекцией, и, как следствие, увеличение числа родов ВИЧ-позитивными матерями. Причинами перинатальной передачи ВИЧ являются поздние стадии ВИЧ-инфекции у беременной женщины, отсутствие любого из этапов ХП, определяемый уровень вирусной нагрузки (ВН) у матери к 36 неделе беременности, преждевременное излитие околоплодных вод с длительным безводным промежутком, инвазивные вмешательства, повреждающие плод, недоношенность (гестационный возраст менее 37 недель), наличие клинических признаков внутриутробного инфицирования, грудное вскармливание [100,105,182].

К концу 2016 г. в России было выявлено более 400 тыс. инфицированных ВИЧ женщин, от них родилось более 176 тыс. детей. Диагноз ВИЧ был установлен 9 448 детям до 14 лет [67,84].

Ситуация по ВИЧ-инфекции у детей является одной из напряженных в России, к таким территориям относится и Самарская область [45,46]. ВИЧ-инфекция является одной из причин появления туберкулеза в результате формирования иммунодефицита и снижения количества CD4 клеток. Рост количества детей с ВИЧ-инфекцией может вести к изменению эпидемиологической ситуации по туберкулезу у детей в будущем после периода формирующейся положительной динамики в последние годы.

Диссертационное исследование посвящено изучению течения ВИЧ-инфекции как фактора риска туберкулеза у детей для своевременного

проведения профилактических мероприятий и снижения заболеваемости туберкулезом. В связи с появлением случаев заболевания туберкулезом детей с ВИЧ-инфекцией, нами были отобраны все пациенты, давшие информированное согласие на включение в исследование.

Изучена эпидемическая ситуация по ВИЧ-инфекции в Самарской области. Осуществлено наблюдение за 124 детьми в возрасте от 1 до 14 лет. Контрольную группу составили 50 детей с перинатальным контактом по ВИЧ и отсутствием реализации инфекции.

Определена реальная практика проведения ХП в Самарском регионе: полная ХП проведена в 86,8% случаев; в большинстве случаев неполного проведения ХП был нарушен первый ее этап, в основном за счет того, что беременная женщина не состояла на учете в женской консультации – 49,6%. В результате этого реализация перинатального контакта за весь период эпидемии ВИЧ-инфекции в Самарской области составила 4,8%.

Выделены статистически значимые факторы риска реализации ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным контактом: определяемый уровень вирусной нагрузки (ВН) у матери к 36 неделе беременности, грудное вскармливание, осложненное течение беременности и родов (преждевременное излитие околоплодных вод с длительным безводным промежутком, инвазивные вмешательства, повреждающие плод, недоношенность, наличие внутриутробного инфицирования).

Среди путей инфицирования большинство детей заразились ВИЧ-инфекцией в антенатальном периоде или родах (93,5%, n=116), однако имело место заражение детей и в послеродовом периоде (6,5%, n=8).

У большинства детей ВИЧ-инфекция была определена в первые два года жизни (76,6%, n=95).

Преобладала 4 стадия ВИЧ-инфекции (стадия вторичных заболеваний).

Выявлены клинические особенности перинатальной ВИЧ-инфекции в виде генерализованной лимфаденопатии (в I Б подгруппе в 1,3 раза чаще). У

детей обеих подгрупп отмечены частые затяжные, рецидивирующие инфекции различной этиологии. Частота острых респираторных вирусных и бактериальных инфекций в I Б подгруппе детей была в среднем 6,5 случаев в год, в I А подгруппе - 4,0 случая в год ($p>0,5$).

Поражения нервной системы (задержка нервно-психического и моторного развития, поведенческие нарушения, неврозоподобные состояния и др.) определены у большинства обследованных пациентов, в 4 стадии ВИЧ-инфекции - у всех больных. Из соматических сопутствующих заболеваний чаще определена анемия (1/4 детей), гипотрофия (1/5 больных). Индекс массы тела у пациентов I Б подгруппы составил 14,5. Среди заболеваний органов и систем чаще выявлены поражения желудка и кишечника. Сопутствующая патология в I Б подгруппе детей определена в 1,5 раза чаще.

Вторичные инфекции у детей с 4 стадией отмечены в 5,4 раза чаще. Преобладали инфекции герпетической группы - 25,8% (при иммунодефиците в 4,5 раза чаще). Наличие инфекций было у трети пациентов, тогда как молекулярная диагностика подтвердила наличие в 74,2% случаев.

Клиническими особенностями вторичных инфекций были: частые рецидивы заболевания (герпетическая инфекция, кандидозы); склонность к затяжному и хроническому течению; стертость клинической картины: умеренная лихорадка или ее отсутствие на фоне иммуносупрессии. Чаще протекали в виде латентной инфекции: герпетическая инфекция клинически была определена у 20% пациентов с лабораторным подтверждением.

У детей I Б подгруппы определен умеренный иммунодефицит 332,0 [276,0÷457,0], $U=972$, $p=0,002$ (у детей до 5 лет уровень CD4-лимфоцитов был 20%). При проведении корреляционного анализа по Кендаллу выявлена сильная связь CD4-лимфоцитов с наличием ГИ ($r= - 0,55$, $p<0,05$) и кандидозной инфекции ($r= - 0,81$, $p<0,05$).

На втором этапе для изучения инфицирования микобактериями туберкулеза было взято под наблюдение 29 детей из I А подгруппы ($n=14$) и

ИБ подгруппы (n=15). В течение наблюдаемого периода (5 лет) туберкулезная инфекция была диагностирована у 89,65% (n=26) у детей с ВИЧ-инфекцией. При этом ведущим фактором был контакт с больным туберкулезом 84,61% (n=19). Диагностические кожные пробы можно использовать для раннего выявления туберкулезной инфекции. В раннем периоде первичной туберкулезной инфекции, проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л является чувствительной. Диаскинтест показал активность туберкулезной инфекции не менее чем в 50%, что позволило этим детям скорректировать химиотерапию, было назначено 2 препарата [12,72]. Своевременно назначенная АРТ превентивная противотуберкулезная терапия предупреждают развитие локальных форм туберкулеза [57].

На третьем этапе, для изучения особенностей течения туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией, сформировано 2 группы: группа изучения – дети, больные ВИЧ-инфекцией с локальной формой туберкулеза (n=26), группа сравнения – дети, больные локальной формой туберкулеза без ВИЧ-инфекции (n=50). Проведен сравнительный анализ по группам.

По результатам работы можно отметить, что туберкулез и в изучаемой группе и в группе сравнения чаще выявлялся при активном выявлении - 91,15% (n=25) и 92% (n=46) соответственно. Все дети были старше трех лет. Преобладали дети в возрасте от 8 до 14 лет. При изучении эпидемиологического фактора риска (контакт с больным туберкулезом) отмечено, что дети из группы ТБ/ВИЧ чаще имели контакт с больным туберкулезом (80,77%) по сравнению с группой без ВИЧ (42%). При этом достоверное значение имел контакт с больным туберкулезом матерью и отцом (в 5 раз чаще). Социальный фактор, как один из факторов риска, в одинаковой степени присутствовал как в группе ТБ/ВИЧ, так и в группе сравнения: это неполные семьи (p=0,5), опекуновство (p=0,4). При изучении семейного анамнеза, в группе ТБ/ВИЧ почти половина матерей являлись потребителями инъекционных наркотиков (46%), в группе сравнения также

это фактор имел значение, но в меньшей степени (22%). У женщин, принимающих наркотики, именно этот факт признавался как причина инфицирования ВИЧ. В группе ТБ/ВИЧ чаще присутствовали сопутствующие заболевания у матерей: хронический вирусный гепатит «В» и «С» почти в 4 раза чаще, чем в группе сравнения, хроническая урогенитальная инфекция также чаще встречалась в первой группе. Данные факторы не являются прямыми причинами развития туберкулеза, но по данным авторов являются ведущими, влияющими на показатель здоровья новорожденного [11,89,90].

Важным фактором защиты от локальных форм туберкулеза является вакцинация. В нашем исследовании при изучении эффективности вакцинации можно отметить, что в группе изучения в 84,62% дети в связи с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции не получили вакцинацию BCG, что предполагает это как значимый фактор риска развития туберкулеза.

При изучении форм туберкулеза отмечено у детей ТБ/ВИЧ-инфекцией значительное преобладание первичных форм туберкулеза (84,61%), ТВГЛУ в 65,38% и ПТК в 19,23% (n=5), тогда как в группе сравнения (у детей без ВИЧ-инфекции) первичные формы туберкулеза были только в половине случаев – 52%. В группе пациентов ТБ/ВИЧ бактериовыделение выявлено было в 7,7% (2 случая), в группе сравнения бактериовыделение было в 3 раза чаще, при этом в 15,39% (n=2) была выявлена МЛУ. Несмотря на наличие большего количества факторов риска у детей с ВИЧ, при своевременном выявлении и лечении отмечается положительная динамика с излечением от туберкулеза.

По результатам работы была разработана формула расчета вероятности развития туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей на основании уравнения логистической регрессии и предложен алгоритм для использования в клинической практике (рис. 8.1).

Данный подход был применен в практической работе педиатров, инфекционистов, фтизиатров. При использовании данной формулы в алгоритме наблюдения детей инфекционистом и фтизиатром назначалась ХП, случаев заболевания туберкулезом не выявлено.

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 возможно 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 клиничко-лабораторные особенности у детей с ВИЧ-инфекцией с перинатальным путем инфицирования в Самарской области могут быть использованы 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.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным представляется разработка мероприятий по снижению распространения ВИЧ-инфекции у женщин и профилактики реализации перинатального контакта у детей, рожденными ВИЧ-инфицированными матерями. Рекомендовано мониторинг случаев заболевания ВИЧ-инфекцией у детей для выявления устранимых факторов реализации перинатального контакта в заболевание. Разработка поисков методов раннего выявления туберкулезной инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией при отрицательных результатах кожных проб. Внедрение в практику врача программы ЭВМ для прогнозирования риска развития туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

Абс. – абсолютное количество пациентов

АГ – артериальная гипертензия

АРТ – антиретровирусная терапия

БЦЖ (BCG) – вакцинный штамм микобактерии туберкулеза

ХВГ «В» – хронический вирусный гепатит В

ХВГ «С» – хронический вирусный гепатит С

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВН – вирусная нагрузка

ВПГ – вирус простого герпеса

ВУИ – внутриутробное инфицирование

ВСД – вегето-сосудистая дистония

ГИ – герпетическая инфекция

ГЧЗТ – гиперчувствительность замедленного типа

ДСТ – Диаскинтест[®] (Diaskintest (DST))

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗВУР – задержка внутриутробного развития

ИБ – иммуноблоттинг

ИФА – иммуноферментный анализ

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

МБТ – микобактерии туберкулеза

МЛУ – множественная лекарственная устойчивость

МПС – мочеполовая система

КТ – компьютерная томография

ПИН – потребитель инъекционных наркотиков

ПМ – проба Манту

ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы

ПТК – первичный туберкулезный комплекс

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

РХТ – режим химиотерапии

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

СПИД– синдром приобретенного иммунодефицита

ТБ – туберкулез

ТВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов

ТЕ – туберкулиновые единицы

ХП – химиопрофилактика

ХФПН – хроническая фетоплацентарная недостаточность

ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция

ЭБВИ – Эпштейна-Барр вирусная инфекция

СТАТИСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

$\bar{s}$ – выборочная стандартная ошибка

$\bar{x}_{min}$ – выборочный минимум

$\bar{x}_{max}$ – выборочный максимум

$\bar{x}$ – среднее арифметическое значение

e – экспонента (показательная функция с основанием натурального логарифма, $e=2,7182$)

f – число степеней свободы

i – количество переменных в модели;

S – среднеквадратичное отклонение

β – регрессионный коэффициент

Д.И. – доверительный интервал

p – уровень достоверности

Me – медиана

Mo – мода

H_0 – нулевая гипотеза

R – коэффициент корреляции по Спирману

τ – коэффициент ранговой корреляции Кендалла

χ^2 – критерий Пирсона

U – критерий Манна-Уитни

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Абсадыкова, Ф.Т. Подходы к лечению туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией [Текст] / Ф.Т. Абсадыкова, Н.В. Медведева // Туберкулез и болезни легких. - 2015.- №7. - С. 14-15.
2. Абсадыкова, Ф.Т. Разработка оптимальных режимов профилактики туберкулеза у детей из очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя [Текст] / Ф.Т. Абсадыкова, Н.В. Медведева // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - №7. - С. 14.
3. Авербух, Л.Г. Двойная эпидемия туберкулеза и ВИЧ-инфекции/СПИДа и дети, больные ко-инфекцией туберкулез/ВИЧ, в Одесской области [Текст] / Л.Г. Авербух, Е.В. Кулинич, А.В. Корса, А.А. Недужко, К.К. Рогач // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. - 2013. - № 2 (13). - С. 069-079.
4. Аксёнова, В.А. Особенности туберкулеза у детей в XXI веке, достижения, перспективы в области профилактики и диагностики [Текст] / В.А. Аксёнова, Н.И. Клевно, Н.Н. Моисеева // Лечащий врач. - 2017. - № 2. - С. 58.
5. Аксёнова, В.А. Туберкулез у детей и подростков в России в XXI веке – проблемы и пути решения [Текст] / В.А. Аксёнова, Т.А. Севостьянова, Н.И. Клевно // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2014. - № 1-2. - С. 109-110.
6. Аксенова, В. А. Туберкулез у детей и подростков в России в 21 веке [Текст] / В.А. Аксенова, Н.И. Клевно, Е.А. Сокольская // Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом: материалы Всероссийской науч.-практ. конф. – СПб., 2011. – С. 328 – 330.
7. Аксенова, В.А. Актуальные вопросы скрининга детей на туберкулез [Текст] / А.В. Аксенова и др. // Туберкулез и болезни легких.- 2013.- №3. - С.7-8.
8. Аксенова, В.А. Туберкулёз у детей в России и задачи фтизиатрической

и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания [Текст] / В.А. Аксенова, Л.А. Барышникова, Т.А. Севостьянова, Н.И. Клевно // Туберкулез и проблемы легких. – 2014. - № 3 – С. 40-46.

9. Аксютин, Л.П. Опыт работы специализированной детской туберкулезной больницы в Омской области [Текст] / Л.П. Аксютин, А.Л. Ванюков, Е.А. Мерко // Туберкулез и болезни легких. - 2015.- №7. - С. 15-16.

10. Афонина, Л.Ю. Диагностика ВИЧ-инфекции и применение антиретровирусных препаратов у детей [Текст] / Л.Ю. Афонина, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин [и др.] // Национальные клинические рекомендации. - 2015. - 64 с.

11. Амосова, Е.А. Факторы риска инфицирования микобактериями туберкулеза детей в крупном промышленном центре [Текст] / дис. ... канд. мед.наук. Самара - 2007. - 155с.

12. Ахмерова, Т.Е. Инфицирование микобактериями туберкулеза детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией женщинами [Текст] / Т.Е. Ахмерова, Е.А. Бородулина, Е.П. Самсонова, С.А. Титова // Пробл. туберкулеза у больных ВИЧ- инфекцией. – 2012. - № 12. - С. 51-52.

13. Ахмерова Т.Е., Бородулина Е.А., Чижонкова Е.Б. Особенности диагностики туберкулеза у детей с бактериовыделением [Текст] / Т.Е. Ахмерова, Е.А. Бородулина, Е.Б. Чижонкова // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - №6. - С. 17-18.

14. Баянова, Т.А. Эпидемиология ВИЧ-инфекции и ВИЧ-ассоциированной патологии [Текст] / Т.А. Баянова, А.Д. Ботвинкин, Ю.К. Плотникова, В.В. Бородин // Учебное пособие для врачей. Иркутск: ИГМУ. - 2013. - 77с.

15. Белогорцева, О.И. ВИЧ-инфекция и ВИЧ-ассоциированный туберкулез у детей Украины [Текст] / О.И. Белогорцева, Н.В. Симоненкова, М.А. Садловская, Я.И. Доценко, А.В. Стополянский, О.Е. Сиваченко, Ю.А. Чередник // Педиатрическая фармакология. - 2012. - Т. 9. - № 4. - С. 60-63.

16. Беляков, Н.А. Коморбидные и тяжелые формы ВИЧ-инфекции в России [Текст] / Н.А. Беляков, В.В. Рассохин, Т.Н. Трофимова и др. // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2016. - Т.8. - №3. - С. 9-25.
17. Бойцова, Е.В. ВИЧ-инфекция в практике детского пульмонолога[Текст] / Е.В. Бойцова, Д.Ю. Овсянников, Д.М. Москвина, А. Сперанская, Л.Е. Коновалова, Ю. Дутова, А.М. Шабалов // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского - 2018. - Т. 97. - № 2. - С. 55-60.
18. Бородулин, Б.Е. Причина смерти – коморбидность ВИЧ-инфекции и туберкулеза [Текст] / Б.Е. Бородулин, Е.А. Бородулина, Е.С. Вдоушкина, Т.Н. Маткина // Пульмонология. - 2015. - № 25 (4). - С. 461-464.
19. Валиев, Р.Ш. Роль пробы с Диаскинтестом в тактике диспансерного наблюдения за детьми из группы риска по заболеванию туберкулезом [Текст] / Р.Ш. Валиев и др. // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». - СПб. - 2011. - С. 341-343.
20. Васильева, Е.Б. Туберкулез и ВИЧ-инфекция у детей. Противотуберкулезная помощь детям: традиции и современность. [Текст] / Е.Б. Васильева // Сборник научных трудов, посвященных 85-летию кафедры фтизиатрии СПбГПМУ. - Москва, 2015. - С. 31-38.
21. Васильева, Е.Б. Трудности выявления туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией [Текст] / Е.Б. Васильева, М.Э. Лозовская, Ю.А. Яровая, Л.В. Ключкова // Туберкулез и болезни легких. - 2015.- №6. - С.34-35.
22. Васильева, Е.Б. Туберкулез и ВИЧ-инфекция у детей [Текст] / Е.Б. Васильева, Н.Д. Шибакова // Педиатрия. - 2010. Т. 1. - № 1. - С. 3-5.
23. Вергунова, И.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика и качество жизни детей с ВИЧ-инфекцией [Текст] / Автореферат дис. ... канд. мед.наук. Ставрополь - 2015. - 22 с.
24. Викторова, И.Б. Ко-инфекция (ВИЧ-инфекция/туберкулез) у беременных женщин [Текст] / И.Б. Викторова, А.В. Нестеренко, В.Н. Зимина

// Туберкулез и болезни легких. - 2015. - № 12. - С. 8-18.

25. ВИЧ-инфекция в России сегодня, 2014. 15с. URL: <http://www.demoscope.ru/weekly/2014/0599/tema02.php> (дата обращения 10.08.2016).

26. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство [Текст] / под ред. В.В. Покровского. - Москва: ГЕОТАР-Медиа, 2013. - 606 с.

27. Власов, В.В. Введение в доказательную медицину [Текст] / В.В. Власов // М.: Медиа Сфера, 2001. - 392с.

28. Володин, Н.Н. Проведение профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку. Клинические рекомендации [Текст] / под ред. Н.Н. Володина. - Москва, 2015. - 34с.

29. Волков, В.Г. Перинатальная смертность среди ВИЧ-инфицированных беременных женщин [Текст] / В.Г. Волков // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2017. - №9(3). – С. 98-102.

30. Воронин, Е.Е. ВИЧ-инфекция у детей. Особенности течения и терапии [Текст] / Е.Е. Воронин, К.Н. Додонов // В кн.: Вирус иммунодефицита человека. Под ред. Н.А. Белякова и А.Г. Рахмановой. – Санкт-Петербург, 2011. - С.407-408.

31. Воронин, Е.Е. ВИЧ-инфекция у детей (клинико-организационные аспекты) [Текст] / дис. ... д-ра мед.наук. Санкт-Петербург, 2001. – 390с.

32. Габорец, Т.Л. ВИЧ-ассоциированный туберкулез у беременных как фактор влияния на передачу ВИЧ от матери к ребенку [Текст] / Т.Л. Габорец // Репродуктивное здоровье Восточная Европа. - 2016. - № 2 (44). - С. 262-270.

33. Гасилина, Е.С. ВИЧ-инфекция и дети [Текст] / Е.С. Гасилина, О.В. Борисова // Монография. – Самара, 2017. - 353 с.

34. Галченко, М.Т. Впервые выявленный генерализованный туберкулез и ВИЧ-инфекция у ребенка двух лет [Текст] / М.Т. Галченко, Т.Ю. Белькова, С.В. Пугачева, А.В. Журавлева // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - № 6. - С. 45-46.

35. Галкин, Б.В. ТБ/ВИЧ в Российской Федерации. Эпидемиология, особенности клинических проявлений и результаты лечения [Текст] / Б.В. Галкин, Ж.В. Еленкина, Н.А. Епифанцева [и др.] // М.: РИО ЦНИИОИЗ, 2017. - 52 с.
36. Глобальный доклад: Доклад ЮНЭЙДС о глобальной эпидемии СПИДа, 2013 [Текст]. «ЮНЭЙДС/ JC2417R». - 298 с.
37. Гурфанов, Г.А. Лечение туберкулеза у детей и подростков в условиях стационара Республиканского клинического противотуберкулезного диспансера Республики Башкортостан [Текст] / Г.А. Гурфанов, Р.К. Ягафарова, Р.К. Шарипова, Т.И. Миронова // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - №7. - С. 33-34.
38. Гюлумян, В.Г. О соразмерности массовой туберкулинодиагностики цели охраны здоровья граждан [Текст] / В.Г. Гюлумян // Медицинское право. - 2017. - № 1. - С. 16-20.
39. Демографическая ситуация в Самарской области, 2017 // <http://minsocdem.samregion.ru/demograficheskaya-situaciya-v-samarskoy-oblasti> (дата обращения 14.08.2017).
40. Довгополук, Е.С. Эпидемиология туберкулеза у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции в Сибирском федеральном округе [Текст] / Е.С. Довгополук, Г.А. Калачева, А.В. Мордык, М.А. Плеханова, С.В. Ситникова, Т.К. Сахибгареева // Сибирское медицинское обозрение. - 2011. - №6 (72). - С. 47-50.
41. Доклад (новый) к Всемирному дню борьбы со СПИДом, опубликованный Объединенной программой Организации Объединенных Наций по ВИЧ/СПИДу (ЮНЭЙДС), ЖЕНЕВА, 20 ноября 2012. - 5с.
42. Долженко, Е.Н. Значение аллергена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтеста) в выявлении активного туберкулеза у детей [Текст] / Е.Н. Долженко // Туберкулез и болезни легких. - 2012. - № 9. - С. 31-36.
43. Еремина, С.С. Оценка уровней реактивности у детей, инфицированных

- микобактериями туберкулеза [Текст] / С.С. Еремина, В.А. Стаханов // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - №6. - С.58-59.
44. Ефимова, И.В. Анализ источников инфекции у детей, заболевших туберкулезом [Текст] / И.В. Ефимова, И.Ф. Копылова // Туберкулез и болезни легких. - 2013. № 4. - С.32-34.
45. Зайцева, Н.Н. ВИЧ-инфекция в ПФО в 2016 году (первое полугодие) [Текст] / Зайцева Н.Н., Альтова Е.Е. // Информационный бюллетень. Нижний Новгород. - 2016. - № 64. -10с.
46. Зайцева, Н.Н. ВИЧ-инфекция в ПФО в 2016 году. [Текст] / Н.Н. Зайцева, Е.Е. Альтова, Е.Е.Кузоватова // Информационный бюллетень Нижний Новгород. - 2017. - № 66. - 25с.
47. Захарова, О.П. Алгоритм обследования у фтизиатра детей, которым не проводилась туберкулинодиагностика, на примере г. Санкт-Петербурга [Текст] / О.П. Захарова, М.Э. Лозовская, С.В. Михайлова, В.В. Нергачева // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - №7. - С. 48-49.
48. Зимина, В.Н. Совершенствование диагностики и эффективность лечения туберкулёза у больных ВИЧ-инфекцией при различной степени иммуносупрессии [Текст] / автореф. дис. ... д-ра мед.наук. Москва - 2012. - 44 с.
49. Иванова, Е.Н. Ребенок и ВИЧ-инфекция: две точки отсчета [Текст] / Е.Н. Иванова, В.А. Жирнов, Ю.В. Владимирова // Современные проблемы науки и образования. - 2016. - № 3. - С. 61.
50. Иммунизация детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, детей и подростков с ВИЧ-инфекцией в Оренбургской области [Текст] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2013. - Т. 5. - № 3. - С. 114-118.
51. Извекова, И.Я. Цитомегаловирусная инфекция в практике врача: современный алгоритм диагностики и лечения [Текст] / И.Я. Извекова, М.А. Михайленко, Е.И. Краснова // Лечащий врач. – 2018. -№4. – С. 90.
52. Информация Минздрава России относительно случаев ВИЧ в РФ по

итогах 2016 года / <https://www.rosminzdrav.ru/news/2017/05/16/5440> (дата обращения 05.08.2017).

53. Камаева, Н.Г. Анализ заболеваемости туберкулезом детского населения в Уральском федеральном округе [Текст] / Н.Г. Камаева, В.А. Подгаева, Ю.П. Чугаев // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - №7. - С. 63-65.
54. Кашевник Т.И., Матиевская Н.В. Социальная и клинико-эпидемиологическая характеристика ВИЧ-инфицированных женщин, родивших детей [Текст] / Т.И.Кашевник, Н.В. Матиевская // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2017. - Т. 9. - № 4. - С. 47-54.
55. Киселевич, О.К.Туберкулез множественных локализаций у детей раннего возраста [Текст] / О.К. Киселевич, Н.А. Балашова, А.Н. Юсубова, И.В. Ширшов // Туберкулез и болезни легких.- 2015. - №6. - С.76-77.
56. Клевно, Н.И. Туберкулез у детей, больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / Дис. ... д-ра мед.наук. Москва - 2015. - 349с.
57. Кольцова, О.В. Повышение приверженности к ВААРТ у ВИЧ-инфицированных женщин и детей с учетом социальных и психологических факторов. Новые подходы [Текст] / О.В. Кольцова, П.В. Сафонова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2012. - Т. 4. - №1. - С. 69-76.
58. Кольцова, О.В. Передача ВИЧ-инфекции детям, связанная с кормлением грудным молоком. Вероятные социальные и психологические риски заражения [Текст] / О.В. Кольцова, П.В. Сафонова, С.А. Бессмертная // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2015. - Т. 7. - № 2. - С. 18-26.
59. Корецкая, Н.М. Туберкулез, беременность и материнство [Текст] / Н.М. Корецкая // Мать и дитя в Кузбассе. - 2012. - № 1. - С. 12-19.
60. Корецкая, Н.М. Туберкулез и факторы риска его развития у детей города Красноярск [Текст] / Н.М. Корецкая, И.А. Большакова, О.В. Загорулько // Сибирское медицинское обозрение. - 2011. - № 6 (72). -С. 64-67.
61. Краснова, Е.И. Анализ эпидемиологических данных по ВИЧ-инфекции на современном этапе [Текст] / Е.И. Краснова, Н.И. Хохлова, В.В. Проворова,

Я.С. Ульянова, Е.И Филина // Journal of Siberian Medical Sciences. - 2018. - № 1. - С. 84-95.

62. Корнева, Н.В. Особенности иммунологических показателей у детей с генерализованным туберкулезом [Текст] / Н.В. Корнева, А.А. Старшинова, С.М. Ананьев, И.Ф. Довгалюк, Ю.Э. Овчинникова, В.В. Ватутина, О.А. Якунова // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - №7. – С. 77-78.

63. Котельников, Г.П. Доказательная медицина, научно-обоснованная медицинская практика [Текст] / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель // М.: Медицинская группа «ГЕОТАР-Москва». - 2012. - 242с.

64. Кравченко, А.В. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / А.В. Кравченко, О.П. Фролова, В.Н. Зимина // ВИЧ-инфекция и СПИД: нац. рук. под ред. Покровского В.В. - Москва, 2013. - С.144-163.

65. Кривохиж, В.Н. Влияние сопутствующей соматической патологии на развитие туберкулезной инфекции у детей из очагов туберкулеза [Текст] / В.Н. Кривохиж, С.В. Михайлова // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». – Санкт-Петербург, 2011. - С. 354.

66. Ладная, Н.Н. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации в 2015 г. [Текст] / Н.Н. Ладная, В.В. Покровский, Л.А. Дементьева, Т.И. Симашев [и др.] // Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции». – СПб. - 2016. - С.4-9.

67. Ладная, Н.Н. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в 2016 г. [Текст] / Н.Н. Ладная, В.В. Покровский, Л.А. Дементьева, Е.С. Липина // Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Женщины и ВИЧ». - СПб. - 2017. - С.3-9.

68. Латышева, И.Б. Перинатальная профилактика ВИЧ-инфекции в РФ [Текст] / И.Б. Латышева, Е.Е. Воронин // Дети и ВИЧ: проблемы и перспективы. Материалы конференции СПб. - 2014. - С. 10-13.

69. Леонова, О.Н. Тяжелые и коморбидные состояния у больных с ВИЧ-инфекцией: анализ неблагоприятных исходов [Текст] / О.Н. Леонова, Е.В. Степанова, Н.А. Беляков // ВИЧ –инфекция и иммуносупрессии. - 2017. - Т.9.- №1. - С. 55-64.
70. Ладная, Н.Н. Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции в Российской Федерации [Текст] / Н.Н. Ладная, В.В. Покровский, Л.А. Дементьева, Е.В. Соколова, Р.Р. Айзатулина, Е.С. Липина // Международная научно-практическая конференция. «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией». – Санкт-Петербург: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018. - С.3-9.
71. Ладная, Н.Н. ВИЧ-инфекция у детей в Российской Федерации [Текст] / Н.Н. Ладная, В.В. Воронин // Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции. Охрана здоровья детей с ВИЧ-инфекцией». Санкт-Петербург: Изд-во «Человек и его здоровье», 2018. - С.9-12.
72. Лозовская, М.Э. Совершенствование диагностики туберкулеза у детей на основе новых иммуноаллергических тестов [Текст] / М.Э. Лозовская, В.В. Белушков, Г.А. Новик, О.П. Гурина, Н.Д. Шibaкова // Туберкулез и болезни легких. - №8. - 2012. - С.34-39.
73. Лозовская, М.Э. Качество жизни детей как инструмент планирования и оценки эффективности реабилитационных программ в туберкулезных санаториях [Текст] / М.Э. Лозовская, М.А. Осипова, Г.А. Суслова, А.И. Быкова, Г.Г. Карасев // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - №7. - С.83-84.
74. Лозовская, М.Э. Туберкулез у детей раннего возраста [Текст] / М.Э. Лозовская, Л.В. Ключкова, Е.Б. Васильева, А.В. Мосина, Ю.А. Яровая, В.В. Быкова // Педиатр. -2017. – Т.8. - №51. – С.194-195.
75. Лядова, И.В. Нейтрофилы при туберкулезе: протекция или патология (обзор) [Текст] / И.В. Лядова, Е.Н. Цыганов, М.В. Костюкевич // Туберкулез и болезни легких. - 2012. - № 7. - С.12-21.

76. Мишина, А.В. Гендерные и клинические особенности больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией, состоящих на учете в противотуберкулезном диспансере [Текст] / А.В. Мишина, А.Е. Дитятков, В.Ю. Мишин // Медицинский альянс. - 2015. - № 3. - С.36-43.
77. Мельников, А.С. Женщина и ВИЧ-инфекция, современное состояние проблемы [Текст] / А.С. Мельников, Е.А. Рукояткина, Р.А. Фунден, И.Б. Латышева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2015. - Т.6. - № 1. - С. 16-18.
78. Михайлова, С.В. Влияние социальных факторов риска на инфицирование МБТ у детей из семейных очагов туберкулеза [Текст] / С.В. Михайлова, В.Н. Кривожиж // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - №7. - С.89-91.
79. Мордовская, Л.И. Использование иммунологических проб в диагностике туберкулезной инфекции у детей и подростков [Текст] / Л.И. Мордовская, Н.М. Ощепкова, О.И. Гурьева // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - №6. - С.101-102.
80. Мордык, А.В. Противотуберкулезный иммунитет и механизмы его формирования (обзор литературы) [Текст] / А.В. Мордык, Е.А. Цыганкова, Л.В. Пузырева, А.А. Турица // Дальневосточный медицинский журнал. - 2014. - № 1. - С.126-130.
81. Мордык, А.В. Туберкулез у детей в Российской Федерации на современном этапе [Текст] / А.В. Мордык, Е.А. Цыганкова, Л.В. Пузырева, А.А. Турица // Педиатрическая фармакология. - 2014. - Т11. - № 3. - С.27-30.
82. Мордык, А.В. Незапланированная беременность и гормональная контрацепция у больных туберкулезом [Текст] / А.В. Мордык, Л.В. Пузырева, Е.Н. Кравченко, Г.А. Валеева // Фарматека. - 2016. - № 3. - С.14-19.
83. Москалева, Е.В. Клинико-иммунологические особенности ВИЧ-инфекции у детей с перинатальным инфицированием [Текст]/ Е.В. Москалева автореф. дис. ... канд. мед.наук. Красноярск, 2007. - 24с.

84. Нестеренко, А.В. Особенности течения беременности, перинатальные исходы и результаты лечения туберкулеза в послеродовом периоде у ко-инфицированных (ВИЧ+ТБ) женщин [Текст] / В.Н. Зимина, Н.В. Козырина, И.С. Брехова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессия. - 2016. - Т.8. - № 2. С.38-40.
85. Нечаева, О.Б. Мониторинг туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации [Текст] / О.Б. Нечаева // Медицинский алфавит. - 2017. - Т.3. - № 30(327). - С.24-33.
86. Нечаева, О.Б. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди детей России [Текст] / О.Б. Нечаева // Туберкулез и болезни легких. - 2013. - Т.9. - С.62.
87. Овсянкина, Е.С. Актуальные проблемы туберкулеза у подростков из очагов туберкулезной инфекции [Текст] / Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова, Ф.А. Полуэктова, А.Ю. Хитева, Е.А. Виечелли // Туберкулез и болезни легких. - 2018. - № 96(6). - С.17-20.
88. Овсянкина, Е.С. Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулезом [Текст] / Е.С. Овсянкина, Н.В. Юхименко, И.Ю. Петракова, Ю.Ю. Хохлова, Н.Н. Бородин // Туберкулез и болезни легких. - 2014. - № 10. - С.20-23.
89. Овсянкина, Е.С. Лечение туберкулеза у детей и подростков: история, настоящее и перспективы [Текст] / Е.С. Овсянкина, Л.В. Панова // Туберкулез и болезни легких. - 2013. - № 9. - С.3-10.
90. Овсянкина, Е.С. Актуальные проблемы противотуберкулезной помощи детям и подросткам [Текст] / Е.С. Овсянкина. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. - 2009. - № 1. - С.3-4.
91. Охонская, Н.В. ВИЧ-инфекция у детей в Российской Федерации (клинико-эпидемиологическая характеристика) [Текст] / Н.В. Охонская, Е.Е. Воронин // Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции». - СПб. - 2016. - С.12-17.

92. Охтяркина, В.В. Медико-социальная характеристика пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции [Текст] / В.В. Охтяркина, П.Н. Новоселов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2012. - №5. - С.9-12.
93. Першин, А.А. Дифференциальная диагностика туберкулезного спондилита у детей: остеомиелит позвоночника как проявление сепсиса новорожденных [Текст] / А.А. Першин, А.Ю. Мушкин, Е.Ю. Малярова // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - №6. - С.114-115.
94. Петрова, А.Г. Состояние здоровья детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией [Текст] / А.Г. Петрова, М.Г. Евсеева, С.Н. Шугаева // Сибирский медицинский журнал. - 2011. - № 8. - С.87-89.
95. Плеханова, М.А. ВИЧ-инфекция и туберкулез у детей в Сибирском федеральном округе [Текст] / М.А. Плеханова, А.В. Мордык, Е.А. Цыганкова, Е.С. Довгополук, Г.А. Калачева // Омский научный вестник. - 2011. - № 1(104). - С.41-43.
96. Подгаева, В.А. Влияние социально-экономических факторов на показатели, характеризующие эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу на Урале [Текст] / В.А. Подгаева, Д.Н. Голубев, И.Д. Медвединский // Уральский медицинский журнал. - 2011. - №7. - С.62-66.
97. Поддубная, Л.В. Диагностика туберкулезной инфекции и ее активности у детей [Текст] / Л.В. Поддубная, Е.И. Шилова, С.Т. Силайкина // Туберкулез и болезни легких. - 2013. - Т.4. - С.70-71.
98. Покровский, В.В. ВИЧ/СПИД сокращает число россиян и продолжительность их жизни [Текст] / В.В. Покровский, Н.Н. Ладная, А.В. Покровская // Демографическое обозрение. - 2017. - Т.4. - №1. - С.65-82.
99. Покровский, В. В. Когда наступит перелом в борьбе с ВИЧ/СПИДом? [Текст] / В.В. Покровский // Эпидемиология и инфекционные болезни. - 2006. - № 6. - С.4-9.
100. Покровский, В.В. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство

[Текст] / В.В. Покровский // Москва: ГЭОТАР-Медиа. - 2014. - 528с.

101. Приказ Минздрава России от 21.03.2014 №951 «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (Зарегистрировано в Минюсте России 25.04.2014 № 32115). Москва, 2014. - 9л.

102. Приказ Минздрава РФ от 13.11.2003 № 547 «Об утверждении учетной формы № 263/у-ТВ «Карта персонального учета на больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией» (вместе с «Инструкцией по заполнению «Карты персонального учета больного туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией»)). Москва, 2013. - 4л.

103. Приказ от 21 марта 2003 года № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Москва, 2003. - С.47-62.

104. Пышкина, Т.В. Факторы риска во время беременности и в родах у женщин с ВИЧ-инфекцией [Текст] / Т.В. Пышкина, Д.А. Новичков, М.А. Турищева, М.С. Аристанбекова // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2013. - Т.3. - №2. - С.68.

105. Пышкина, Т.В. Преждевременные роды у ВИЧ-инфицированных женщин – пути к решению проблемы [Текст] / Т.В. Пышкина, М.А. Турищева, М.С. Аристанбекова, Д.А. Новичков // Бюллетень медицинских интернет-конференций. - 2013. - Т.3. - № 2. - С.69.

106. Рахманова, А.Г. Организация и результаты медико-социальной помощи женщинам и детям, живущим с ВИЧ [Текст] / А.Г. Рахманова, Е.Б. Ястребова, А.В. Самарина // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2012. - Т.4. - № 1. - С.9-19.

107. Романова, М.А. Современные методы иммунодиагностики для выявления различных форм и локализаций туберкулеза у детей с сопутствующей патологией [Текст] / М.А. Романова, А.В. Мордык //

- Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. - 2016. - Т. 95. - № 2. - С.77-82.
108. Романова, М.А. Структуры клинических форм туберкулеза и сопутствующей ему патологии у детей в зависимости от степени социальной дезадаптации в семье [Текст] / М.А. Романова, А.В. Мордык, Е.А. Цыганкова // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - №7. - С.120-121.
109. Садовникова, В.Н. Эпидемиологическая ситуация по ВИЧ-инфекции среди женщин и детей в Российской Федерации [Текст] / В.Н. Садовникова // Пробл. туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. - М., 2010. - № 8. - С.2-6.
110. Старшинова, А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика) [Текст] / дис. ... д-ра мед.наук. Санкт-Петербург - 2013. - 200с.
111. Скорняков, С.Н. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза и ВИЧ-инфицированных детей Свердловской области [Текст] / С.Н. Скорняков, Ю.П. Чугаев, Н.Г. Камаева, Г.П. Чарыкова, И.А. Долматова // Уральский медицинский журнал. - 2013. - № 2(107). - С.116-120.
112. Справка ВИЧ-инфекция в Российской Федерации на 31.12.2016 года // <http://vocmp.oblzdrav.ru/wp-content/uploads/>(дата обращения 01.08.2017).
113. Ставицкая, Н.В. Оптимизация скрининга туберкулезной инфекции у детей [Текст] / Н.В. Ставицкая [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2013. - №12. - С.59-65.
114. Старостин, В.П. Туберкулез среди контингентов больных детского санатория [Текст] / В.П. Старостин, Е.Ф. Лугинова, В.И. Черемкина, Т.Г. Илларионова // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - №6. - С.143-145.
115. Старшинова, А.А. Диагностика и клиническое течение туберкулеза у детей из семейного очага инфекции [Текст] / А.А. Старшинова, М.Ф. Павлова, И.В. Довгальук // Педиатрия. - 2012. - Т.91. - № 2. - С.48.
116. Старшинова, А.А. Диагностические возможности современных иммунологических тестов при определении активности туберкулезной инфекции у детей [Текст] / Старшинова, М.Ф. Павлова, И.В. Довгальук //

Туберкулез и болезни легких. - 2012. - № 8. - С.40-43.

117. Тарасова, Л.Г. Туберкулез у детей Астраханской области [Текст] / Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова // Астраханский медицинский журнал. - 2012. - № 1. - С.107-111.

118. Теслова, О.А. Врожденная ВИЧ-инфекция у девочек [Текст] / О.А. Теслова, Е.И. Барановская, С.В. Жаворонок // Медицинский журнал. - 2013. - № 2(44). - С.32-35.

119. Тимченко, В.Н. Перинатальная ВИЧ-инфекция в Санкт-Петербурге и современная терапия сопутствующих вирусных инфекций [Текст] / В.Н. Тимченко, Е.Б. Ястребова, О.В. Булина // Детские инфекции. - 2016. - Т.15. - №1. - С.24-29.

120. Турица, А.А. Факторы риска инфицирования микобактериями туберкулеза у детей и подростков Омской области [Текст] / А.А. Турица, О.Г. Иванова, Н.А. Валова, А.В. Мордык // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - №7. - С.141-142.

121. Тюлькова, Т.Е. Данные туберкулинодиагностики и превентивной химиотерапии у больных туберкулезом детей из контактов [Текст] / Т.Е. Тюлькова, В.Г. Сычев, Н.Г. Белобородова, Н.И. Аброскина // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - №6. - С.157-158.

122. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. [Текст] / – Москва: РООИ «Здоровье человека».- 2015. - С.24-25.

123. Фролова, Ю.В. Скрининговые обследования детского населения на туберкулезную инфекцию и их эффективность [Текст] / Ю.В. Фролова, Т.В. Мякишева // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. - 2017. - Т.16. - №1. - С.148-152.

124. Фролова, О.П. Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / О.П. Фролова // Материалы юбилейной научно-практической конференции, посвященной 70-летию образования Новосибирского НИИ

туберкулеза, 18-20 июня 2014 г. - Новосибирск, 2014. - С.241-242.

125. Фролова, О.П. Туберкулез, сочетанный с ВИЧ-инфекцией, в Российской Федерации [Текст] / О.П. Фролова, Е.М. Белиловский, И.Г. Шинкарева [и др.] // Туберкулез в Российской Федерации в 2009 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. - М., 2010. – С.224.

126. Халилова, Г.М. Особенности вакцинального процесса у детей с ВИЧ-инфекцией [Текст] / Г.М.Халилова, А.Х. Рахимов // Врач – аспирант. - 2012. - Т.52. - № 3. - С.367-374.

127. Цыганков, И.Л. Актуальные вопросы по распространенности туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных в г.о. Тольятти (Россия, Самарская область) [Текст] / И.Л. Цыганков // Аспирантский вестник Поволжья. 2012. - № 5-6. – С.56-57.

128. Чабанова, О.Н. Течение туберкулеза у детей раннего возраста [Текст] / О.Н. Чабанова, Е.Н. Стрельцова, М.Х. Сайфулин, Р.Р. Бикбаев // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - №6. - С.169-170.

129. Шабалина, Ю.А. Анализ здоровья подростков Пермского края, инфицированных микобактериями туберкулеза [Текст] / Ю.А. Шабалина, И.И. Львова, А.А. Шурыгин // Репродуктивное здоровье детей и подростков. - 2012. - № 4. - С.13-18.

130. Шамуратова, Л.Ф. Выявление и диагностика туберкулеза у детей С ВИЧ-инфекцией и риском перинатального инфицирования ВИЧ [Текст] / Л.Ф. Шамуратова, Т.А. Севостьянова, М.В. Сеницын // Туберкулез и социально-значимые заболевания. - 2018. - № 1. - С.42-49.

131. Шепелева, Л.П. Современная тактика рентгенологического обследования детей на туберкулез [Текст] / Л.П. Шепелева, А.Ф. Кравченко // Туберкулез и болезни легких. - 2015. - №7. - С.155-157.

132. Шепелева, Л.П. Дифференциальная диагностика первичного туберкулезного комплекса и неспецифической пневмонии у детей / Л.П.

Шепелева, Е.Ф. Лугинова, А.И. Мохначевская, В.А. Аксёнова, И.Е. Тюрин // Доктор.Ру. - 2014. - № 9-10(97-98). - С.95-98.

133. Шилова, М.В. Взгляд на эпидемическую ситуацию с туберкулезом в Российской Федерации (в современных социально-экономических условиях) / М.В. Шилова // Российский электронный журнал лучевой диагностики. - 2014. - Т 4. - № 1. - С.34-42.

134. Шилова, М.В. Эпидемическая обстановка с туберкулезом в Российской Федерации и сдерживающие факторы ее дальнейшего улучшения [Текст] / М.В. Шилова // Медицинский алфавит. - 2014. - Т4. - № 4. - С.50-56.

135. Шугаева, С.И. Факторы риска туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией [Текст] / С.И. Шугаева, Е.Д. Савилов // Туберкулез и болезни легких. – 2016. - №2. - С.8-13.

136. Шугаева, С.Н.Противотуберкулезная иммунизация детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями: опыт Иркутской области [Текст] / С.Н. Шугаева, Т.П. Баландина, В.В. Бородина, А.Г. Петрова // Здоровье детей Сибири. - 2014. - № 2. - С.83-89.

137. Шугаева, С.Н. Эпидемиологические проявления туберкулеза у перинатально ВИЧ экспонированных и больных ВИЧ-инфекцией детей: факторы риска и оптимизация профилактических мероприятий [Текст] / дис. ... докт. мед.наук. Москва, 2017. - 276с.

138. Эйсмонт, Н.В. Заболеваемость и особенности клинического течения туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией в Свердловской области [Текст] / Н.В. Эйсмонт, Г.Г. Попкова, А.С. Подымова // Туберкулез и болезни легких. - 2014. - Т.91. - №6. - С.35-41.

139. Эйсмонт, Н.В. О заболеваемости туберкулезом и профилактике этого заболевания у детей с ВИЧ-инфекцией в Свердловской области [Текст] / Н.В. Эйсмонт, Г.Г. Попкова, А.С. Подымова // Сборник тезисов IV Конференции по вопросам ВИЧ/СПИДа в Восточной Европе и Центральной Азии, Москва, 12-13 мая. - М., 2014. – С.61

140. Эйсмонт, Н.В. Возможности ДИАСКИНТЕСТА для диагностики туберкулеза у больных с ВИЧ-инфекцией [Текст] / Н.В. Эйсмонт, А.М.Сенин, А.С. Подымова, Е.П. Рямова // Сборник материалов юбилейной научно-практической конференции, посвященной 70-летию образования Новосибирского НИИ туберкулеза. - Новосибирск, 2014. - С.262-264.
141. Эпидемиологическая обстановка по ВИЧ-инфекции в Самарской области на 1 января 2017 года // <http://samaraspidcenter.ru/index.php/dlya-spetsialistov/vnimaniyu-spetsialistov>(дата обращения 15.01.2017).
142. Эпидемиология ВИЧ-инфекции у детей // <http://health-medicine.info/epidemiologiya-vich-infekcii-u-detej> (дата обращения 05.08.2017).
143. Эпидемия ВИЧ в России в 2016 году // <https://spid-vich-zppp.ru/statistika/epidemiya-vich-v-rossii-v-2016-godu.html> (дата обращения 07.08.2017).
144. Юхименко, Н.В. Значение медико-социального статуса в развитии туберкулеза у детей в современных эпидемических условиях [Текст] / Н.В. Юхименко, Е.С. Овсянкина, М.Г. Кобулашвили [и др.] // Туберкулез и болезни легких. - 2012. - № 8. - С.30-33.
145. Янченко, Е.Н. Туберкулез у детей и подростков [Текст] / Е.Н. Янченко, М.С. Греймер // Кн. Санкт-Петербург, 1999. - С.15-19.
146. Ястребова, Е.Б. Анализ летальных исходов у женщин и детей с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге [Текст] / Е.Б. Ястребова, А.Г. Рахманова, Г.В. Волкова // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. - 2010. - Т.2. - №1. - С.60-64.
147. Aldrovandi G.M. Morphologic and metabolic abnormalities in vertically HIV-infected children and youth / G.M. Aldrovandi, J.C. Lindsey, D.L. Jacobson // AIDS. - 2009. - Vol.23(6). - P.661-672.
148. Abdool-Karim, S.S. Implementing anti-retroviral therapy in resource-constrained settings [Text] / S.S. Abdool-Karim, Q. Abdool-Karim, G. Friedland [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Medicine. - 2004. - P.38.

149. Abrams, E.J. 90-90-90 – charting a steady course to end the pediatric HIV epidemic [Text] / E.J. Abrams, S. Strasser // J. Int AIDS Soc. - 2015. - №18. P.46-48.
150. Adhikari, M. HIV-associated tuberculosis in the newborn and young infant [Text] / M. Adhikari, P. Jeena // Bobat International Journal of Pediatric. - 2011. - № 4. – P.12-16.
151. AIDS Epidemic Update: December 2006. - UNAIDS/00/44R-WHO. - Geneva, 2006. - 23p.
152. Alizon, S. Modelling the course of an HIV infection: insights from ecology and evolution [Text] / S. Alizon, C. Magnus // Viruses. – 2012. - Vol.4. - No.10, P.1984-2013.
153. Bowring, A.L. HIV and sexual risk among men who have sex with men and women in Asia: a systematic review and meta-analysis [Text] / A.L. Bowring, V. Veronese, J.S. Doyle, M. Stooze, M. Mellard // AIDS Behav. - 2016. - Vol. 20. - No.10. - P.2243-2265.
154. Chappell, C.A. Prevention of perinatal Transmission of human immunodeficiency virus [Text] / C.A. Chappell, S.E. Cohn. // Infection Disease Clinics of North America, 2014. - Vol. 28 - No. 4. - P.529-547.
155. Costin, J.M. Cytopathic mechanisms of HIV1[Text] / J.M. Costin // Virol. J. - 2007. - Vol.4. - P.100-122.
156. Cohen, M.S. Antiretroviral therapy for the prevention of HIV transmission [Text] / M.S. Cohen, Y.O. Chen, McCauley M. [et al] // N Engl J Med. - 2016. - № 365. - P.493-505.
157. Cohen, M.S. Treatment to prevent transmission of HIV-1 [Text] / M.S. Cohen, C.L. Gay // Clinical Infectious Diseases. - 2010. - Vol. 50. - Suppl. 3. - P.85-95.
158. Chatterjee, A. Implementing services for Early Infant Diagnosis (EID) of HIV: a comparative descriptive analysis of national programs in four countries

[Text] / A. Chatterjee, S. Tripathi, R. Gass, N. Hamunime, S. Panha, C. Kiyaga // BMC Public Health. – 2011. – P.511-553.

159. Elzi, L. Improved sensitivity of an interferongamma release assay (T-SPOT.TB™) in combination with tuberculin skin test for the diagnosis of latent tuberculosis in the presence of HIV co-Infection [Text] / L. Elzi, I. Steffen, H. Furrer, J. Fehr, M. Cavassini, B. Hirschel, H. Matthias, E. Bernasconi, S. Bassetti and M. Battegay // BMC Infectious Diseases.- 2011. - No. 11. - P.319.

160. Frank, M. Quantifying the impact of nevirapine-based prophylaxis strategies to prevent mother-to-child transmission of HIV-1: a combined pharmacokinetic, pharmacodynamic, and viral dynamic analysis to predict clinical outcomes [Text] / M. Frank, M. Kleist, A. Kunz, G. Harms, C. Schütte // Antimicrob. Agents Chemother. – 2011. - Vol. 55. - No. 12. - P.5529-5540.

161. Fung , I.C.-H. The clinical interpretation of viral blips in HIV patients receiving antiviral treatment: are we ready to infer poor adherence? [Text] / I.C.-H. Fung, M. Gambhir, A. Sighem, F. de Wolf, G.P. Garnett // J. Acquir. ImmuneDefic. Syndr. – 2012. - Vol.60. - No.1. - P.5-11.

162. Glaubius, R.L. Deciphering the effects of injectable pre-exposure prophylaxis for combination HIV prevention [Text] / R.L. Glaubius, U.M. Parikh, G. Hood, K.J. Penrose, U.M. Parikh, J.W. Mellors, E. Bendavid, U.L. Abbas // Open Forum Infect. Dis. – 2016. - Vol.10. - P.1093-1127.

163. Heaton, L.M. Estimating the impact of the US President's emergency plan for AIDS relief on HIV treatment and prevention programmes in Africa [Text] / L.M. Heaton, P.D. Bouey, J. Fu, J. Stover, T.B. Fowler, R. Lyerla // Sex. Transm. Infect. – 2015. - Vol.91. - P.615-620.

164. Kim, O. Integrated assessment of factors and degree of risk for development of severe immunodeficiency in HIV-infected children [Text] / O. Kim // Medical Health and Science Journal. - 2011. - Vol.7(3). - P.57-60.

165. Mansfeld, M. Major differences in organization and availability of health care and medicines for hiv/tbcoinfected patients across Europe [Text] / M.

- Mansfeld, O. Kirk, J. Lundgren, A. Efsen, D. Podlekareva, A. Skrahina, L. Shepherd, A. Schultze, A. Mocroft, A. Panteleev, R. Miller, J. Miro, I. Zeltina, S. Tetrarov, H. Furrer, A. Grzeszczuk, N. Bolokadze, A. Matteelli, F. Post, M.H. Losso [et al.] // HIV Medicine. - 2015. - Vol.16. – No.9. - P.544-552.
166. Mellion, K.K. Cassedy Health-related quality of life outcomes in children and adolescents with congenital hearth disease [Text] / K.K. Mellion, A. Uzark // J. Pediatr. – 2014. – Vol.164. – P.781-788.
167. Mills, H.L. Modelling the performance of isoniazid preventive therapy for reducing tuberculosis in HIV endemic settings: the effects of network structure [Text] / H.L. Mills, T. Cohen, C. Colijn // J.R. Soc. Interface. – 2011. - Vol.8. - P.1510-1520.
168. Mor, Z. Mother-to-child HIV transmissions in Israel, 1985-2011 [Text] / Z. Mor, R. Sheffer, D. Chemtob // Epidemiol. Infect. – 2017. - Vol.145. - No.9. - P.1913-1921.
169. Mugusi, F.M. Factors associated with mortality in hiv-infected and uninfected patients with pulmonary tuberculosis [Text] / F.M. Mugusi, S. Mehta, E. Villamor, W.W. Fawzi, W. Urassa, E. Saathoff, R.J. Bosch // BMC Public Health. - 2009. - Vol.9. - P.409.
170. Nuwagaba-Biribonwoha, H. Introducing a multi-site program for early diagnosis of HIV infection among HIV-exposed infants in Tanzania [Text] / H. Nuwagaba-Biribonwoha, B. Werq-Semo, A. Abdallah, A. Cunningham, G. GamalielJ., S. Mtunga // BMC Pediatr. - 2010. - P.10-44.
171. Pawelek, K.A. A model of HIV-1 infection with two time delays: mathematical analysis and comparison with patient data [Text] / K.A. Pawelek, S. Liu, F. Pahlevani, L. Rong // Math. Biosci. – 2012. - Vol.235. - No.1. - P.98-109.
172. Perelson, A.S. Drug effectiveness explained the mathematics of antiviral agents for HIV [Text] / A.S. Perelson, S.G. Deeks // Sci. Transatlantional Med. – 2011. - Vol.3. - No.91. - P.30.

173. Podlekareva, D.N. Tuberculosis - related mortality in people living with HIV in Europe and Latin America: an international cohort study [Text] / D.N. Podlekareva, A.M.W. Efsen, J.D. Lundgren // *The Lancet HIV*. – 2016. - Vol.3. - No.3. - P.120-131.
174. Quinlivan, E.B. Modeling the impact of *Trichomonas vaginalis* infection on HIV transmission in HIV-infected individuals in medical care [Text] / E.B. Quinlivan, S.N. Patel, C.A. Grodensky, C.E. Golin, H. Tien, M.M. Hobbs // *Sex. Transm. Dis.* – 2012. - Vol.39. - No.9. - P.671-677.
175. Rollins, N. Estimates of peripartum and postnatal mother-to-child transmission probabilities of HIV for use in Spectrum and other population-based models [Text] / N. Rollins, M. Mahy, R. Becquet, L. Kuhn, T. Creek, L. Mofenson // *Sex. Transm. Infect.* – 2012. - Vol.88. - P.44-51.
176. Ruperez, M. Maternal HIV infection is an important health determinant in non-HIV-infected infants [Text] / M. Ruperez, R. Gonzalez, S. Maculuvé, L. Quinito, E. Lopez-Varela, O. Augusto, A. Vala, A. Nhacolo, E. Sevene, D. Naniche, C. Menendez // *AIDS*. – 2017. - Vol.31. - No.11. - P.1545-1553.
177. Saathoff, E. Anemia In Adults With Tuberculosis Is Associated With Hiv And Anthropometric Status In Dar Es Salaam [Text] / E. Saathoff, E. Villamor, W.W. Fawzi, F. Mugusi, R.J. Bosch, W. Urassa // *Tanzania International Journal Of Tuberculosis And Lung Disease*. – 2011. - Vol.15. - No.7. - P.925-932
178. Salimi, H. Macrophage-tropic HIV-1 variants from brain demonstrate alterations in the way gp120 engages both CD4 and CCR5 [Text] / H. Salimi, M. Roche, N. Webb, L.R. Gray, K. Chikere, J. Sterjovski, A.J. Ellett // *Leukoc. Biol.* – 2013. - Vol.93. - P.113-126.
179. Schlub, T.E., Grimm A.J., Smyth R.P., Cromer D., Chopra A., Mallal S. Fifteen to twenty percent of HIV substitution mutations are associated with recombination [Text] / T.E. Schlub, A.J. Grimm, R.P. Smyth, D. Cromer, A. Chopra, S. Mallal // *J. Virol.* – 2014. - Vol.88. - P.3837-3849.

180. Smith, N. Proof-of-principle for immune control of global HIV-1 reactivation in vivo [Text] / N. Smith, P. Mlcochova, S.A. Watters, M.M. Aasa-Chapman, N. Rabin, S. Moore // Clin. Infect. Dis. – 2015. - Vol.61. - P.120-128.
181. Song, H. Impact of immune escape mutations on HIV-1 fitness in the context of the cognate transmitted/founder genome [Text] / H. Song, J.W. Pavlicek, F. Cai, T. Bhattacharya, H. Li, S.S. Iyer, K.J. Bar // Retrovirology. – 2012. - Vol.9. - P.89-103.
182. Taylor, A.W. Estimated perinatal HIV infection among infants born in the United States, 2002-2013 [Text] / A.W. Taylor, S.R. Nesheim, X. Zhang, R. Song, L.F. Fitz, Harris, M.A. Lampe, P.J. Weidll, R. Sweeney // JAMA Pediatr. - 2017. - Vol.171. - No.5. - P.435-442.
183. Wagner, B.G., Blower S. Universal access to HIV treatment versus universal «test and treat»: transmission, drug resistance & treatment costs [Text] / B.G.Wagner, S. Blower // PLoS. – 2012. - Vol.7. - No.9. -P.41-42.
184. Wejse, C. Impact of HIV-1, HIV-2, AND HIV-1+2 DUAL INFECTION on the outcome of tuberculosis [Text] / C.Wejse, C.B. Patsche, G. Lemvik, V.F. Gomes, F. Rudolf, A. Kühle, F.J.V. Bamba, M.S. Mendes // International Journal of Infectious Diseases. - 2015. - Vol.32. - P.128-134.
185. Yablonskii, P. Tuberculosis in Russia its history and its status today. [Text] / P. Yablonskii, A. Vizel, V. Galkin, M. Shulgina // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2015. - Vol.191. - No.4. -P.372-376.
186. Zarei, H. Fuzzy modeling and control of HIV infection. [Text] / H. Zarei, A.V. Kamyad, A.A. Heydari // Comput. Math. Methods Med. – 2012. - Vol.2012. - P.1-17.