

На правах рукописи

ШУГАЕВА

Светлана Николаевна

**ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА
У ПЕРИНАТАЛЬНО ВИЧ ЭКСПОНИРОВАННЫХ
И БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ДЕТЕЙ: ФАКТОРЫ РИСКА
И ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ**

14.02.02. – эпидемиология

14.01.16 – фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Москва – 2016

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении дополнительного профессионального образования «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные консультанты:

доктор медицинских наук, профессор

Савилов Евгений Дмитриевич

доктор медицинских наук, профессор

Петрова Алла Германовна

Официальные оппоненты:

Асратян Арпик Ашотовна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н.Ф. Гамалеи» Минздрава России, отдел эпидемиологии, ведущий научный сотрудник

Яковлев Анатолий Александрович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России, профессор кафедры эпидемиологии и военной эпидемиологии

Зимина Вера Николаевна – доктор медицинских наук, доцент, ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», профессор кафедры инфекционных болезней с курсами эпидемиологии и фтизиатрии медицинского института

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт туберкулеза» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2017 г. в «___» часов на заседании диссертационного совета Д 208.114.01 в Федеральном бюджетном учреждении науки «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора (111123, Россия, г. Москва, ул. Новогиреевская, дом 3а).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте (<http://www.crie.ru>) ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора.

Автореферат разослан «___» _____ 201... г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук,
профессор

Горелов Александр Васильевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Туберкулез и ВИЧ-инфекция объявлены Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) глобальными взаимосвязанными проблемами общественного здравоохранения. Согласно мировой оценке ВОЗ в 2014г. выявлено 9,6 млн. заболевших туберкулезом человек, каждый восьмой из которых был болен ВИЧ-инфекцией; в этом же году 1,5 млн. человек умерли от туберкулеза и каждый четвертый из них – от коморбидного с ВИЧ-инфекцией процесса (ВОЗ, 2015).

Российская Федерация, входящая в перечень стран с максимальным бременем туберкулеза, в настоящее время демонстрирует устойчивую тенденцию перехода эпидемии ВИЧ-инфекции в генерализованную стадию, что результируется прогрессией эпидемического процесса ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (Покровский В.В., 2014; Нечаева О.Б., 2014; ВОЗ, 2015). Больные ВИЧ-инфекцией заболевают туберкулезом и умирают от него в 29–31 раз чаще, чем жители России, свободные от ВИЧ-инфекции (Покровский В.В., 2010; Долгих В.В., 2013; Нечаева О.Б., 2014).

Кооперация этих двух социально значимых инфекций затронула все возрастные группы россиян, в том числе и детей. При этом по данным эпидемиологических исследований у 80–99% детей в возрасте до 15 лет передача ВИЧ происходит перинатальным путем (Рахманова А.Г. и соавт., 2004; Петрова А.Г., 2008; Тимченко В.Н. и соавт., 2012). По сравнению с парентеральной передачей вируса, ВИЧ-инфекция при перинатальном инфицировании протекает более стремительно и тяжело, характеризуясь быстрым темпом прогрессирования вторичных заболеваний, высокой летальностью при естественном течении болезни (Петрова А.Г., 2008; Drake A.L. et al., 2014).

Спровоцированное ВИЧ-инфекцией иммунодефицитное состояние приводит к развитию распространенных, склонных к прогрессированию форм туберкулеза у детей. Ситуация осложняется и трудностями диагностики туберкулеза в этой возрастной группе на фоне иммуносупрессии (Клевно Н.И. и соавт., 2011; Аксенова В.А., Леви Д.Т., 2012; Скорняков С.Н. и соавт., 2013).

В связи с этим многократно возрастает роль исследований, посвященных оптимизации превентивных противотуберкулезных мероприятий и выявлению факторов риска туберкулеза у больных перинатальной ВИЧ-инфекцией детей, проведение которых особенно актуально на территориях высокого риска обеих инфекций. В отечественной практике, несмотря на значимость указанной проблемы, до настоящего времени подобных исследований не проводилось.

Существует и другой, практически не освещенный в специальной литературе, аспект проблемы медико-социальной уязвимости детей с нереализо-

ванной перинатальной трансмиссией ВИЧ (по терминологии ВОЗ – дети, перинатально экспонированные ВИЧ). Это свободные от ВИЧ-инфекции дети, проживающие в семьях, где, как минимум, больна ВИЧ-инфекцией мать ребенка. Учитывая отягощенный социальный, клинический и эпидемиологический анамнез больных ВИЧ-инфекцией матерей (Петрова А.Г., 2010; Ястребова Е.Б., 2012), возникают сомнения в достаточности ограниченного по времени (18 месяцев) и минимизированного по объему диспансерного наблюдения рожденных ими детей. Выявление проблемных вопросов по оценке здоровья этой группы детского населения могло бы решить вопрос о целесообразности внесения не связанных с диагностикой ВИЧ-инфекции медицинских, в том числе противотуберкулезных, мероприятий в рамках диспансерного наблюдения детей, избежавших перинатальной передачи вируса.

Степень разработанности темы

Проявления эпидемического процесса ВИЧ-ассоциированного туберкулеза в различных его аспектах подробно изучены в когорте взрослого населения Российской Федерации (Валиев Н.Р., 2006; Ермак Т.Н., 2010; Зиминова В.Н., 2010; Конончук О.Н., 2010; Нечаева О.Б., 2014; Покровский В.В., 2014; Цыбикова Э.Б., 2015). Однако работ, посвященных эпидемиологической диагностике коморбидной патологии туберкулеза и ВИЧ-инфекции среди детского населения, не было. Не освещались в специальной литературе и проблемы состояния здоровья, медико-социальных рисков туберкулеза у детей, избежавших перинатальной передачи ВИЧ.

Остаются нерешенными вопросы выявления предикторов заболевания и установления их прогностической ценности при разных вариантах течения туберкулеза у детей с моноинфекцией и коинфекцией ВИЧ. До настоящего времени не определены классифицирующие признаки патологических состояний и заболеваний, повышающих риск туберкулеза среди детского населения.

Перечисленные выше проблемы имеют важное научное и практическое значение. Поэтому задачи, связанные с разработкой и внедрением в практику мероприятий, направленных на оптимизацию профилактических мероприятий и усиление эпидемиологического контроля за этими социально значимыми инфекциями в когорте детского населения, являются актуальными и своевременными.

Цель исследования

Оптимизация профилактики туберкулеза среди перинатально ВИЧ экспонированных и больных ВИЧ-инфекцией детей на основе установленных проявлений эпидемического процесса и связанных с ними факторов риска.

Задачи исследования

1. Провести сравнительный анализ многолетней динамики эпидемических процессов туберкулеза, ВИЧ-инфекции и ВИЧ-ассоциированного туберкулеза совокупного и детского населения в Российской Федерации и на территории Иркутской области.
2. Выявить особенности социальной среды и оценить частоту встречаемости отклонений в состоянии здоровья у детей, экспонированных ВИЧ перинатально.
3. Провести анализ факторов риска туберкулеза у перинатально экспонированных ВИЧ и больных ВИЧ-инфекцией детей.
4. Выделить типы течения туберкулеза в детском возрасте и на их основании выявить факторы риска неблагоприятного варианта болезни при моноинфекции и коинфекции ВИЧ.
5. Разработать математическую модель определения риска неблагоприятного типа течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей.
6. Охарактеризовать предикторную значимость клинических иммунопатологических синдромов и их структурных элементов у больных туберкулезом и ВИЧ-ассоциированным туберкулезом детей.
7. Провести анализ охвата, качества и безопасности ранней щадящей противотуберкулезной иммунизации по традиционным клиническим показаниям у детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями.
8. Разработать комплекс профилактических противотуберкулезных мероприятий и оценить его эффективность среди больных ВИЧ-инфекцией детей.

Научная новизна

Впервые:

- дана комплексная оценка эпидемических процессов туберкулеза, ВИЧ-инфекции и ВИЧ-ассоциированного туберкулеза среди совокупного и детского населения на территории высокого риска обеих инфекций;
- установлено, что дети, рожденные больными ВИЧ-инфекцией матерями и избежавшие передачи вируса, имеют неблагоприятный социальный фон и значимые отклонения в состоянии здоровья по сравнению с детьми, не экспонированными ВИЧ перинатально;
- показано широкое распространение факторов риска туберкулеза и их сопряжение с негативными условиями социальной среды и отклонениями в состоянии здоровья у детей с нереализованной перинатальной трансмиссией ВИЧ;
- выявлены факторы риска туберкулеза у больных перинатальной ВИЧ-инфекцией детей;

- выделены и обоснованы прогрессивный и регрессивный типы течения туберкулеза у детей, определены факторы риска прогрессивного варианта болезни при моноинфекции и коинфекции ВИЧ;
- определен математический способ прогнозирования риска прогрессивного течения болезни у больных ВИЧ-инфекцией детей, созданы программы-алгоритмы, позволяющие автоматически оценить степень риска;
- предложена в качестве классификатора рисков туберкулеза принадлежность предикторного заболевания к иммунопатологическому синдрому и на этом основании дана оценка факторов риска туберкулеза у детей при моноинфекции и коинфекции с ВИЧ;
- респираторные проявления инфекционного иммунопатологического синдрома выделены как предиктор распространенных форм туберкулеза и его прогрессивного течения при моноинфекции и коинфекции ВИЧ у детей;
- предложена новая методика расчета показателя инцидентности осложнений противотуберкулезной вакцинации и показаны ее преимущества по сравнению с ранее использовавшимися методами;
- доказаны эффективность, удовлетворительное качество и высокий уровень безопасности стратегии ранней щадящей первичной противотуберкулезной вакцинации по традиционным показаниям без дополнительных ограничений у детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями;
- разработан комплекс профилактических мероприятий по предупреждению туберкулеза среди перинатально ВИЧ экспонированных и больных ВИЧ-инфекцией детей и показана его эффективность на территории высокого риска обеих инфекций;

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования дано детализированное теоретическое обоснование и получено практическое подтверждение противоэпидемической значимости разработанного комплекса превентивных противотуберкулезных мероприятий среди перинатально ВИЧ экспонированных и больных ВИЧ-инфекцией детей.

Усиление мер эпидемиологического контроля над туберкулезной инфекцией в данной когорте детского населения приводит: к снижению заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом независимо от тренда аналогичного показателя совокупного населения, преимущественному выявлению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей профилактическим методом и отсутствию случаев фатального течения заболевания.

Установление широкой распространенности известных и выявление ранее не определенных факторов риска туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией детей позволяет улучшить эпидемиологическую и клиническую диагностику в изучаемой когорте детского населения и определить аргументацию стратегии и тактики профилактических мероприятий.

Выделение типов течения туберкулеза в детском возрасте и создание математической модели оценки рисков прогрессивного варианта болезни

приводит к своевременной коррекции медицинских мероприятий у больных ВИЧ-инфекцией детей и, соответственно, улучшению витального прогноза.

Расширенное и пролонгированное диспансерное наблюдение детей с нереализованной перинатальной передачей ВИЧ способствует сохранению здоровья контингента на протяжении всего периода наблюдения в общей педиатрической сети. Формирование медико-социальной группы риска по факту перинатального экспонирования ВИЧ позволяет проводить эпидемиологический мониторинг туберкулеза, оптимизировать противоэпидемические мероприятия среди детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями.

Ранняя щадящая противотуберкулезная вакцинация на основе традиционных показаний (без дополнительных ограничений) способствует максимально возможному охвату первичной иммунизацией среди детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями, а также снижает риск заболевания в раннем возрасте жизни и вероятность прогрессивного течения болезни.

Предложенная методика мониторинга инцидентности осложнений противотуберкулезной вакцинации способствует адекватной оценке эпидемиологической ситуации.

Разработанные подходы и полученные данные позволяют усовершенствовать систему эпидемиологического надзора за туберкулезом среди перинатально ВИЧ экспонированных и больных ВИЧ-инфекцией детей и определить дополнительные возможности борьбы с туберкулезом среди детского населения.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования послужили труды отечественных и зарубежных специалистов в области эпидемиологических и фтизиатрических аспектов коинфекции ВИЧ и туберкулез, применение общенаучных подходов и специальных методов научного познания (описательные и аналитические эпидемиологические методы, статистические методы, в том числе математическое моделирование).

Положения, выносимые на защиту

1. Дети, перинатально экспонированные ВИЧ имеют значимые отклонения в состоянии здоровья, неблагоприятный социальный фон и широкое распространение факторов риска туберкулеза по сравнению с детьми, рожденными свободными от ВИЧ-инфекции женщинами.

2. Факторами риска туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей являются: бытовой контакт с источником инфекции, отсутствие противотуберкулезной вакцинации, алкогольная либо наркотическая зависимость взрослых членов семьи, дефекты лучевого обследования взрослого окружения и дефекты наблюдения детей в общей педиатрической сети.

3. Перинатальная ВИЧ-инфекция способствует реализации прогрессивного течения туберкулеза у детей. Прогностически ценными предикторами этого варианта туберкулеза при коинфекции ВИЧ являются: дефекты медицинского наблюдения детей в общей педиатрической сети, отсутствие вакцинации БЦЖ, фатальное течение туберкулеза у источника инфекции, возраст ребенка до трех лет жизни, отсутствие или низкая приверженность лечению латентной туберкулезной инфекции, выраженный или тяжелый дефицит Т-клеточного звена иммунитета.

4. Ранняя щадящая иммунопрофилактика по традиционным показаниям без дополнительных ограничений, усиленные меры эпидемиологического контроля эффективно противодействуют распространению туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией детей на территории высокого риска обеих инфекций.

Степень достоверности и апробация работы

Необходимая степень достоверности полученных результатов исследования определена: достаточным объемом информации, характеризующей заболеваемость и ее следствия при анализе изучаемых инфекций; адекватным количеством объектов наблюдения и репрезентативностью выборок; использованием необходимых для решения поставленных задач методов исследования, в том числе углубленной статистической обработкой первичного материала. Сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы, логически обоснованы комплексным анализом полученных данных.

Результаты исследования внедрены в практику работы общей педиатрической и фтизиатрической служб Иркутской, Омской, Магаданской областей и республики Бурятия; учтены при разработке приказа Министерства здравоохранения Иркутской области от 22 июля 2011 г. №87-мпр «О порядке оказания медицинской помощи детям из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции и детям, больным ВИЧ-инфекцией, в Иркутской области».

Результаты работы отражены: в пособиях для врачей «Туберкулез и ВИЧ-инфекция у детей» (2010), «Первичный туберкулез» (2010), «ВИЧ-ассоциированный туберкулез в детском возрасте» (2012), «ВИЧ-инфекция у детей. Диагностика, клиника, диспансеризация, лечение» (2012), «Диспансерное наблюдение перинатально ВИЧ экспонированных и больных ВИЧ-инфекцией детей» (2013) и методических рекомендациях «Принципы формулирования диагноза туберкулеза у детей» (2013), «Противотуберкулезная вакцинация детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями» (2015).

Материалы диссертационного исследования используются в учебном процессе на кафедре эпидемиологии и микробиологии, кафедре туберкулеза ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия после-

дипломного образования» Минздрава России; кафедрах туберкулеза, инфекционных болезней, детских инфекционных болезней ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Основные положения диссертации и полученные результаты были доложены и обсуждены на: международной конференции «Combating Global Infections» (Irkutsk, 2009); VII, IX, X конгрессах детских инфекционистов России (Москва, 2009, 2010, 2011); II, III, IV, V конгрессах по инфекционным болезням (Москва, 2010, 2011, 2012, 2013); республиканской конференции «Актуальные проблемы туберкулеза и заболеваний легких у детей» (Улан-Удэ, 2009); Всероссийском ежегодном конгрессе «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика» (Санкт-Петербург, 2010, 2012); международной конференции «Приверженность больных к лечению и другие практические аспекты организации борьбы с туберкулезом в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах» (Новосибирск, 2010); XV, XVIII конгрессах педиатров России (Москва, 2011, 2015); The International Conference on Health, Wellness and Society (Berkeley, California, USA, 2011), Всероссийской конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом» (Санкт-Петербург, 2011); IV конференции с международным участием «Актуальные проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией» (Москва, 2011); Краевой конференции «ВИЧ и вирусные гепатиты у детей» (Красноярск, 2011); конференции с международным участием «Болезни органов дыхания: от ребенка к взрослому» (Чита, 2012); межрегиональной конференции «Неотложные вопросы организации противотуберкулезной помощи» (Омск, 2013); межрегиональной конференции «Эффективность методов раннего выявления туберкулеза: проблемы и пути решения» (Владивосток, 2013); Всероссийской конференции «Эффективное решение проблем туберкулеза: от научной идеи до медицинской практики» (Новосибирск, 2014), Всероссийской конференции «Туберкулез и ВИЧ-инфекция – угроза двойной эпидемии. Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения» (Москва, 2014); The 3rd Global Congress for Consensus in Pediatrics & Child Health (Bangkok, Thailand 2014); областной конференции «Актуальные вопросы педиатрии» (Иркутск, 2014); межрегиональной конференции «Перспективы диагностики и лечения ВИЧ-инфекции. Вторичные заболевания у ВИЧ-инфицированных пациентов» (Омск, 2015); межрегиональной конференции «Туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью» (Владивосток, 2015); Всероссийской конференции «Природно-очаговые и другие актуальные инфекции Сибири и Дальнего Востока» (Иркутск, 2015); U.S.–Russia Joint Working Group Meeting and Scientific Workshop «Collaborative Research Partnership on the Prevention and Treatment of HIV/AIDS and Comorbidities» (Rockville, USA, 2015); IV конгрессе национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2015).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 90 работ, в том числе: 18 статей в изданиях, входящих в «Перечень ведущих рецензируемых научных журналов, рекомендуемых ВАК Российской Федерации», три статьи в зарубежных рецензируемых журналах, две монографии, пять пособий для врачей, четыре издания методических рекомендаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 276 страницах машинописного текста, состоит из введения, главы «Обзор литературы», главы «Материалы и методы исследования», семи глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 318 источников, в том числе 194 отечественных и 124 зарубежных. Работа содержит 56 таблиц, иллюстрирована 53 рисунками.

Персональный вклад автора

Генерация идеи, планирование исследования, анализ данных литературы, формирование критериев отбора пациентов в обследуемые группы, обоснование и выбор эпидемиологических методов исследования, методов статистической обработки результатов проведено автором лично. Автор самостоятельно проводил сбор, обработку, анализ и интерпретацию фактического материала, создание математической модели и связанных с нею программ. Автором разработан и внедрен оптимизированный комплекс превентивных противотуберкулезных мероприятий, примененный к перинатально экспонированным ВИЧ и больным ВИЧ-инфекцией детям.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на кафедре туберкулеза Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования. Фактический материал набран на базе управления Роспотребнадзора по Иркутской области, Иркутской областной клинической туберкулезной больницы, Иркутской областной детской туберкулезной больницы, Иркутской областной инфекционной клинической больницы, Иркутского областного центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, детских подразделений поликлинической службы г. Иркутска. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования.

Для выполнения *первой и восьмой задач исследования* использовались: формы федерального статистического наблюдения №8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом», №33 «Сведения о больных туберкулезом», №61 «Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией» по Иркутской области; материалы статистических отчетов Иркутской областной

туберкулезной больницы, Иркутской областной детской туберкулезной больницы, Иркутского областного центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями; статистические данные Федерального научно-методического центра по профилактике и борьбе со СПИДом и Центрального научно-исследовательского института организации и информатизации здравоохранения Минздрава РФ; демографические данные территориального органа Федеральной службы государственной статистики по Иркутской области.

Объектом когортного исследования при решении *второй и третьей задач* стали 177 детей. Дети, экспонированные ВИЧ перинатально (с нереализованной трансмиссией вируса), случайная выборка, (n=87) и дети, не экспонированные ВИЧ перинатально, попарная выборка, (n=90). Срок наблюдения составил 18 месяцев от момента рождения детей.

В соответствии с *третьей, четвертой и пятой задачами* исследования проведено ретро- и проспективное исследование, объектом которого явились 130 больных детей, жителей Иркутской области в возрасте от 1 месяца до 12 лет: 65 детей, больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (сплошная выборка) и 65 детей, больных туберкулезом (попарная выборка).

Для выявления предикторной значимости клинико-эпидемиологических проявлений иммунопатологии и их влияния на распространенность и характер течения туберкулеза (*шестая задача*) ретроспективно обследовано 219 детей, разделенных на четыре сопоставимых группы: 72 здоровых ребенка, отнесенных к I и II группам здоровья (случайная выборка), 42 ребенка на момент установления диагноза ВИЧ-инфекции (случайная выборка); 50 больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом на момент установления диагноза туберкулеза (сплошная выборка); 55 детей при установлении диагноза моноинфекции туберкулеза (случайная выборка).

Для решения *седьмой задачи* исследования набран фактический материал, характеризующий: охват вакцинопрофилактикой рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями детей (n=3796, сплошная выборка в каждой из 16 анализируемых территорий); частоту встречаемости вакцинации в регламентированные сроки и по индивидуальному графику (n=60842, сплошная выборка); качество проведенной первичной вакцинации (n=483, случайная выборка); безопасность противотуберкулезной вакцинации (n=110, сплошная выборка).

В работе использованы описательные и аналитические эпидемиологические методы, статистические методы.

Описательные ретроспективные эпидемиологические методы: анализ заболеваемости, распространенности и смертности по туберкулезу, ВИЧ-инфекции, ВИЧ-ассоциированному туберкулезу совокупного и детского населения Иркутской области, включающий оценку величины показателей, анализ их многолетней динамики в сравнении с аналогичными показателями РФ за период 1995–2014 гг; сопоставительный анализ инцидентности рождения детей больными ВИЧ-инфекцией матерями на

территории Иркутской области за период 1999–2014 гг.; оценка показателя охвата вакцинопрофилактикой туберкулеза детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями, на территории Иркутской области за период 2004–2013 гг.; анализ инцидентности осложнений первичной противотуберкулезной вакцинации на территории Иркутской области за период 2005–2014 гг.

Аналитические эпидемиологические методы. Когортный анализ использован: при выявлении распространенности факторов риска туберкулеза, особенностей социальной среды и отклонений в состоянии здоровья у детей с нереализованной перинатальной трансмиссией вируса; для оценки распространенности и выявления факторов риска прогрессивного и регрессивного типов течения туберкулеза у детей с моноинфекцией и коинфицированных ВИЧ. *Исследование случай–контроль* проведено: для установления медико-социальных факторов риска туберкулеза у больных перинатальной ВИЧ-инфекцией детей; для выявления предикторов туберкулеза среди клинико-эпидемиологических проявлений иммунопатологии и их влияния на характеристики туберкулезного процесса у детей при моноинфекции и коинфекции ВИЧ; для анализа качества и безопасности противотуберкулезной иммунизации по клиническим показаниям детей, перинатально экспонированных ВИЧ.

Статистические методы. Статистическая и графическая обработка данных проведена с использованием программ Statistica 10, SPSS Statistic–17, Microsoft Excel в составе Windows 2007. Первичные данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных величин с доверительными интервалами (P , $[ДИ_{0,95}]$). Статистическая значимость различий качественных признаков оценена при помощи критерия χ^2 и его модификаций (поправка Йейтса при $P_{abc} < 10$; двусторонний точный критерий Фишера при $P_{abc} < 5$). При сравнении частот встречаемости признака в когортных исследованиях рассчитан относительный риск и доверительные интервалы к нему (OR , $[ДИ_{0,95}]$), в исследованиях случай–контроль – отношение шансов и доверительные интервалы к нему ($ОШ$ $[ДИ_{0,95}]$). Анализ взаимосвязей проведен с использованием коэффициента V Крамера. Темп прироста показателей при оценке линейной тенденции рассчитан по выровненным данным с использованием метода наименьших квадратов. Проверка трендовых моделей на соответствие исходным данным проведена вычислением коэффициента достоверности аппроксимации (R^2). При анализе прогностической ценности факторов риска прогрессивного течения туберкулеза применен метод логистической регрессии, по результатам которого создана математическая модель и программы-алгоритмы к ней. Уровень значимости при проверке статистических гипотез (p) принят равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Формирование крупного очага ВИЧ-инфекции на территориях высокого риска туберкулеза неизбежно приводит к интеграции эпидемических процессов этих социально значимых инфекций и негативно влияет на распространение туберкулеза, как зависимой от ВИЧ-инфекции патологии.

Усиление эпидемиологического надзора за данными инфекциями на территориях высокого риска предполагает оптимизацию как унифицированных, так дифференцированных мероприятий в разных группах населения. Это утверждение касается детского населения и обусловлено особенностями клинико-эпидемиологических характеристик туберкулезного процесса в детском возрасте, иным подходом к специфическим профилактическим мероприятиям в данной возрастной когорте.

Подтверждение изложенного выше концепта нашло отражение в результатах представленного исследования.

На территории изучаемого региона (Иркутская область) сформирован крупный, ежегодно пополняющийся, очаг ВИЧ-инфекции с пораженностью к концу анализируемого периода (1995–2014 гг.) 1,4% совокупного населения. Областные показатели заболеваемости с момента «выхода» ВИЧ-инфекции в общую популяцию населения региона (2003–2014 гг.) значительно превышают общероссийский уровень в 2,4 раза (Me показателя заболеваемости в Иркутской области $106,9^{0/0000}$ [87,3–134,3]; в РФ – $43,9^{0/0000}$ [24,8–57,0]) и демонстрируют восходящий тренд со среднегодовым темпом прироста 7,4%.

Развитие эпидемии ВИЧ-инфекции на территории региона происходит на фоне высокой распространенности туберкулеза, регистрируемой на всем протяжении анализируемого периода. Анализ фактического материала выявил незначительные расхождения показателей регионального и федерального уровней в начале рассматриваемого периода ($54,0^{0/0000}$ и $57,8^{0/0000}$ в 1995 г., соответственно) и весьма существенное, двукратное, превышение региональной заболеваемости в конце изучаемого временного отрезка ($122,1^{0/0000}$ и $59,5^{0/0000}$ в 2014 г., соответственно; $p=0,0001$). Установлен разнонаправленный с общероссийскими показателями восходящий тренд региональной инцидентности туберкулеза с момента эпидемического распространения ВИЧ-инфекции.

Результатом интеграции эпидемических процессов обеих инфекций является непрерывный рост новых случаев регистрации коморбидной патологии совокупного населения за анализируемый период (1999–2014 гг.). В динамике областного показателя заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом выделено два периода: интенсивного роста в 1999–2005 гг. (Me $2,4^{0/0000}$ [0,5–5,1], $T_{пр}=58,7\%$) и роста с троекратно меньшей скоростью прогрессии в 2005–2014 гг. (Me $21,3^{0/0000}$ [9,9–30,9], $T_{пр}=18,0\%$). Превышение федеральных показателей по корреспондентным периодам составило 4,8 и 3,3 раз, соответственно.

Перечисленные выше факты характеризуют изучаемый регион как территорию высокого риска туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

Несмотря на неблагоприятные тенденции эпидемических процессов каждой из изучаемых инфекций, так и их сочетания среди совокупного населения, в когорте детского населения Иркутской области сложилась иная, более благоприятная, эпидемиологическая ситуация. Среди этой группы населения регистрируется автономное течение эпидемических процессов туберкулеза и ВИЧ-инфекции, низкие показатели заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом на фоне возрастающей пораженности ВИЧ-инфекцией в данной возрастной когорте (рисунок 1).

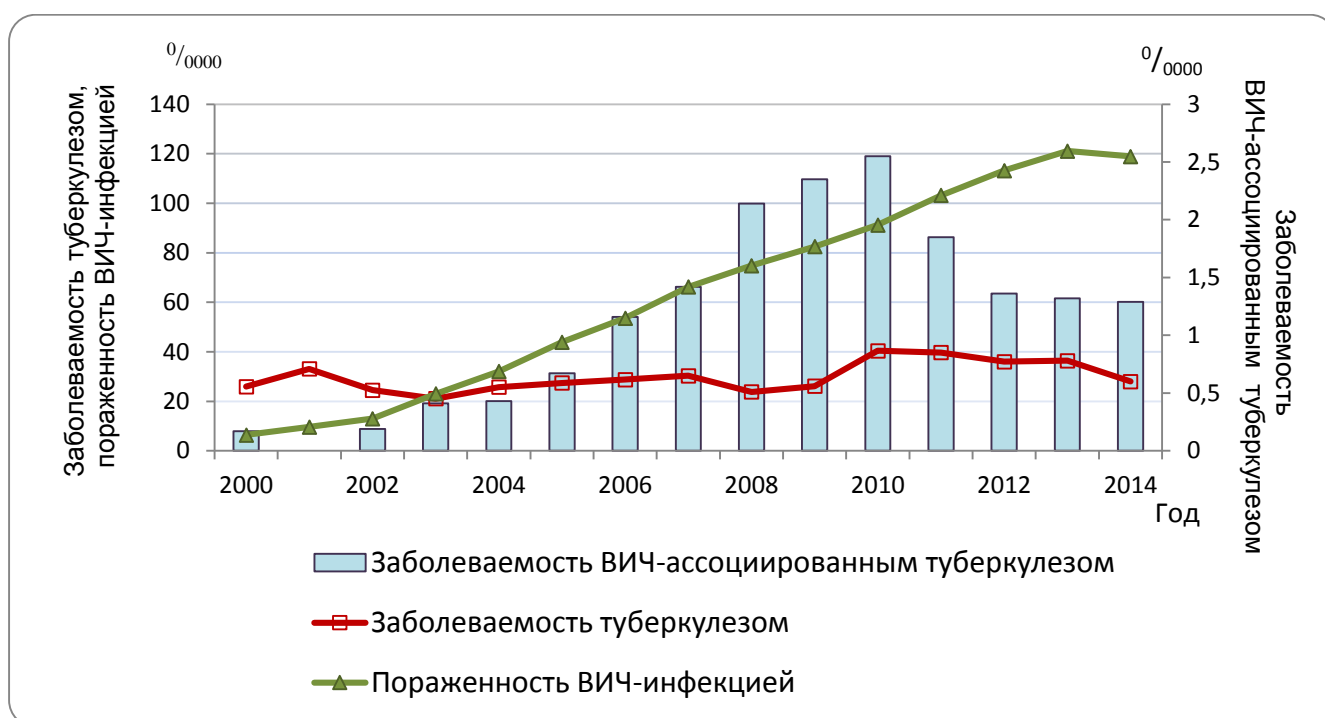


Рисунок 1. Многолетняя динамика показателей заболеваемости туберкулезом и ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, пораженности ВИЧ-инфекцией детского населения Иркутской области, ‰

Многолетняя динамика показателя инцидентности рождения детей больными ВИЧ-инфекцией матерями на территории Иркутской области представляет собой восходящий тренд. Широкое распространение ВИЧ-инфекции среди женщин репродуктивного возраста и активизация гетеросексуального пути передачи инфекции привели к тому, что к концу анализируемого периода на территории Иркутской области более 2% новорожденных детей принадлежат рассматриваемой когорте. Тем не менее, благодаря успехам химиопрофилактики передачи ВИЧ от матери ребенку, частота вертикальной трансмиссии вируса снизилась с 52,3% в 1999г. (до введения профилактики) до 2,4% в 2014 г. (при 99,4% охвате всеми ее видами).

Выделены три периода в развитии заболеваемости ВИЧ-инфекцией детского населения Иркутской области: первый (1999–2007 гг.) – период роста с выраженным нарастанием показателя в 2,8 раза (Me 7,9⁰/₀₀₀₀ [3,6–10,0], T_{пр}=16,6%); второй (2008–2011 гг.) – период роста с минимальным нарастанием показателей в 1,2 раза (ME 8,2⁰/₀₀₀₀ [8,1–9,1], T_{пр}=6,1%); третий период (2011–2014 гг.) – период снижения заболеваемости (Me 11,0⁰/₀₀₀₀ [8,8–11,8], T_{пр}=-9,1%).

Пораженность ВИЧ-инфекцией детского населения Иркутской области имеет линейный восходящий тренд со среднегодовым темпом прироста 23,8%, увеличившись в 18,6 раз за анализируемый период (с 6,4⁰/₀₀₀₀ в 2000 г., до 118,9⁰/₀₀₀₀ в 2014 г.).

Анализ заболеваемости другой изучаемой инфекцией – туберкулезом среди детского населения Иркутской области выявил неблагоприятную, прогрессирующую тенденцию на более высоком уровне по сравнению с РФ. Фактические данные свидетельствуют о сопоставимости федеральных и региональных показателей в начале (13,0⁰/₀₀₀₀ и 14,2⁰/₀₀₀₀ в 1995 г., соответственно; $p > 0,05$) и значимое, двукратное превышение региональной заболеваемости в финальной точке рассматриваемого периода (13,2⁰/₀₀₀₀ и 28,0⁰/₀₀₀₀ в 2014 г., соответственно; $p < 0,00001$).

Мониторинг инцидентности сочетанного с ВИЧ-инфекцией туберкулеза среди детского населения Иркутской области в ходе настоящего исследования проводился с момента выявления первого случая заболевания в 2000г. За период 2000–2014 гг. на территории региона с данной патологией выявлено 76 детей в возрасте 0–14 лет. Во всех случаях туберкулез развился у детей на фоне перинатального инфицирования ВИЧ.

В многолетней динамике заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом детского населения прослеживаются три периода: первый (2000–2005гг.) – интенсивный рост на фоне значений показателя, не превышающих 1,0⁰/₀₀₀₀ (Me 0,3⁰/₀₀₀₀ [0,2–0,7], T_{пр}=45,1%); второй (2005–2010 гг.) – рост с превышением заданного порога значений с меньшей скоростью прогрессии (Me 1,75⁰/₀₀₀₀ [0,7–2,6], T_{пр}=29,5%); третий (2010–2014 гг.) – интенсивный спад (Me 1,4⁰/₀₀₀₀ [1,3–2,6], T_{пр}=-18,0%).

Сдерживание темпов прогрессии и последующее снижение заболеваемости ВИЧ-ассоциированным туберкулезом детского населения, в противовес возрастающему тренду показателя совокупного населения в регионе, является результатом усиления мер эпидемиологического контроля, в том числе за счет внедрения дополнительного (к принятому на территории РФ) разработанного нами комплекса превентивных мероприятий:

– с 2004 г. широкий охват первичной иммунопрофилактикой туберкулеза рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями детей вне зависимости от профилактики передачи ВИЧ;

– с 2006 г. выписка из родильного дома детей только после документального подтверждения эпидемического благополучия по месту проживания;

– организация декретированных осмотров фтизиатром больных ВИЧ-инфекцией детей (один раз в шесть месяцев);

– с 2010 г. плановый мониторинг и экспертная оценка качества противотуберкулезных мероприятий, примененных к перинатально экспонированным и больным ВИЧ-инфекцией детям в общей педиатрической сети и оказание методической помощи фтизиатрам и врачам общей педиатрической сети.

Подтверждением эффективности указанных превентивных противотуберкулезных мероприятий на территории Иркутской области служат следующие факты. За все годы регистрации максимальная доля коморбидной патологии среди новых случаев туберкулеза выявлена в 2010г. (9,3%), к 2014 г. снизившись до 4,6% ($T_{пр}=-19,3\%$); максимальный показатель удельного веса указанных больных среди пораженных ВИЧ-инфекцией детей пришелся на 2008–2010 гг. – 2,8%, уменьшившись в конце анализируемого периода до 1,0% ($T_{пр}=-23,7\%$) (рисунок 2).



Рисунок 2. Многолетняя динамика частоты встречаемости ВИЧ-ассоциированного туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией и впервые выявленных больных туберкулезом детей в Иркутской области, %

Установлено значимое преобладание частоты встречаемости выявления туберкулеза при профилактических осмотрах в период спада заболеваемости коморбидной патологией (рисунок 3).

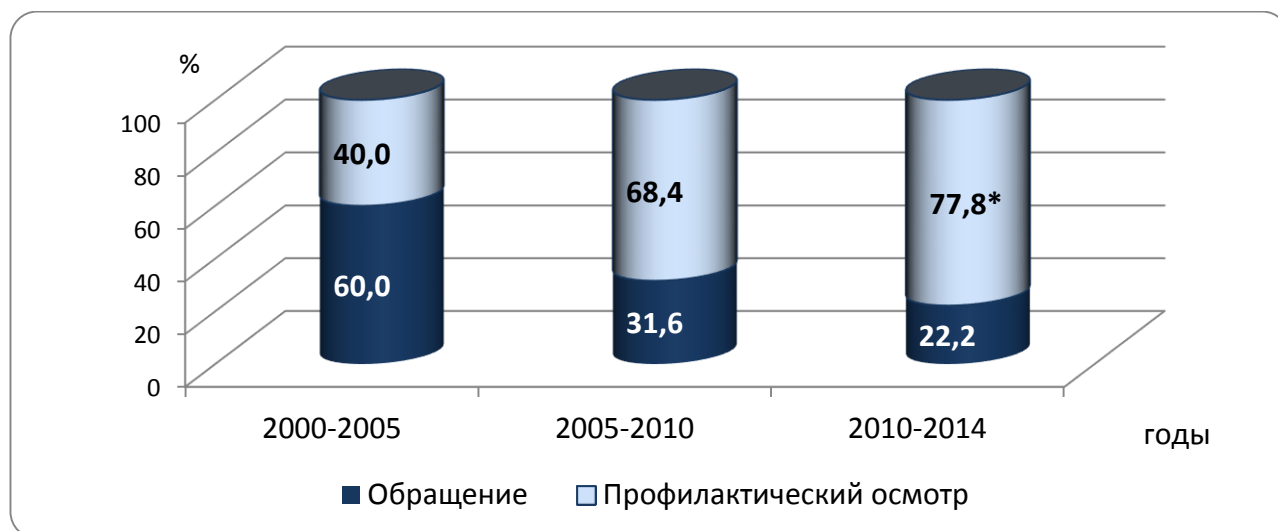


Рисунок 3. Структура путей выявления туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей в Иркутской области (2000–2014 гг.), % (* – статистическая значимость различия показателя по сравнению с периодом 2000–2005 гг.)

Статистическая значимость различий частоты встречаемости профилактического пути выявления туберкулеза установлена между периодами интенсивного роста заболеваемости сочетанной патологией (2000–2005 гг.) и интенсивного спада (2010–2014 гг.) ($\chi^2=5,28$, $p=0,022$; ОШ=5,3 [1,2–23,3]). Активизация профилактического выявления болезни среди больных ВИЧ-инфекцией детей отразилась на отсутствии регистрации смертности от туберкулеза среди этой группы в течение последних пяти лет анализируемого периода.

На основании выше изложенного следует заключить, что на фоне прогрессии пораженности ВИЧ-инфекцией детского населения Иркутской области удалось снизить заболеваемость туберкулезом и улучшить витальный прогноз при коморбидной патологии благодаря усилению мер эпидемиологического контроля и оптимизации превентивных противотуберкулезных мероприятий среди перинатально ВИЧ экспонированных и больных ВИЧ-инфекцией детей.

Тем не менее, сохраняется эпидемиологический потенциал туберкулеза среди детей, оставшихся «свободными» от ВИЧ-инфекции (при нереализованной вертикальной трансмиссии вируса), но проживающих в семьях больных ВИЧ-инфекцией, т.к. существующая система наблюдения в нашей стране за этой когортой детского населения не предполагает их диспансеризацию после исключения диагноза ВИЧ-инфекции и ограничена лишь первыми 18 месяцами жизни ребенка.

Сомнения в достаточности медицинских мероприятий предопределили проведение анализа социально-эпидемиологических условий жизни, отклонений в состоянии здоровья, а также распространенности факторов

риска туберкулеза среди детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями и избежавших передачи вируса. Обследовано 87 детей с нереализованной трансмиссией ВИЧ (основная группа) и 90 детей, рожденных свободными от ВИЧ-инфекции матерями (группа сравнения).

В ходе анализа установлено, что социальная среда детей основной группы характеризуется широким распространением негативных признаков, усугубленных низкой приверженностью медицинскому наблюдению детей в педиатрической сети (таблица 1). В ходе анализа выявлена взаимосвязь параметра «дефекты наблюдения детей на педиатрическом участке» с социальной девиацией (коэф. V Крамера 0,41; $p < 0,0001$), малобюджетностью (0,34; $p = 0,001$) семьи и неполным ее составом (0,41; $p < 0,0001$).

Таблица 1

Сравнение частот встречаемости ($P_{абс}/\%$) социальных признаков у детей экспонированных (основная группа) и не экспонированных (группа сравнения) ВИЧ перинатально

Признак	Основная группа, n=87	Группа сравнения, n=90	χ^2 ; p	ОР [ДИ _{0,95}]
Социальная девиация семьи	28/32,2	6/6,7	16,9; 0,0001	4,8 [2,1–11,1]
Малобюджетная семья	58/66,7	22/24,4	31,8; <0,0001	2,7 [1,8–4,0]
Неполная семья	29/33,3	10/11,1	12,7; 0,0004	3,0 [1,5–5,8]
Дефекты наблюдения ребенка на педиатрическом участке	20/23,0	9/10,0	4,54; 0,0331	2,3 [1,1–4,8]

Примечания: Полужирный шрифт - статистическая значимость межгрупповых различий по критерию χ^2 , при $P_{абс} < 10$ – с поправкой Йейтса

Сравнительный анализ частоты встречаемости заболеваний и патологических состояний, выявленных в периоде новорожденности и в первые 18 месяцев жизни детей анализируемых групп, выявил их большую распространенность среди детей, перинатально экспонированных ВИЧ (рисунок 4).

Отклонения в состоянии здоровья в периоде новорожденности зарегистрированы у 87,4% детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией женщинами, и у 31,1% детей, не экспонированных ВИЧ (ОР=2,8 [2,0–3,9]; χ^2 57,75, $p < 0,0001$).

В первые полтора года жизни дети основной группы проявляли более высокую восприимчивость к различным инфекциям вирусной и бактериальной природы. Данный факт может быть объяснен комплексным воздействием различных факторов (отсутствие грудного вскармливания, более низкие показатели пассивного иммунитета в случае продвинутой стадии ВИЧ-инфекции у матери, высокий уровень инфекционной заболеваемости взрослых больных ВИЧ-инфекцией членов семьи этой когорты детей и т.д.).

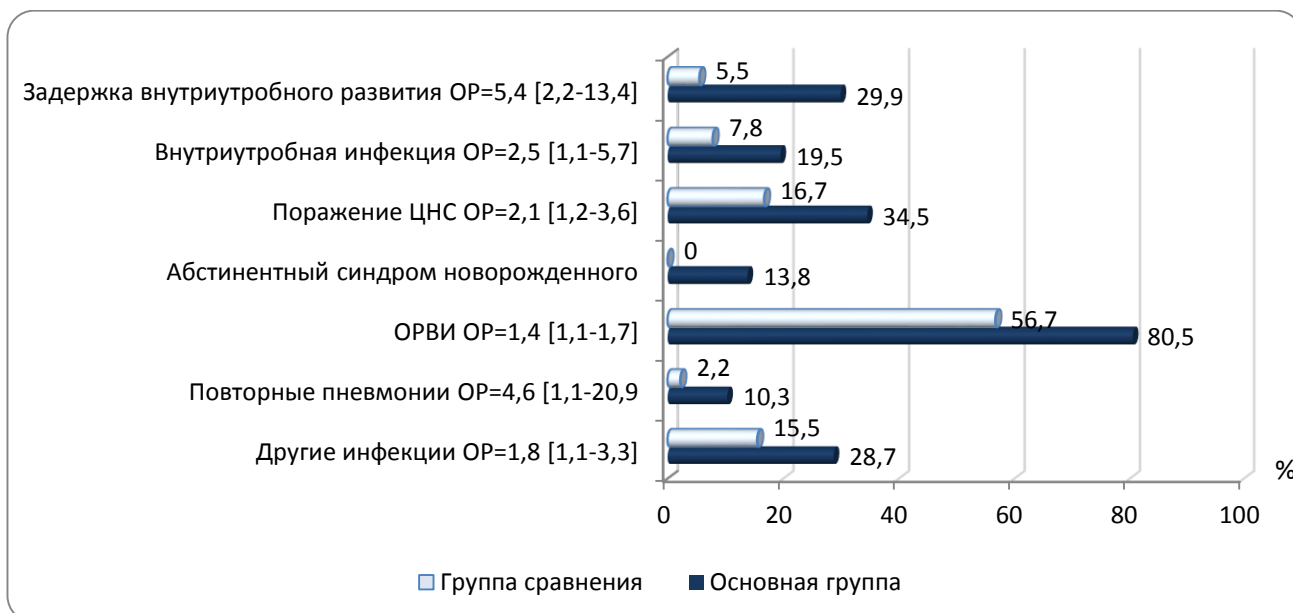


Рисунок 4. Частота встречаемости патологических состояний и заболеваний, статистически значимо различающихся у перинатально экспонированных (основная группа) и не экспонированных (группа сравнения) ВИЧ детей, %

Эта же тенденция наблюдалась при анализе распространенности факторов риска туберкулеза. Следует отметить, что у детей основной группы риски туберкулеза выявлялись у каждого третьего ребенка (31,0%) и более чем в пять раз чаще (OR=5,5 [2,2–13,7]; $p < 0,0001$), чем у детей группы сравнения. Эти данные основаны на учете общепризнанных во фтизиатрии факторов риска туберкулеза: отсутствие вакцинации БЦЖ, бытовой контакт с больным/ми активной формой туберкулеза, диагностированная в раннем возрасте ребенка латентная туберкулезная инфекция (таблица 2).

Статистически значимые межгрупповые различия при парных сравнениях выявлены у всех взятых в разработку признаков и по всем позициям имел место однонаправленный эффект (большая распространенность признака среди экспонированных ВИЧ детей).

Выявленное в 13 случаях (14,9%) отсутствие вакцинации БЦЖ-М у рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями детей в большинстве случаев было обусловлено медицинскими отводами (10 детей, 76,9%), в трех случаях немедицинских отводов – оформлен отказ родителей от всех прививок. В сопоставляемой группе не иммунизированы против туберкулеза трое детей (3,3%): в одном случае оформлен медицинский отвод (33,3%), в двух случаях – отказ родителей.

Таблица 2

Сравнение частот встречаемости факторов риска туберкулеза ($P_{abc}/\%$) у детей экспонированных (основная группа) и не экспонированных ВИЧ перинатально (группа сравнения)

Признак	Основная группа, n=87	Группа сравнения, n=90	χ^2 ; p	ОР [ДИ _{0,95}]
Отсутствие противотуберкулезной вакцинации	13/14,9	3/3,3	–; 0,008	4,5 [1,3–15,2]
Бытовой контакт с больным туберкулезом	11/12,6	2/2,2	–; 0,009	5,7 [1,3–24,9]
Латентная туберкулезная инфекция	7/8,0	0/0	5,57; 0,018	–
Наличие одного и более признаков	27/31,0	5/5,5	17,7; 0,0001	5,5 [2,2–13,7]

Примечания: Полужирный шрифт - статистическая значимость межгрупповых различий; «–» – ОР не рассчитан в связи с «нулевой» встречаемостью признака в группе

Риск контакта с больным активным туберкулезом у детей раннего возраста, проживающих в семьях больных ВИЧ-инфекцией в 5,7 раза превышал таковой у детей из ВИЧ-негативных семей. Более половины контактирующих детей основной группы наблюдения находились в условиях бациллярного окружения (шесть детей, 54,5%), в условиях тесного семейного контакта – семь детей (63,6%). В группе сравнения контакт с активным больным туберкулезом установлен у двух детей: один ребенок находился в постоянном семейном контакте с бактериовыделителем, у другого установлен периодический контакт с больным, не выделяющим МБТ во внешнюю среду.

Факт инфицирования МБТ, априорно представляющий максимальную опасность развития болезни за счет анатомо-физиологических особенностей детей раннего возраста, установлен только у детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями.

В этой же группе наблюдения дети с установленными рисками туберкулеза чаще проживали в малобюджетных семьях (85,2%; ОР=1,5 [1,1–1,9]; $p=0,015$), чаще отмечались дефекты их медицинского наблюдения (37,0%; ОР=2,2 [1,1–4,7]; $p=0,037$), выявлена поздняя постановка либо отсутствие наблюдения матери во время беременности (59,3%; ОР=2,7 [1,5–4,8]; $p=0,001$).

Определена и большая распространенность инфекционных заболеваний в период наблюдения перинатально ВИЧ экспонированных детей с установленными рисками туберкулеза. Высокая восприимчивость к инфекциям нижних отделов респираторного тракта (особенно при повторных пневмониях), вероятно, облегчает адгезию микобактерий туберкулеза, способствует формированию более выраженных патоморфологических изменений в месте внедрения инфекта и, соответственно, существенно увеличивает риск развития болезни в будущем.

Повторные пневмонии, зарегистрированные у каждого пятого уязвимого по туберкулезу ребенка (22,2%; ОР=4,4 [1,2–16,5]; $p=0,023$), могут играть триггерную роль в формировании несостоятельности противотуберкулезного иммунитета и в значительной степени влиять на течение инфекционного процесса, особенно принимая во внимание тот факт, что 83,3% детей с повторными пневмониями не были привиты вакциной БЦЖ-М в течение первых полутора лет жизни.

Таким образом, проведенный эпидемиологический анализ позволил сделать вывод о том, что дети, рожденные больными ВИЧ-инфекцией матерями и избежавшие передачи вируса, являются медико-социальной группой риска туберкулеза и нуждаются в расширенном, пролонгированном диспансерном наблюдении в общей лечебной сети, в том числе, направленном на интенсификацию профилактических противотуберкулезных мероприятий.

Проведенное исследование выявило и большую встречаемость факторов риска туберкулеза в когорте больных ВИЧ-инфекцией детей. Ретроспективная оценка распространенности факторов риска туберкулеза и медико-социальных предикторов была проведена в группе больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом детей (группа ВИЧИ/ТБ, $n=65$) и в сопоставимой группе больных моноинфекцией детей (группа ТБ, $n=65$) (таблица 3).

Таблица 3

Сравнение частоты встречаемости факторов риска туберкулеза у детей при моноинфекции туберкулеза (группа ТБ) и коинфекции ВИЧ (группа ВИЧИ/ТБ)

Признак	Группа ВИЧИ/ТБ, $n=65$	Группа ТБ, $n=65$	χ^2 ; p	ОШ [ДИ _{0,95}]
Бытовой контакт с больным туберкулезом	49/75,4	38/58,5	4,20; 0,040	2,2 [1,03–4,6]
Отсутствие противотуберкулезной вакцинации	18/27,7	3/4,6	–; 0,001	7,9 [2,2–28,5]
Дефекты ФЛГ обследования взрослого окружения детей	52/80,0	31/47,7	14,70; 0,0001	4,4 [2,0–9,6]
Дефекты наблюдения ребенка на педиатрическом участке	48/73,8	34/52,3	6,47; 0,011	2,6 [1,2–5,4]
Социальная девиация семьи	41/63,1	20/30,8	13,62; 0,0002	3,8 [1,8–8,0]

Примечание: полужирный шрифт – статистическая значимость межгрупповых различий

Установлено, что риск развития туберкулезного процесса у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией был тесно связан с наличием контакта с больным(ми) активным туберкулезом, выявляемого у 75,4% детей. Следует отметить, что у каждого четвертого больного ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ребенка источник микобактериальной инфекции остался неизвестным медицинским работникам. На фоне крайне высокой распространенности в этой группе дефектов полноты и кратности профилактических ФЛГ осмотров взрослого окружения детей (80,0%), данный факт свидетельствует как о высокой вероятности значимо большего резервуара туберкулезной инфекции в окружении больных ВИЧ-инфекцией детей, так и о недостаточной эффективности мер эпидемиологического контроля по отношению к данному заболеванию в рассматриваемой когорте детского населения.

Высокая распространенность и статистическое отличие частоты встречаемости позволили отнести дефекты флюорографического (ФЛГ) обследования взрослого окружения ребенка к факторам риска туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией. Преодоление дефектов лучевого скрининга окружения детей в общей лечебной сети может в значительной степени способствовать повышению качества оказания противотуберкулезной помощи детскому населению.

К значимому риску туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей отнесено также отсутствие противотуберкулезной вакцинации, выявленное практически у каждого пятого ребенка с коморбидной патологией (27,7%) и лишь у каждого двадцатого больного монотуберкулезом (4,6%). Если учесть, что в группе больных моноинфекцией были вакцинированы 95,4% детей, что совпадает с популяционными показателями охвата вакцинацией на территории изучаемого региона, то становится очевидным, что противотуберкулезная иммунизация детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями, является мощным сдерживающим фактором эпидемического распространения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза у детей.

Среди социально ассоциированных признаков статистическая значимость при развитии туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей подтверждена у двух доминантно встречающихся признаков: социальная девиация семьи и дефекты наблюдения их в общей лечебной сети. В этой связи следует отметить, что высокая частота встречаемости в обеих группах детей признаков, свидетельствующих о преимущественном развитии туберкулеза у детей в социально девиантных семьях (63,1% в группе ВИЧИ/ТБ и 30,8% в группе ТБ) является не только весьма характерным для рассматриваемого заболевания, но и относится к выраженному социальному предиктору туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией. Выявленные в 73,8% случаев дефекты медицинского наблюдения больных ВИЧ-инфекцией детей в учреждениях педиатрической сети способствовало не только развитию туберкулеза у этих детей, но и высокому риску неблагоприятного его течения в дальнейшем.

В ходе исследования не удалось выделить клинических иммунопатологических предикторов туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей, что объясняется выраженным и ведущим влиянием ВИЧ-инфекции на состояние здоровья ребенка. Клинические признаки иммунопатологии, предшествующие манифестации туберкулеза, маскируются многочисленными проявлениями, ассоциированными с ВИЧ-инфекцией.

Тем не менее, впервые проведенная комплексная синдромальная оценка иммунопатологических заболеваний, выявленных до установления диагноза моноинфекции туберкулеза у детей, подтвердила предикторную значимость инфекционного синдрома иммунопатологии (ОШ=3,7 [1,6–9,3]; $p=0,001$) и отдельных его структурных признаков. Значимые различия между группами здоровых ($n=72$) и больных монотуберкулезом детей ($n=55$) обнаружены при анализе респираторных проявлений инфекционного синдрома в виде рецидивирующего бронхита (ОШ=6,8 [2,5–18,4]; $p=0,0001$) и повторных пневмоний (ОШ=17,8 [2,2–142,3]; $p=0,0004$). Предшествующие рекуррентные неспецифические инфекции нижних отделов респираторного тракта снижают резистентность дистальных отделов легких, и, в значительной мере облегчая адгезию и размножение микобактерий, служат фактором риска реализации туберкулезного процесса в детском возрасте.

Оценивая факторы риска туберкулеза необходимо учитывать и риски разных вариантов течения инфекционного процесса у детей, по ряду позиций отличающиеся от течения болезни у взрослых. Наиболее выраженные различия заключаются в возможности регрессии патоморфологических изменений и формирования остаточных изменений у детей даже на фоне естественного течения болезни. Клинические формы, отвечающие этому благоприятному варианту динамики заболевания, регистрируется в большинстве случаев при моноинфекции туберкулеза (80–90%) (Аксенова В.А., 2007, 2014; Долгих В.В., 2013; Зоркальцева Е.Ю., 2006). При другом, противоположном типе течения болезни, характеризующимся отсутствием способности к спонтанной регрессии, существенно повышается эпидемическая опасность детей и ухудшается витальный прогноз. Для этого типа характерны остро прогрессирующие, диссеминированные, деструктивные, осложненные и хронические туберкулезные процессы.

Учитывая отсутствие формализованного определения рассмотренных вариантов клинического течения туберкулеза во фтизиатрии, нами, на основании разработанных критериев, предложено первый, благоприятный вариант обозначить как «регрессирующий», а второй, неблагоприятный тип течения – как «прогрессирующий».

С целью изучения распространенности выделенных типов течения туберкулеза при моноинфекции и коинфекции ВИЧ проведено когортное исследование, включающее 65 детей больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и 65 детей с моноинфекцией туберкулеза.

Сравнительный анализ распространенности выделенных типов туберкулеза у детей выявил высокозначимую превалирующую частоту встречаемости прогрессивного типа течения туберкулеза у детей, коинфицированных ВИЧ – 56,9% [43,4–70,5] по сравнению с детьми с моноинфекцией – 10,8% [1,7–19,8] (χ^2 , $p < 0,0001$). Риск реализации такого варианта течения туберкулезного процесса у детей на фоне ВИЧ-инфекции в 5,3 раза превышал таковой у детей с монотуберкулезом (ОР= 5,3 [2,5–11,0]). При коморбидной патологии этот неблагоприятный вариант болезни значительно чаще реализуется за счет полиорганной локализации специфического процесса (64,9%, ОР=4,5 [1,1–28,3]), при моноинфекции туберкулеза – при развитии осложнений основного процесса (71,4%, ОР=2,6 [1,3–5,4]).

Для обеспечения статистической надежности полученных результатов проведен анализ факторов риска прогрессивного течения болезни среди детей единой субпопуляции – больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом. При парных сравнениях выявлено 11 статистически значимо различающихся при разных вариантах течения параметров, в дальнейшем взятых за основу логистической регрессии для выявления прогностически ценных предикторов.

По результатам данного раздела исследования выделены независимые, прогностически ценные предикторы прогрессивного течения туберкулеза у коинфицированных ВИЧ детей (таблица 4) и построена математическая модель определения рисков данного события.

Уравнение модели: $p = 1 / (1 + e^{-z})$,

где: $e = 2,71828$; $z = 23,962 * x_1 + 20,404 * x_2 + 2,762 * x_3 + 2,62 * x_4 + 1,859 * x_5 + 1,693 * x_6 - 26,67$;
 $x_{1,2,...,n}$ – есть признак в формулу вводится 1, нет – 0.

Представленная модель позволяет с точностью 92% определить вероятность наступления события у больных ВИЧ-инфекцией детей (чувствительность модели – 91,9%, специфичность – 89,3%).

Таблица 4

Предикторы прогрессивного течения туберкулеза у детей, больных перинатальной ВИЧ-инфекцией (Р%, ОР)

Фактор риска	Р, %	ОР [ДИ _{0,95}]
Дефекты медицинского наблюдения детей в общей лечебной сети	91,9	1,8 [1,2–2,7]
Отсутствие противотуберкулезной вакцинации	40,5	3,8 [1,2–11,8]
Фатальное течение туберкулеза у источника инфекции	37,1	5,3 [1,1–36,1]
Возраст до трех лет жизни	78,4	2,7 [1,5–5,0]
Отсутствие или низкая приверженность терапии ЛТИ	81,1	2,3 [1,3–3,8]
Выраженный и тяжелый иммунодефицит (3 или 4 ИК)	54,0	3,0 [1,3–7,1]

На основании полученной модели созданы программы-алгоритмы определения степени риска прогрессивного варианта болезни для неоснащенного (рисунок 4) и оборудованного компьютером рабочего места врача (программа Excel, Microsoft) (рисунок 5).

АЛГОРИТМ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТЕПЕНИ РИСКА ПРОГРЕДИЕНТНОГО ТЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ДЕТЕЙ

Предикторы прогрессивного течения туберкулеза:

- А** – дефекты наблюдения ребенка в общей лечебной сети,
- Б** – отсутствие противотуберкулезной вакцинации,
- В** – фатальное течение туберкулеза у источника инфекции,
- Г** – возраст ребенка до трех лет,
- Д** – отсутствие или низкая приверженность терапии ЛТИ,
- Е** – выраженный или тяжелый иммунодефицит (3 или 4 ИК)

Количество выявленных предикторов	Риск прогрессивного течения туберкулеза		
	высокий	минимальный	нет
Один	–	–	Любой предиктор
Два	АБ или АВ или АГ	АД или АЕ	Все другие комбинации
Три	Все комбинации с А	БВГ	Все другие комбинации
Четыре	Все кроме ВГДЕ	ВГДЕ	–
Пять	Все комбинации	–	–

Рисунок 4. Алгоритм определения степени риска прогрессивного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей при не оснащенном компьютером рабочем месте врача

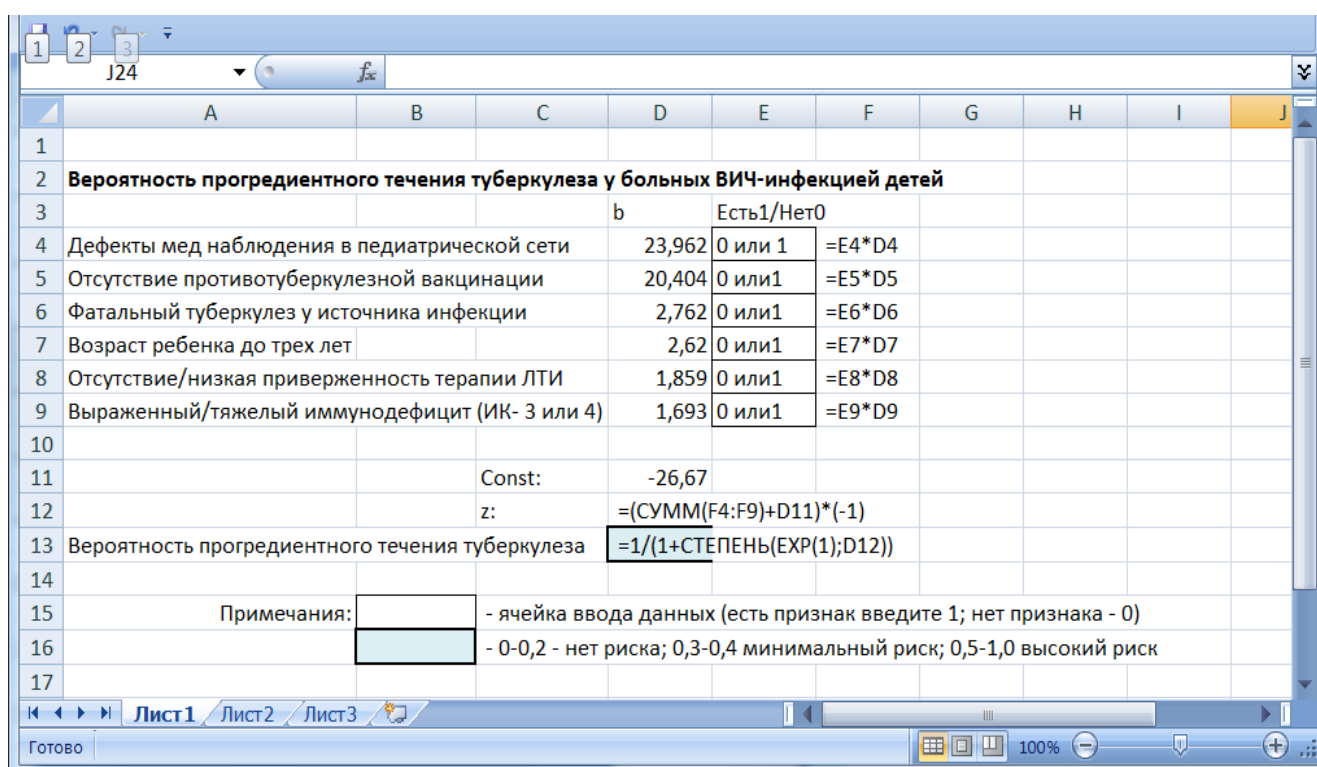


Рисунок 5. Программа ввода данных (Microsoft, Excel) и интерпретация результатов анализа вероятности прогрессивного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей

Негативное влияние выявленных предикторов прогрессивного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей носит управляемый характер и в значительной мере может быть минимизировано при усилении мер эпидемиологического контроля над детьми и взрослыми членами их семей в общей лечебной и фтизиатрической службах.

Одним из важнейших механизмов противодействия распространению туберкулеза и его прогрессивного течения среди экспонированных ВИЧ и больных ВИЧ-инфекцией детей является противотуберкулезная вакцинация. Эффективность иммунопрофилактики достигается широким охватом вакцинацией данной когорты детского населения, достаточным качеством и безопасностью применяемой методики вакцинации.

В ходе настоящего исследования получен уникальный опыт ранней щадящей иммунопрофилактики туберкулеза у рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями детей. В Иркутской области, в отличие от других регионов Российской Федерации, противотуберкулезная иммунизация данной когорты населения проводится вакцинным препаратом с уменьшенной дозой МБТ (вакцина БЦЖ-М) на основе традиционных сроков и общепринятых клинических показаний к вакцинации независимо от факта проведения полной схемы перинатальной профилактики ВИЧ. На других территориях РФ отсутствие или неполная схема химиопрофилактики передачи ВИЧ от матери ребенку исключает новорожденного из вакцинального списка.

Общероссийская стратегия иммунопрофилактики менялась от ее полного запрета до снятия диагноза ВИЧ-инфекции у ребенка (Приказ МЗ РФ от 21.03.2003 г. № 109) до включения в вакцинальный список только детей, получивших полную трехэтапную профилактику передачи ВИЧ (Приказ МЗ и СР РФ от 31.01.2011 г. № 51/н). Представленная выше стратегия иммунопрофилактики туберкулеза в Иркутской области остается неизменной с 2004 г., что позволило обобщить полученные в настоящей работе материалы.

В ходе исследования проведен анализ охвата противотуберкулезной вакцинацией рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями детей с момента введения данной методики вакцинации за период с 2004 года по 2013 год (n=3796). Среднемноголетний охват вакцинации перинатально ВИЧ экспонированных детей на изучаемых территориях составил 89,4% [88,4–90,4], аналогичный показатель по области в общей популяции детей за этот же период – 98,5% [97,7–99,8]. Данный факт свидетельствует о широком вовлечении изучаемой когорты детского населения в активную противотуберкулезную иммунизацию. Значимо меньшая, по сравнению с совокупным детским населением, частота вакцинации объясняется более широким распространением клинических противопоказаний у детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями.

При оценке качества щадящей методики вакцинации (введение вакцинного препарата БЦЖ-М) проведен сравнительный анализ частоты и выраженности постпрививочных реакций у детей с нереализованной трансмиссией ВИЧ (n=215) и детей, не экспонированных ВИЧ перинатально, которым была введена стандартная доза вакцины БЦЖ (n=159).

По результатам анализа не выявлено различий в частоте встречаемости и выраженности местных прививочных реакций в виде сформированных рубцов на месте введения вакцины у детей, привитых с использованием препарата БЦЖ-М и иммунизированных препаратом БЦЖ. Установлено, что у детей с нереализованной перинатальной трансмиссией ВИЧ в 2,6 раза реже встречаются индуцированные вакцинацией туберкулиновые пробы (таблица 5). При этом выраженность кожных туберкулиновых реакций при использовании препарата БЦЖ-М сопоставима с величиной папул при ответе на введение препарата БЦЖ.

Эти данные позволили сделать вывод о сопоставимости постпрививочных реакций при использовании методики ранней щадящей иммунизации у детей с нереализованной перинатальной трансмиссией ВИЧ по сравнению с общепринятой тактикой вакцинопрофилактики туберкулеза.

Таблица 5

Сопоставление частоты встречаемости ($P_{abc}/P\%$ [ДИ_{0,95}]) постпрививочных реакций у детей, экспонированных (ЭВИЧ) и не экспонированных ВИЧ (НЭВИЧ) перинатально

Постпрививочная реакция	Группа ЭВИЧ, n=215	Группа НЭВИЧ, n=159	χ^2 p	ОШ [ДИ _{0,95}]
Сформирован рубец на месте введения вакцины	185/86,0 [81,0–91,1]	146/91,8 [86,9–96,7]	3,0 0,083	1,8 [0,9–3,6]
БЦЖ-индуцированная туберкулиновая чувствительность	125/58,1 [51,1–65,2]	124/78,0 [70,9–85,0]	16,18 0,0001	2,6 [1,6–4,1]

Примечание: полужирный шрифт – статистическая значимость межгрупповых различий по критерию χ^2

Аналогичная оценка проведена и среди подвергнутых иммунизации препаратом БЦЖ-М больных ВИЧ-инфекцией детей с моноинфекцией (n=62) и коинфекцией туберкулеза (n=47). Сравнительный анализ подтвердил равномерную широкую распространенность развития сформированных рубцов на введение вакцины БЦЖ-М у подавляющего большинства детей изучаемых выборок: 90,3% – в группе детей с моноинфекцией ВИЧ; 78,7% – в группе детей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (p=0,155). Обнаружена низкая значимость кожных туберкулиновых тестов для оценки качества проведенной противотуберкулезной вакцинации у

больных ВИЧ-инфекцией детей, непосредственно связанная с иммуноотропностью вируса и угнетением на этом фоне реакций гиперчувствительности замедленного типа, выявляемых с помощью туберкулинового теста. Частота встречаемости обусловленной введением вакцины туберкулиновой чувствительности у детей изучаемой выборки была равномерной и составила у детей с моноинфекцией ВИЧ 21,8%, у детей с коинфекцией туберкулеза – 21,6% ($p=0,814$).

На основании выше изложенного сделано заключение, что при оценке качества проведенной противотуберкулезной иммунизации у больных перинатальной ВИЧ-инфекцией детей целесообразно ориентироваться на размер постпрививочного рубца, принимая во внимание высокую вероятность отрицательного ответа на введение туберкулина при пробе Манту в этой категории детей.

С целью изучения безопасности региональной стратегии вакцинопрофилактики туберкулеза у детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией женщинами, проведено ретроспективное исследование всех случаев зарегистрированных осложнений первичной противотуберкулезной вакцинации (ОППВ) на территории изучаемого региона с 2005 года по 2014 год ($n=110$).

Для объективной оценки и унификации мониторинга этого важного эпидемиологического явления нами предложена усовершенствованная методика расчета интенсивного показателя осложнений первичной противотуберкулезной вакцинации, названного показателем инцидентности ОППВ: число вакцинированных в анализируемом году детей с ОППВ в пересчете на 100 тыс. привитых детей в этом же году на определенной территории. Для проверки предложенного метода статистической оценки проведен сопоставительный анализ многолетней динамики показателей ОППВ при разных методиках расчета: предлагаемый вариант условно обозначен «новая методика», расчет количества ОППВ на 100 000 совокупного детского населения – «первая контрольная методика» и расчет количества ОППВ на 100 000 привитых детей – «вторая контрольная методика». Динамика показателей ОППВ при разных методиках расчета представлена на рисунке 6 и в таблице 6.

Многолетняя динамика инцидентности ОППВ (2005–2013гг.) на территории изучаемого региона имеет отчетливый нисходящий тренд, демонстрирующий выраженный отрицательный темп прироста показателя, сопоставимый при всех анализируемых способах обработки данных.

Вместе с этим, выявлен значительный разброс уровня показателей осложнений при учете числа вакцинированных детей (новая и вторая контрольная методики расчета) и совокупного детского населения (первая контрольная методика), что подтверждается более чем десятикратным, статистически значимым, снижением медианного значения инцидентности ОППВ при расчете на все детское население области.

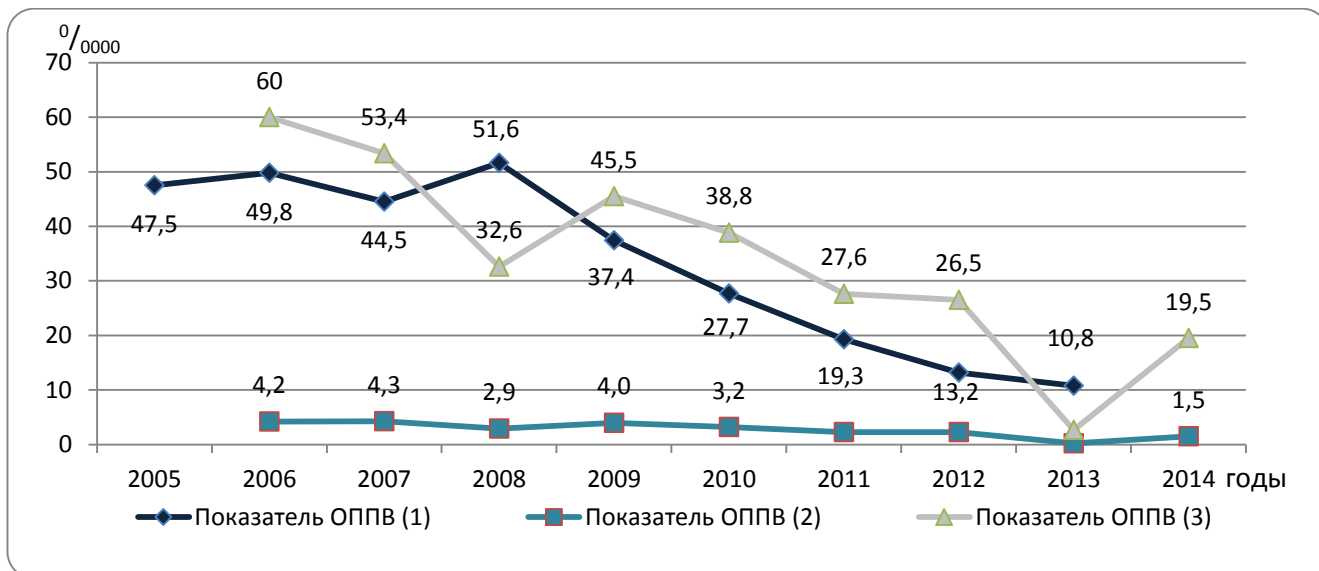


Рисунок 6. Значения показателей ОППВ при разных методиках расчета в многолетней динамике на территории Иркутской области: (1) – новая методика; (2) – первая контрольная методика; (3) – вторая контрольная методика, $^{0}/_{0000}$

Таблица 6

Многолетняя динамика инцидентности осложнений противотуберкулезной вакцинации в Иркутской области за анализируемый период

Методика расчета показателя	Инцидентность ОППВ, Ме [ДИ _{0,95}]	Уравнение регрессии / R ²	Темп прироста, %
Новая	37,4 [13,2–49,8]	-5,52x+61,11 / 0,87	-17,9
Первая контрольная	2,9 [1,5–4,2]	-0,43x+5,37 / 0,76	-15,9
Вторая контрольная	32,6 [19,5–53,4]	-5,74x+68,49 / 0,79	-17,5

Примечание: полужирный шрифт – статистическая значимость различий Ме инцидентности ОППВ между первой контрольной и остальными методиками

Следовательно, данный подход не может быть использован в сравнительных эпидемиологических исследованиях. Значения показателей при новой и второй контрольной методиках расчета имеют сопоставимый количественный уровень, но предложенный нами метод статистического учета демонстрирует более корректное формирование показателя, проявляющееся самым высоким уровнем коэффициента аппроксимации трендовой модели ($R^2=0,87$) по сравнению с аналогичным коэффициентом при второй контрольной методике расчета ($R^2=0,79$).

Еще одним преимуществом предлагаемой методики оценки ОППВ служит более стабильное состояние этого показателя в его многолетней динамике, что не характерно для существующего ныне метода. Так, максимальный абсолютный прирост инцидентности (по модулю) по предложенной методике составил 31,6% (2011–2012гг.), а с использованием сравниваемого метода – 89,8% (2012–2013гг.).

Выявленные расхождения объясняются тем, что предложенная оценка исключает субъективные и объективные причины деформации показателя (длительность диагностического этапа, несвоевременность предоставляемой информации и т.д.), выявляя при заданных параметрах истинный уровень распространенности ОППВ и облегчая эпидемиологическую оценку данного явления. Предложенная нами методика статистического учета осложнений первичной противотуберкулезной вакцинации позволяет нивелировать погрешности используемых в настоящее время способов расчета показателя инцидентности и может применяться в системе эпидемиологического надзора. Использование методологии рассмотренного расчета возможно при формировании сходных показателей и в других областях эпидемиологического мониторинга.

Анализ структуры развивающихся осложнений показал большую безопасность применения вакцины БЦЖ-М, используемую для щадящей иммунопрофилактики туберкулеза (в том числе и у детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями). Применение вакцинного препарата для щадящей иммунизации по сравнению со стандартным препаратом результативалось в преимущественном развитии локальных, ограниченных осложнений (90,5%; ОШ=7,4 [1,6–33,7]) и, соответственно, многократном снижении вероятности развития костно-суставных локализаций БЦЖ-инфекции, имеющих риск инвалидизации ребенка в будущем (9,5%; ОШ=6,5 [1,4–29,4]; $p=0,003$).

За весь период наблюдения практически всеми врачами выявлено лишь два случая, расцененных как локальное осложнение вакцинации БЦЖ-М у больных ВИЧ-инфекцией детей. Тем не менее, проведенный в ходе настоящего исследования углубленный анализ медицинской информации по каждому из указанных случаев позволил отнести их к неадекватному течению вакцинного процесса на фоне воспалительного синдрома восстановления иммунной системы (негативного эффекта АРВТ в виде парадоксальной воспалительной реакции). Следовательно, выявлен высокий уровень безопасности апробированной стратегии вакцинопрофилактики туберкулеза у детей, больных перинатальной ВИЧ-инфекцией.

Таким образом, на основе усиления эпидемиологического контроля и оптимизации профилактических мероприятий удалось достичь эффективного уровня противодействия эпидемическому распространению туберкулеза среди больных ВИЧ-инфекцией детей на территории высокого риска обеих инфекций. Широкое распространение медико-социальных факторов риска туберкулеза диктует необходимость совершенствования тактики оказания медицинской помощи перинатально ВИЧ экспонированным и больным ВИЧ-инфекцией детям в общей лечебной и фтизиатрической службах. Ранняя щадящая противотуберкулезная вакцинация по клиническим показаниям без дополнительных ограничений обеспечивает высокий уровень охвата контингента, приемлемое качество и безопасность.

ВЫВОДЫ

1. Эпидемический процесс ВИЧ-ассоциированного туберкулеза среди совокупного населения Иркутской области за многолетний период наблюдения (2000–2014 гг.) имеет восходящий тренд, демонстрируя с 2005г. значимое превышение общероссийского показателя заболеваемости в 3,3 раза и положительный темп прироста смертности ($T_{пр}=34,2\%$) в отличие от отрицательного показателя в РФ.
2. Эпидемический процесс ВИЧ-ассоциированного туберкулеза среди детского населения Иркутской области характеризуется следующими периодами: интенсивного роста заболеваемости в 2000–2005 гг. ($T_{пр}=45,1\%$), роста с замедлением темпа прогрессии в 2005–2010 гг. ($T_{пр}=29,5\%$) с последующим спадом заболеваемости в 2010–2014 гг. ($T_{пр}=-18,0\%$) на фоне возрастающих трендов заболеваемости туберкулезом и пораженности ВИЧ-инфекцией в аналогичной возрастной группе населения.
3. Дети с нереализованной перинатальной трансмиссией ВИЧ имеют неблагоприятный социальный фон по сравнению с детьми, рожденными свободными от ВИЧ-инфекции матерями: в 4,8 раза чаще проживают в семьях с алкогольной либо наркотической зависимостью взрослых ее членов, в 3,0 раза – в неполных семьях, в 2,7 раза – в малобюджетных семьях. Негативные признаки социальной среды имеют тесное сопряжение с низкой приверженностью медицинскому наблюдению детей в общей лечебной сети, выявляемой у каждого четвертого экспонированного ВИЧ ребенка.
4. Среди ВИЧ экспонированных детей (по сравнению с детьми, рожденными матерями с негативным ВИЧ статусом) в периоде новорожденности чаще встречаются: задержка внутриутробного развития – в 5,4 раза, нарушения постнатальной адаптации – в 4,8 раза, внутриутробная инфекция – в 2,5 раза, поражение ЦНС – в 2,1 раза; у каждого восьмого ребенка регистрируется абстинентный синдром новорожденного. На протяжении первых 18 месяцев жизни среди экспонированных ВИЧ детей в 4,6 раза чаще выявляются повторные пневмонии и в 1,4 раза чаще – острые респираторные инфекции.
5. В течение первых 18 месяцев жизни детей, избежавших перинатальной передачи ВИЧ, у 31,0% детей регистрируются факторы риска туберкулеза и выявляются в 5,5 раза чаще по сравнению с не экспонированными ВИЧ детьми: бытовой контакт с больным активным туберкулезом (12,6%; $OR=5,7$), отсутствие противотуберкулезной вакцинации (14,9%; $OR=4,5$) и латентная туберкулезная инфекция (8,0%), не выявленная ни у одного ребенка из семей свободных от ВИЧ-инфекции женщин.
6. Факторами риска туберкулеза при перинатальном инфицировании ВИЧ являются выявленные дефекты лучевого обследования взрослого окружения детей (80,%; $ОШ=4,4$), дефекты наблюдения детей в общей лечебной сети (73,8%; $ОШ=2,6$) и социально девиантное поведение взрослых

членов семьи, обусловленное алкогольной и/или наркотической зависимостью (63,1%; ОШ=3,8). По сравнению с больными монотуберкулезом детьми большее распространение имеют и ранее известные факторы риска: бытовой контакт с больным активным туберкулезом (75,4%; ОШ=2,2), отсутствие противотуберкулезной вакцинации (27,7%; ОШ=7,9).

7. Течение туберкулеза в детском возрасте имеет два противоположных типа: регрессирующий и прогрессирующий. Прогрессирующее течение болезни при перинатальном инфицировании ВИЧ встречается в 5,3 раза чаще по сравнению с моноинфекцией туберкулеза и регистрируется более чем в половине случаев заболевания (56,9%). При коморбидной патологии этот неблагоприятный вариант болезни значительно чаще реализуется за счет полиорганной локализации специфического процесса (64,9%; ОР=4,5), при моноинфекции туберкулеза – при развитии осложнений основного процесса (71,4%; ОР=2,6).
8. Математическая модель риска прогрессирующего течения туберкулеза позволяет с 92% точностью определить вероятность наступления данного события у больных ВИЧ-инфекцией детей. В качестве прогностически ценных предикторов моделью определены: дефекты медицинского наблюдения ребенка в общей лечебной сети, отсутствие противотуберкулезной вакцинации, фатальное течение туберкулеза у источника инфекции, возраст ребенка до трех лет жизни, отсутствие либо низкая приверженность терапии латентной туберкулезной инфекции, выраженный либо тяжелый дефицит Т-клеточного звена иммунитета.
9. При моноинфекции туберкулеза у детей предикторную значимость имеют клинические проявления инфекционного иммунопатологического синдрома (40%; ОШ=6,3) и его структурные элементы: повторные пневмонии (20,0%; ОШ=17,8) и рецидивирующий бронхит (38,3%; ОШ=6,8). Выделение иммунопатологических предикторов туберкулеза при коинфекции ВИЧ нецелесообразно за счет доминирующего влияния ВИЧ-инфекции.
10. Расчет показателя инцидентности осложнений противотуберкулезной вакцинации исходя из численности привитых в анализируемом году детей с выявленными осложнениями в пересчете на 100 тысяч привитых в этом же году детей обеспечивает более точную оценку данного эпидемиологического явления по сравнению с другими методиками его формирования.
11. Стратегия ранней щадящей противотуберкулезной вакцинации по клиническим показаниям без дополнительных ограничений, применяемая к рожденным больными ВИЧ-инфекцией матерями детям, максимально безопасна, обеспечивает высокий уровень охвата контингента и удовлетворительное качество иммунопрофилактики, сопоставимое со стандартной тактикой вакцинопрофилактики туберкулеза детского населения.

12. Оптимизация профилактических мероприятий способствует снижению заболеваемости туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией детей, сокращению доли больных коморбидной патологией среди пораженных ВИЧ-инфекцией детей в 2,8 раза, увеличению возраста детей при манифестации туберкулезного процесса в 3,7 раза, значимому преобладанию профилактического пути выявления заболевания и отсутствию регистрации смертности среди больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом детей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. На территориях высокого риска ВИЧ-инфекции и туберкулеза рекомендуется обеспечить:
 - проведение ранней щадящей противотуберкулезной вакцинации по клиническим показаниям детям, рожденным больными ВИЧ-инфекцией матерями, без ограничений, связанных с отсутствием либо неполной схемой перинатальной профилактики передачи ВИЧ;
 - выписку из родильного дома детей только после документального подтверждения эпидемического благополучия по туберкулезу по месту проживания;
 - организацию декретированных осмотров фтизиатром больных ВИЧ-инфекцией детей (один раз в шесть месяцев);
 - плановый мониторинг и экспертную оценку качества противотуберкулезных мероприятий, примененных к перинатально ВИЧ экспонированным и больным ВИЧ-инфекцией детям в общей педиатрической сети;
 - оказание методической помощи по вопросам оказания противотуберкулезной помощи врачам педиатрического и инфекционного профиля.
2. На территориях высокого риска туберкулеза и ВИЧ-инфекции в системе эпидемиологического надзора проводить мониторинг эпидемического процесса туберкулеза среди рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями детей, избежавших передачи вируса.
3. В системе общей педиатрической службы организовать диспансеризацию детей, избежавших перинатальной трансмиссии ВИЧ, на всем протяжении периода детства, с проведением декретированных осмотров фтизиатром и под строгим контролем кратности и полноты охвата флюорографического обследования взрослого окружения детей.
4. В учреждениях общей педиатрической сети усилить контроль приверженности медицинскому наблюдению перинатально ВИЧ экспонированных и больных ВИЧ-инфекцией детей из семей, взрослые члены которых демонстрируют алкогольную и/или наркотическую зависимость.
5. При подозрении на туберкулез либо при выявлении туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей проводить оценку степени риска прогрессивного варианта болезни для оптимизации диагностического поиска и коррекции лечебных мероприятий.
6. При наличии факторов риска туберкулеза и его прогрессивного течения у перинатально ВИЧ экспонированных и больных ВИЧ-инфекцией детей

обязательное декретированное использование компьютерно-томографических лучевых методов в алгоритме диагностического поиска (не реже одного раза в год).

7. В общей педиатрической сети проводить углубленное обследование на туберкулез детей, имеющих проявления инфекционного иммунопатологического синдрома, с обязательным осмотром фтизиатром детей при выявлении рецидивирующего течения бронхита или регистрации повторных эпизодов пневмонии.
8. В системе эпидемиологического мониторинга осложнений противотуберкулезной вакцинации использовать единый интенсивный показатель инцидентности данного явления исходя из численности вакцинированных в анализируемом году и имевших ОППВ детей в пересчете на 100 тысяч подвергнутого вакцинации в этом же году детского населения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Установление критериев интеграции эпидемических процессов туберкулеза и ВИЧ-инфекции на территориях высокого риска обеих инфекций.
2. Изучение особенностей эпидемического процесса туберкулеза среди перинатально ВИЧ экспонированных детей при организации его мониторинга.
3. Разработка мероприятий, способствующих повышению приверженности медицинскому наблюдению в общей лечебной сети детей, проживающих в семьях больных ВИЧ-инфекцией.
4. Выявление клинико-иммунологических предикторов туберкулеза у перинатально ВИЧ экспонированных детей на территориях с разной напряженностью эпидемических процессов туберкулеза и ВИЧ-инфекции.
5. Разработка эффективных схем лечения латентной туберкулезной инфекции у больных ВИЧ-инфекцией детей с повышенным риском прогрессивного течения туберкулеза.
6. Оптимизация лечебных мероприятий по отношению к больным туберкулезом детям в зависимости от риска прогрессирующего течения специфического процесса при моноинфекции и коинфекции ВИЧ.

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Шугаева, С.Н. Опыт диагностики, лечения и профилактики туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, В.Т. Киклевич // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – №1. – С. 117–118.
2. Петрова, А.Г. Клинико-иммунологические особенности туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / А.Г. Петрова, С.В. Смирнова, С.Н. Шугаева, Е.В. Москалева // Сибирский медицинский журнал (Томск). – 2008. – №3. – С.26–30.
3. Петрова, А.Г. Варианты прогрессирования перинатальной ВИЧ-инфекции и манифестация ВИЧ-ассоциированной патологии у детей / А.Г. Петрова, С.В. Смирнова, В.Т. Киклевич, Е.В. Москалева, С.Н. Шугаева и др. // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2009. – №4. – С. 98–100.
4. Петрова, А.Г. Проявления иммунной недостаточности у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / А.Г. Петрова, Е.В. Москалева, С.В. Смирнова, М.Г. Евсеева, С.Н. Шугаева [и др.] // Антибиотики и химиотерапия. – 2011. – №5–6. – С. 54–63.
5. Шугаева, С.Н. Предупреждение и раннее выявление туберкулеза у детей с потенциальным риском и реализованной ВИЧ-инфекцией в детской лечебной сети / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, Л.П. Пашкова, А.В. Журавлева [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – №8. – С. 82–84.
6. Петрова, А.Г. Состояние здоровья детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / А.Г. Петрова, М.Г. Евсеева, С.Н. Шугаева, В.Т. Киклевич [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – №8. – С. 87–89.
7. Шугаева, С.Н. Опыт ранней щадящей иммунизации вакциной БЦЖ-М детей с перинатальным контактом по ВИЧ / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова // Детские инфекции. – 2014. – №2. – С. 34–36.
8. Шугаева, С.Н. Клинические синдромы иммунной недостаточности у детей, больных перинатальной ВИЧ-инфекцией и туберкулезом / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, С.В. Смирнова, Е.В. Москалева // Пульмонология. – 2014. – №6. – С. 60–64.
9. Шугаева, С.Н. Вакцинопрофилактика туберкулеза у перинатально ВИЧ экспонированных детей / С.Н. Шугаева // Сибирский медицинский журнал. – 2014. – №6. – С. 19–23.
10. Шугаева, С.Н. Клиника и течение туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова // Туберкулез и болезни легких. – 2014. – №10. – С. 24–27.
11. Шугаева, С.Н. Факторы риска прогрессивного течения туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией: результаты когортного исследования / С.Н. Шугаева, Е.Д. Савилов, А.Г. Петрова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – № 2 (81). – С. 45–49.

12. Зоркальцева, Е.Ю. Имитационная модель эпидемического процесса туберкулеза среди детского населения Иркутской области / Е.Ю. Зоркальцева, В.И. Зоркальцев, С.Н. Шугаева // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №3. – С. 24–28.
13. Шугаева, С.Н. Социально-эпидемиологическая среда и состояние здоровья детей с нереализованной перинатальной трансмиссией ВИЧ / С.Н. Шугаева, Е.Д. Савилов, А.Г. Петрова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2015. – №3 (82). – С. 49–53.
14. Шугаева, С.Н. Состояние здоровья детей с нереализованной перинатальной ВИЧ-инфекцией, проживающих в социопатических семьях / С.Н. Шугаева, Е.Д. Савилов, А.Г. Петрова // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – №3. – С. 100–103.
15. Шугаева, С.Н. Факторы риска туберкулеза у детей с нереализованной перинатальной ВИЧ-инфекцией / С.Н. Шугаева, Е.Д. Савилов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – №1 (86). – С. 23–27.
16. Шугаева, С.Н. Факторы риска туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / С.Н. Шугаева, Е.Д. Савилов // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – №2. – С. 8–12.
17. Шугаева, С.Н. Осложнения противотуберкулезной вакцинации: модификация методики статистического учета / С.Н. Шугаева, Е.Д. Савилов, Т.П. Баландина, В.В. Бородина // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – Т.1. – №3 (109). – С. 51–54
18. Шугаева С.Н. Новая методика эпидемиологической оценки инцидентности осложнений противотуберкулезной вакцинации / С.Н. Шугаева, Е.Д. Савилов // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – №7. – С. 34–37.

Статьи в зарубежных рецензируемых журналах

19. Шугаева, С.Н. Клинико-иммунологические особенности и вакцинопрофилактика туберкулеза у детей, инфицированных ВИЧ перинатально / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, С.В. Смирнова // Вестник ассоциации пульмонологов Центральной Азии. – 2009. – №1–4. – С. 81–87.
20. Shugaeva, S.N. The Raging Spread of HIV Infection in the Children and Adolescents of the Irkutsk District of Siberia / S.N. Shugaeva, A.G. Petrova, I.V. Zaitsev // Int J of Health, Wellness & Society. – 2011. – Vol. 1, Issue 3. – P. 83-88.
21. Heysell, SK. Undertreated HIV and drug-resistant tuberculosis at a referral hospital in Irkutsk, Siberia / SK Heysell, OB Ogarkov, SN Zhdanova, EY Zorkaltseva, SN Shugaeva [et al.] // The Int J of Tuberculosis and Lung Disease. – 2016. – Vol. 20, №2. – P. 187–192.

Монографии

22. Шугаева, С.Н. ВИЧ-инфекция и туберкулез у детей. Клинические и иммунологические аспекты: монография / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, Е.В. Москалева. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013. – 144с.
23. Толстых, А.С. Туберкулез органов дыхания и его осложнения: клинические основы и построение диагноза: монография / А.С. Толстых, С.Н. Шугаева. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2015. – 160 с.

Пособия и методические рекомендации для врачей

24. Шугаева, С.Н. Туберкулез и ВИЧ-инфекция у детей: пособие для врачей / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, А.В. Кочкин. – Иркутск, РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2010. – 52 с.
25. Шугаева, С.Н. Первичный туберкулез: пособие для врачей / С.Н. Шугаева, А.В. Кочкин. – Иркутск, РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2010. – 48 с.
26. Шугаева, С.Н. ВИЧ-ассоциированный туберкулез в детском возрасте: пособие для врачей / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2012. – 88 с.
27. Петрова, А.Г. ВИЧ-инфекция у детей. Диагностика, клиника, диспансеризация, лечение: пособие для врачей / А.Г. Петрова, С.Н. Шугаева. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2012. – 68 с.
28. Шугаева, С.Н. Принципы формулирования диагноза туберкулеза у детей: методические рекомендации / С.Н. Шугаева, А.С. Толстых, А.Г. Петрова. - Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013. – 24 с.
29. Петрова, А.Г. Диспансерное наблюдение перинатально ВИЧ-экспонированных и больных ВИЧ-инфекцией детей: пособие для врачей / А.Г. Петрова, С.Н. Шугаева. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2013. – 44 с.
30. Петрова, А.Г. Пневмоцистная пневмония у перинатально ВИЧ-экспонированных и больных ВИЧ-инфекцией детей: методические рекомендации / А.Г. Петрова, С.Н. Шугаева, И.А. Борищук. – Иркутск, РИО ГБОУ ИГМАПО, 2014. – 28 с.
31. Толстых, А.С. Осложнения туберкулеза органов дыхания: классификация, клинические проявления и построение диагноза: методические рекомендации / А.С. Толстых, С.Н. Шугаева. – Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО, 2015. – 31 с.
32. Противотуберкулезная вакцинация детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями: методические рекомендации / С.Н. Шугаева, Т.П. Баландина, В.В. Бородина, А.Г. Петрова. – Иркутск: РИО ГБОУ ИГМАПО, 2015. – 24с.

Другие печатные работы

33. Толстых, С.А. Туберкулез в Иркутской области в последние 10 лет / С.А. Толстых, С.Н. Шугаева, А.С. Толстых // Журнал инфекционной патологии. – 2000. – № 3–4. – С. 52.

34. Шугаева, С.Н. Особенности диагностики и течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей / С.Н. Шугаева, А.Д. Донской, С.В. Мошкин // Актуальные вопросы инфекционной патологии: матер. науч.- практ. конф. – Иркутск, 2007. – С. 88–90.
35. Шугаева, С.Н. Случай туберкулеза у ребенка, рожденного от матери, больной ВИЧ-инфекцией / С.Н. Шугаева, А.В. Журавлева // Актуальные вопросы инфекционной патологии: матер. науч.- практ. конф. – Иркутск, 2007. – С. 90–92.
36. Шугаева, С.Н. Профилактика туберкулеза у детей из перинатального контакта с ВИЧ-инфекцией / С.Н. Шугаева, Л.В. Михалева, С.А. Галимов // Актуальные вопросы инфекционной патологии: матер. науч.- практ. конф. – Иркутск, 2007. – С. 93–95.
37. Шугаева, С.Н. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных детей. / В кн.: А.Г. Петрова, В.Т. Киклевич, С.В. Смирнова. ВИЧ-инфекция в детском возрасте. – Иркутск, 2007. – С. 98–115.
38. Москалева, Е.В. Основные клинические проявления перинатальной ВИЧ-инфекции у детей в динамике течения заболевания / Е.В. Москалева, А.Г. Петрова, С.В. Смирнова, М.Г. Евсеева, С.Н. Шугаева, В.Т. Киклевич // Здоровье человека: сб. науч. трудов. – Иркутск, 2008. – С. 220–223.
39. Шугаева, С.Н. Летальный случай генерализованного туберкулеза у ВИЧ-инфицированного ребенка / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, Т.С. Крупская // Здоровье человека: сб. науч. трудов. – Иркутск, 2008. – С. 363–367.
40. Шугаева, С.Н. Особенности течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей // Матер. межрег. науч.-практ. конф. – Красноярск, 2008. – С. 126–132.
41. Петрова, А.Г. Клинико-иммунологические закономерности течения перинатальной ВИЧ-инфекции / А.Г. Петрова, Е.В. Москалева, С.В. Смирнова, С.Н. Шугаева [и др.] // Инфекционные болезни. – 2009. – Т.7, прилож.1. – С. 78.
42. Шугаева, С.Н. Вакцинопрофилактика туберкулеза у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, В.Т. Киклевич [и др.] // Инфекционные болезни. – 2009. – Т.7, прилож.1. – С. 239.
43. Москалева, Е.В. Варианты клинико-иммунологического течения и темпы прогрессирования перинатальной ВИЧ-инфекции у детей / Е.В. Москалева, А.Г. Петрова, С.В. Смирнова, С.Н. Шугаева, В.Т. Киклевич // Рос. аллергологический журнал. – 2009. – №3, вып. 1. – С. 221.
44. Шугаева, С.Н. Иммунологические параметры и клиническая структура туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова // Рос. аллергологический журнал. – 2009. – №3, вып. 1. – С. 226.

45. Киклевич, В.Т. Клинические закономерности течения перинатальной ВИЧ-инфекции у детей в возрастном аспекте / В.Т. Киклевич, А.Г. Петрова, М.Г. Евсеева, С.Н. Шугаева [и др.] // Детские инфекции. – 2009. – прилож. – С. 57.
46. Петрова, А.Г. Тяжесть перинатальной ВИЧ-инфекции и социальный фактор – основные причины нарушения развития детей / А.Г. Петрова, М.Г. Евсеева, А.Г. Селезнева, С.Н. Шугаева [и др.] // Детские инфекции. – 2009. – прилож. – С. 101.
47. Шугаева, С.Н. Чувствительность к туберкулину у детей, перинатально инфицированных ВИЧ / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, В.Т. Киклевич [и др.] // Детские инфекции. – 2009. – прилож. – С. 154.
48. Шугаева, С.Н. Иммунологические параметры как дополнительный критерий отбора для химиопрофилактики туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, В.Т. Киклевич, Т.С. Крупская // Детские инфекции. – 2009. – прилож. – С. 154.
49. Шугаева, С.Н. Специфическая иммунизация вакциной БЦЖ-М детей из перинатального контакта с ВИЧ-инфекцией / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, Г.В. Старцева [и др.] // Вопросы сохранения здоровья населения Севера и Сибири: матер. науч.-практ. конф.. – Абакан, 2009. – вып. 8. – С 295–297.
50. Петрова, А.Г. Варианты прогрессирования перинатальной ВИЧ-инфекции и ассоциированные заболевания у детей / А.Г. Петрова, В.Т. Киклевич, С.В. Смирнова, Е.В. Москалева, С.Н. Шугаева [и др.] // Здоровье детей Сибири. – 2009. – №1. – С. 20–27.
51. Петрова, А.Г. Особенности медико-биологического и социального анамнеза у детей, инфицированных ВИЧ перинатально / А.Г. Петрова, М.Г. Евсеева, В.Т. Киклевич, С.Н. Шугаева [и др.] // Здоровье детей Сибири. – 2009. – №1. – С. 42–48.
52. Гукалова, Л.А. Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции у женщин и детей Иркутской области / Л.А. Гукалова, Н.А. Грабовецкая, А.Г. Петрова, С.Н. Шугаева [и др.] // Здоровье детей Сибири. – 2009. – №1. – С. 48–63.
53. Шугаева, С.Н. Дифференцированный подход к химиопрофилактике туберкулеза у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, Г.В. Старцева // Здоровье детей Сибири. – 2009. – №1. – С. 63–70.
54. Шугаева, С.Н. Особенности течения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей, не привитых вакциной БЦЖ-М / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, С.В. Ильина, А.В. Журавлева [и др.] // Здоровье детей Сибири. – 2009. – №1. – С. 70–74.
55. Ильина, С.В. Вакцинопрофилактика у детей с ВИЧ-инфекцией / С.В. Ильина, А.Г. Петрова, С.Н. Шугаева, В.Т. Киклевич // Здоровье детей Сибири. – 2009. – №1. – С. 74–83.

56. Шугаева, С.Н. Поздняя диагностика генерализованного диссеминированного туберкулеза у ВИЧ-инфицированного ребенка грудного возраста / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, Т.П. Шинкоренко, М.Б. Шатохина [и др.] // Здоровье детей Сибири. – 2009. – №1. – С. 89–93.
57. Шугаева, С.Н. Клинико-иммунологические особенности и вакцинопрофилактика туберкулеза у детей, инфицированных ВИЧ перинатально / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, С.В. Смирнова // Матер. науч.-практ. конф. «Красноярск. Технологии будущего» – Красноярск, 2009. – С. 143–151.
58. Petrova, A.G. Clinical and immunological features of perinatal HIV-infection / A.G. Petrova, S.V. Smirnova, V.T. Kiklevich, Y.K. Plotnicova, T.S. Krupskaya, E.V. Moskaleva, S.N. Shugaeva [et al.] // Combating global infections. 12th SAC Seminar. – Irkutsk, 2009. – P. 55.
59. Петрова, А.Г. Темпы прогрессирования перинатальной ВИЧ-инфекции и ВИЧ-ассоциированная патология у детей / А.Г. Петрова, С.В. Смирнова, Е.В. Москалева, С.Н. Шугаева [и др.] // Дни иммунологии в Сибири: матер. всерос. науч.-практ. конф. – Красноярск, 2010. – С. 194–197.
60. Петрова, А.Г. Клинико-иммунологические варианты течения перинатальной ВИЧ-инфекции / А.Г. Петрова, С.Н. Шугаева, Е.В. Москалева [и др.] // Инфекционные болезни. – 2010. – Т.8, прилож.1. – С. 240.
61. Шугаева, С.Н. Оптимизация отбора для проведения химиопрофилактики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, Г.В. Старцева // Инфекционные болезни. – 2010. – Т.8, прилож.1. – С. 275.
62. Шугаева, С.Н. Химиопрофилактика туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей в зависимости от степени иммуносупрессии / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, Г.В. Старцева // Дни иммунологии в Сибири: матер. всерос. науч.-практ. конф. – Красноярск, 2010. – С. 214–216.
63. Шугаева, С.Н. Информативность пробы Манту у больных ВИЧ-инфекцией детей / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, О.Г. Кошкина, Н.В. Пилькевич // Матер. рег. науч.-практ. конф. – Иркутск, 2010. – С. 53–54.
64. Петрова, А.Г. Клинико-иммунологические варианты перинатальной ВИЧ-инфекции / А.Г. Петрова, Е.В. Москалева, С.В. Смирнова, С.Н. Шугаева [и др.] // Актуальные проблемы медицины: матер. 13-й межрег. науч.-практ. конф. – Абакан, 2010. – С. 173–174.
65. Шугаева, С.Н. Методика отбора для проведения химиопрофилактики туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, Г.В. Старцева // Актуальные проблемы медицины: матер. межрег. науч.-практ. конф.. – Абакан, 2010. – С. 192–193.
66. Шугаева, С.Н. Туберкулез у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / В кн.: А.Г. Петрова. Перинатальная ВИЧ инфекция. – Иркутск, 2010. – С. 98–112.
67. Петрова, А.Г. Комплексная оценка состояния здоровья детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / А.Г. Петрова, М.Г. Евсеева, С.Н. Шугаева

- // Актуальные проблемы педиатрии: матер. XV конгресса педиатров России. – Москва, 2011. – С. 660.
68. Шугаева, С.Н. Осложнения вакцинации БЦЖ-М у детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией матерей / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, Л.П. Пашкова, Н.В. Салацкая // Матер. всерос. Науч.-практ. конф., посвящ. 35-летию юбилею НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН. – Абакан, 2010. – С. 182–184.
69. Москалева, Е.В. Проявления иммунной недостаточности у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / Е.В. Москалева, А.Г. Петрова, С.В. Смирнова, С.Н. Шугаева // Матер. всерос. науч.-практ. конф., посвящ. 35-летию юбилею НИИ медицинских проблем Севера СО РАМН. – Абакан, 2010. – С. 175–177.
70. Шугаева, С.Н. Анализ безопасности ранней вакцинации БЦЖ-М детей, рожденных матерями, больными ВИЧ-инфекцией / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, Л.П. Пашкова, Н.В. Салацкая // Здоровье детей Сибири. – 2011. – №1. – С. 101–104.
71. Шугаева, С.Н. Профилактика и раннее выявление туберкулеза у детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией матерей, на педиатрическом участке / С.Н. Шугаева, Л.П. Пашкова, А.Г. Петрова, А.В. Журавлева // Здоровье детей Сибири. – 2011. – №1. – С. 104–109.
72. Петрова, А.Г. Течение перинатальной ВИЧ-инфекции и продолжительность жизни детей / А.Г. Петрова, С.Н. Шугаева, С.В. Смирнова и др. // Здоровье детей Сибири. – 2011. – №1. – С. 109–114.
73. Петрова, А.Г. Продолжительность жизни детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / А.Г. Петрова, М.Г. Евсеева, С.Н. Шугаева [и др.] // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: матер. X всерос. конгресса детских инфекционистов. – Москва, 2011. – С. 127.
74. Шугаева, С.Н. Флюорографическое обследование взрослого окружения детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, Л.П. Пашкова, А.В. Журавлева // Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики: матер. X всерос. конгресса детских инфекционистов. – Москва, 2011. – С. 127.
75. Петрова, А.Г. Вторичные неспецифические бактериальные инфекции при перинатальной ВИЧ-инфекции / А.Г. Петрова, С.Н. Шугаева, В.Т. Киклевич [и др.] // Инфекционные болезни. – 2011. – Т.9, №2, прилож.1. – С. 287.
76. Петрова, А.Г. Цитомегаловирусная инфекция у детей, больных ВИЧ-инфекцией с перинатальным инфицированием / А.Г. Петрова, С.Н. Шугаева, В.Т. Киклевич [и др.] // Инфекционные болезни. – 2011. – Т.9, прилож.1. – С. 287.
77. Шугаева, С.Н. Чувствительность к туберкулину у больных ВИЧ-инфекцией детей при манифестации туберкулеза и моноинфекции ВИЧ /

- С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, В.Т. Киклевич // Инфекционные болезни. – 2011. – Т.9, прилож.1. – С. 412.
78. Киклевич, В.Т. Оппортунистические и неоппортунистические заболевания у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией в возрастном аспекте / В.Т. Киклевич, А.Г. Петрова, С.Н. Шугаева // Журнал инфектологии. – 2012. – Т.4, №4, прилож. – С. 73.
79. Шугаева, С.Н. БЦЖ-индуцированная туберкулиновая чувствительность у детей, перинатально экспонированных и больных ВИЧ-инфекцией / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, Л.П. Пашкова // Инфекционные болезни. – 2012. – Т.10, прилож.1. – С. 432.
80. Шугаева, С.Н. Клиника и течение ВИЧ-ассоциированного туберкулеза у детей / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, В.Т. Киклевич, Е.В. Москалева // Здоровье детей Сибири. – 2012. – №2. – С. 32–33.
81. Петрова, А.Г. Профилактика оппортунистических и респираторных инфекций у детей с перинатальным контактом с ВИЧ и детей с ВИЧ-инфекцией / А.Г. Петрова, Е.В. Москалева, С.Н. Шугаева // Здоровье детей Сибири. – 2012. – №2. – С. 84–89.
82. Шугаева, С.Н. Эффективность противотуберкулезных мероприятий у детей с потенциальным риском реализации и больных ВИЧ-инфекцией на педиатрическом участке / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, Л.П. Пашкова // Здоровье детей Сибири. – 2012. – №2. – С. 101–104.
83. Шугаева, С.Н. Интерпретация осложнений во фтизиопедиатрической практике / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова // Совершенствование организации противотуберкулезных мероприятий в условиях Крайнего Севера и Дальнего Востока: матер. межрег. науч.-практ. конф. – Якутск, 2013. – С. 255–257.
84. Петрова, А.Г. Пневмоцистная пневмония у детей с ВИЧ-инфекцией / А.Г. Петрова, С.Н. Шугаева, Л.М. Маруева, В.Ф. Кисель // Актуальные вопросы фтизиатрии: матер. рег. науч.-практ. конф. – Иркутск, 2013. – С. 40–46.
85. Шугаева, С.Н. Специфическая профилактика туберкулеза у детей, перинатально экспонированных ВИЧ. Опыт Иркутской области. / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, С.В. Пугачева [и др.] // Актуальные вопросы фтизиатрии: матер. рег. науч.-практ. конф. – Иркутск, 2013. – С. 73–78.
86. Шугаева, С.Н. Современные подходы к формулированию диагноза туберкулеза в педиатрической практике / С.Н. Шугаева, Е.Ю. Зоркальцева, С.В. Пугачева, О.Г. Кошкина // Актуальные вопросы фтизиатрии: матер. рег. науч.-практ. конф. – Иркутск, 2013. – С. 78–83.
87. Шугаева, С.Н. Социально-эпидемиологический портрет перинатально ВИЧ экспонированных детей на территории высокого риска ВИЧ-инфекции и туберкулеза / С.Н. Шугаева, Е.Д. Савилов, А.Г. Петрова // Перспективы развития современной медицины: матер. междунар. науч.-практ. конф. – Воронеж, 2014. – С. 150–153.

88. Москалева, Е.В. Особенности заболеваний органов дыхания у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией / Е.В. Москалева, А.Г. Петрова, С.Н. Шугаева // Матер. VI всерос. конгресса по инфекционным болезням. – Москва, 2014. – С. 252.
89. Шугаева, С.Н. Противотуберкулезная иммунизация детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями: опыт Иркутской области / С.Н. Шугаева, Т.П. Баландина, В.В. Бородин, А.Г. Петрова // Здоровье детей Сибири. – 2014. – №2. – С. 83–89.
90. Шугаева, С.Н. Социальный портрет и состояние здоровья детей с нереализованной перинатальной ВИЧ-инфекцией / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, Э.А. Шмидт, Н.Л. Бирюкова // Здоровье детей Сибири. – 2015. – №2. – С. 49–54.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АРВТ – антиретровирусная терапия
БЦЖ – вакцинный препарат для противотуберкулезной иммунизации
БЦЖ-М – вакцинный препарат для щадящей противотуберкулезной иммунизации
ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
ИК – иммунная категория
ЛТИ – латентная туберкулезная инфекция
МБТ – микобактерия туберкулеза
ОППВ – осложнение первичной противотуберкулезной вакцинации
РФ – Российская Федерация
ТБ – туберкулез
ЦНС – центральная нервная система
ФЛГ – флюорография