

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ИММУНОПАТОЛОГИИ КАК ФАКТОР РИСКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ ПРИ МОНОИНФЕКЦИИ И КОИНФЕКЦИИ ВИЧ

С. Н. ШУГАЕВА¹, А. Г. ПЕТРОВА²

¹Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», г. Иркутск, Россия

²Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск, Россия

С целью выявления факторов риска туберкулеза среди клинических проявлений иммунопатологии проведено ретроспективное исследование, включающее 177 детей (55 детей с моноинфекцией туберкулеза, 50 – с коинфекцией ВИЧ, 72 здоровых ребенка). Установлена предикторная значимость инфекционного иммунопатологического синдрома, регистрируемого у значительной части больных монотуберкулезом (40%; ОШ = 6,3) и у всех детей при коинфекции ВИЧ. Как факторы риска туберкулеза при моноинфекции определены респираторные его проявления: повторные пневмонии (20%; ОШ = 17,8) и рецидивирующий бронхит (38,3%; ОШ = 6,8). Регистрация клинических проявлений инфекционного, лимфопролиферативного и аутоиммунного иммунопатологических синдромов в анамнезе больных туберкулезом детей может косвенно свидетельствовать о коморбидности с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, фактор риска, иммунопатология, инфекционный иммунопатологический синдром, дети

Для цитирования: Шугаева С. Н., Петрова А. Г. Клинические проявления иммунопатологии как фактор риска туберкулеза у детей при моноинфекции и коинфекции ВИЧ // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2017. – Т. 95, № 11. – С. 69-73. DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-69-73

CLINICAL MANIFESTATIONS OF IMMUNOPATHOLOGY AS A RISK FACTOR OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN IN CASE OF THE SINGLE INFECTION AND CONCURRENT HIV INFECTION

S. N. SHUGAEVA¹, A. G. PETROVA²

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Branch of Russian Medical Academy of On-going Professional Education, Irkutsk, Russia

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia

In order to detect tuberculosis risk factors among clinical manifestations of immunopathology, a retrospective study was conducted among 177 children (55 children with tuberculous infection only, 50 children with concurrent HIV, and 72 healthy children). The predictive significance of infectious immunopathology syndrome was identified, this syndrome was registered in the major part of children infected with tuberculous infection (40%, OR=6.3) and in all children with TB/HIV co-infection. The following risk factors of developing active disease in case of tuberculous infection were identified: recurrent pneumonias (20%, OR=17.8) and relapsing bronchitis (38.3%, OR=6.8). And the history of clinical manifestations of infectious, lymphoproliferative and autoimmune immunopathology syndromes in the children ill with tuberculosis can be the indirect evidence of concurrent HIV infection.

Key words: tuberculosis, HIV infection, risk factor, immune pathology, infectious immunopathological syndrome, children

For citations: Shugaeva S.N., Petrova A.G. Clinical manifestations of immunopathology as a risk factor of tuberculosis in children in case of the single infection and concurrent HIV infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, Vol. 95, no. 11, P. 69-73. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2017-95-11-69-73

Многочисленными исследованиями подтверждено, что развитие или формирование определенных вариантов течения заболеваний, связанных с иммунными нарушениями (иммунопатология), повышает риск трансформации латентной туберкулезной инфекции в активный туберкулез как при моноинфекции, так и коинфекции ВИЧ [1, 5, 8].

Принимая во внимание чрезвычайно широкое многообразие нозологических форм, особенности иммунопатологии в разных климато-географических зонах, различную антропогенную нагрузку регионов и другие немаловажные факторы, становится очевидным, что выделение рисков туберкулеза по отдельным заболеваниям (состояниям) представляет значительные трудности для эпидемиологического анализа [2-4]. Выявление факторов риска туберкулеза по отдельным заболеваниям (состояниям) усложняет и формирование риск-когорт среди детского населения.

Преодоление создавшейся ситуации возможно при выделении признаков, позволяющих группировать преморбидные заболевания в крупные кластеры и, соответственно, проводить оценку факторов риска по группирующим нозоформы параметрам. Одним из вариантов такой группировки является разделение иммунопатологии на клинические иммунопатологические синдромы (ИС). В иммунологии и педиатрии выделяют четыре клинических ИС: инфекционный, аллергический, пролиферативный и аутоиммунный. Инфекционный синдром проявляется частыми, затяжными, рекуррентными, нетипично возвратными или хроническими инфекциями различной этиологии. Три остальных синдрома формируются при избыточном типе реагирования иммунной системы и характеризуются аллергическими, системными воспалительными и аутоиммунными заболеваниями [4].

Изучение заболеваний и состояний, предшествующих манифестации туберкулеза и имеющих предикторное значение, позволяет выделить группу медико-биологического риска на любом этапе оказания медицинской помощи и оптимизировать мероприятия по профилактике и раннему выявлению туберкулеза как среди детей, больных ВИЧ-инфекцией, так и без таковой.

В отличие от лабораторной (моментной) оценки иммунного статуса, клинические параметры позволяют оценивать долгосрочные проявления нарушений иммунной защиты, идентифицировать органную иммунную патологию («органы – мишени») и доступны на любом уровне практического здравоохранения.

Цель исследования: выявление клинических проявлений иммунопатологии, повышающих риск заболевания туберкулезом среди детей при моноинфекции и коинфекции ВИЧ.

Материалы и методы

Для реализации поставленной цели проведено ретроспективное исследование, включающее анализ анамнестических данных и клиническое обследование 177 детей. Выборка разделена на три группы: 72 здоровых ребенка, отнесенных к I и II группам здоровья (группа здоровые, случайная выборка); 55 детей при установлении диагноза моноинфекции туберкулеза (группа ТБ, случайная выборка); 50 больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом на момент установления диагноза туберкулеза (группа ВИЧ-и/ТБ, сплошная выборка). Дети в группах сопоставимы по возрасту и полу, с равным распределением мальчиков и девочек. Медиана возраста (годы) детей в группах: здоровые – 4,5; ТБ – 4,3; ВИЧ-и/ТБ – 3,3 ($p > 0,05$). В ходе исследования оценены все клинические проявления ИС, зарегистрированные в изучаемой выборке.

Методы исследования: выкопировка медицинской документации (амбулаторная карта развития детей ф. № 112, амбулаторная карта больного туберкулезом, карта стационарного больного туберкуле-

зом); интервьюирование родителей (опекунов) детей и врачей-педиатров поликлинической службы.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакетов программ SPSS Statistic-17 и рекомендаций, изложенных в соответствующих руководствах [6, 7]. Данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных величин с доверительными интервалами (P [ДИ_{0,95}]). При оценке вероятности события рассчитаны отношение шансов и доверительные интервалы (ОШ [ДИ_{0,95}]). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез о существовании различий принят равным 0,05 (критерий χ^2 : при $P_{\text{abc}} < 10 - \chi^2$ с поправкой Йетса, при $P_{\text{abc}} < 5 -$ двусторонний точный критерий Фишера).

Результаты исследования

Парный сравнительный анализ выявил большую распространенность клинических проявлений иммунопатологии в группах больных детей по сравнению с когортой здоровых детей (табл. 1). В группе здоровых детей ИС проявлялись развитием инфекционного и аллергического синдромов. Частота встречаемости инфекционного ИС значительно превалировала над частотой аллергического ИС (ОШ = 6,3 [1,4-11,3]).

Статистически высокосignимые различия частоты всех четырех ИС по сравнению с группой здоровых детей выявлены в группе ВИЧ-и/ТБ, что вполне ожидаемо и объяснимо патогенетическим механизмом ВИЧ-инфекции, закономерно приводящей к регуляторному дисбалансу всех звеньев иммунной защиты и выраженной иммуносупрессии. Стопроцентная распространенность инфекционного и лимфопролиферативного ИС в совокупности больных ВИЧ-инфекцией детей позволяет расценивать их как косвенные, но весомые клинические признаки ВИЧ-инфекции и, наряду с эпидемиологическим анамнезом, активно использовать в алгоритме диагностического поиска.

Несколько иная картина сложилась при сравнении групп здоровых детей и больных монотуберку-

Таблица 1. Сравнение частоты встречаемости клинических иммунопатологических синдромов у детей анализируемых групп ($P_{\text{abc}}/\%$ [ДИ_{0,95}])

Table 1. Comparison of frequency of clinical immunopathological syndromes in the children from the groups ($P_{\text{abc}}/\%$ (CI_{0,95}))

Имунопатологический синдром	Группа здоровые (1), $n = 72$	Группа ТБ (2) $n = 55$	Группа ВИЧ-и/ТБ (3) $n = 50$	№ групп: χ^2 ; p
Инфекционный	11/15,3 [-]	22/40,0 [23,5-56,5]	50/100 [-]	1-2: 9,91; 0,001 1-3: 81,37; < 0,0001
Аллергический	2/2,8 [-]	6/10,9 [-]	16/32,0 [17,1-46,9]	1-2: -; 0,076 1-3: -; < 0,0001
Лимфопролиферативный	0/0 [-]	3/5,5 [-]	50/100 [-]	1-2: -; 0,652 1-3: -; < 0,0001
Аутоиммунный	0/0 [-]	0/0 [-]	4/8,0 [-]	1-2: - 1-3: -; 0,026

Примечание: полужирным шрифтом выделены показатели, имевшие статистически значимые различия с группой здоровых детей

лезом. Статистически подтверждаемая большая частота встречаемости у детей группы ТБ установлена только для инфекционного синдрома (ОШ = 3,7 [1,6-9,3]). Распространение инфекционного ИС в группе детей с моноинфекцией туберкулеза превышало частоту встречаемости аллергического ИС в этой же совокупности в 3,7 раза ($p = 0,005$) и лимфопролиферативного ИС – в 7,4 раза ($p < 0,0001$). Аллергический ИС, выявленный у каждого десятого ребенка, больного туберкулезом, не имел значимых отклонений от его частоты встречаемости у здоровых детей.

Лимфопролиферативный синдром в виде генерализованной лимфаденопатии выявлен у 3 (5,5%) детей группы ТБ, гипотеза о более частом его возникновении у детей, больных туберкулезом, по сравнению со здоровыми детьми не нашла подтверждения в настоящем исследовании. Следует отметить, что характерная для туберкулезных процессов у детей микрополиадения (без тотальной гиперплазии периферических лимфоузлов) наблюдалась у всех остальных детей группы ТБ. Аутоиммунный ИС, как свидетельство грубой иммунопатологии, не встречался у детей обеих групп.

Структура клинических проявлений ИПС у детей изучаемых групп представлена в табл. 2. В группе здоровых детей 8 из 18 анализируемых признаков не зарегистрированы, частота встречаемости остальных параметров не превышала 10%. Как следует из табл. 2, значимые различия между группами здоровых и больных монотуберкулезом детей установлены лишь для респираторных проявлений инфекционного ИС в виде рецидивирующего бронхита (ОШ = 6,8 [2,5-18,4]; $p = 0,0001$) и повторных пневмоний (ОШ = 17,8 [2,2-142,3]; $p = 0,0004$). Данное наблюдение свидетельствует о высокой значимости этих нозологических форм как факторов риска туберкулеза в детском возрасте.

В когорте детей с моноинфекцией туберкулеза частота регистрации проявлений иммунных нарушений со стороны органов дыхания статистически значимо превалировала над другими органами локализациями инфекционного ИС: в 10 раз чаще, чем поражение органов пищеварения (ОШ = 10,4 [3,6-29,9]; $p < 0,0001$), и в 18 раз чаще, чем заболевания мочевыделительной системы и кожи (ОШ=17,9 [5,0-64,5]; $p < 0,0001$).

В когорте здоровых детей отмечена равномерная встречаемость поражения ЛОР-органов (9,7%) и рецидивирующего течения бронхитов (8,3%), редкая регистрация повторных пневмоний (1,4%). В группе детей с монотуберкулезом выявлены двукратное превышение встречаемости рецидивирующих бронхитов (38,3%) и высокая равномерная частота повторных пневмоний (20,0%) в сравнении с поражением ЛОР-органов (21,8%). Этот факт характеризует предшествующую недостаточность барьерной функции верхних дыхательных путей у заболевших туберкулезом де-

Таблица 2. Структура клинических признаков иммунопатологических синдромов у детей анализируемых групп, ($P_{абс./\%}$ [ДИ_{0,95}])

Table 2. Structure of clinical signs of clinical immunopathological syndromes in the children from the groups ($P_{abs./\%}$ (CI_{0,95}))

Признак клинического иммунопатологического синдрома	Группа наблюдения		
	здоровые, n = 72	ТБ n = 55	ВИЧ-и/ТБ, n = 50
Инфекционный синдром			
Рецидивирующие заболевания ЛОР-органов	7/9,7	12/21,8	50/100
Рецидивирующий бронхит	6/8,3	21/38,2 [21,8-54,6]	31/62,0 [46,6-77,4]
Повторные пневмонии	1/1,4	11/20,0	34/68,0 [53,1-82,9]
Бактериальные инфекции ЖКТ	1/1,4	3/5,4	4/8,0
Кандидоз полости рта и глотки	1/1,4	2/3,6	20/40,0 [24,5-55,5]
Кандидоз ЖКТ	1/1,4	0/0	2/4,0
Герпес полости рта и глотки	1/1,4	0/0	5/10,0
Возвратная ветряная оспа	0/0	0/0	8/16,0
Распространенный герпес кожи	1/1,4	3/5,4	7/14,0
Контагиозный моллюск	0/0	0/0	4/8,0
Кандидоз кожи	0/0	0/0	5/10,0
Другие	0/0	1/1,8	4/8,0
Рецидивирующая инфекция органов мочевыделительной системы	5/6,9	3/5,4	12/24,0
Аллергический синдром			
Атопический дерматит	2/2,78	6/10,9	18/36,0 [20,7-51,3]
Ангиоотек	0/0	0/0	0/0
Лимфопролиферативный синдром			
Генерализованная форма лимфаденопатии	0/0	2/3,6	50/100
Гепатоспленомегалия	0/0	0/0	45/90,0
Аутоиммунный синдром			
Тромбоцитопения	0/0	0/0	4/8,0

Примечание: полужирным шрифтом выделены показатели, имевшие статистически значимые различия с группой здоровых детей по критерию χ^2

тей и, в свою очередь, подтверждает более высокую вероятность развития специфического микобактериального процесса у детей с рекуррентными инфекциями нижних отделов респираторного тракта.

Отсутствие статистических различий по остальным признакам может быть объяснено развитием при изолированной микобактериальной инфекции у детей преимущественно малых, ограниченных в пределах внутригрудных лимфатических узлов туберкулезных процессов, не сопровождающихся системным воспалительным ответом и протекающих на фоне относительно сохранного иммунитета.

Необходимо отметить, что среди детей с моноинфекцией туберкулеза частота регистрации проявлений иммунных нарушений со стороны органов

дыхания статистически значимо превалировала над другими органными локализациями инфекционного ИС: в 10 раз чаще, чем поражение органов пищеварения (ОШ = 10,4 [3,6-29,9]; $p < 0,0001$), и в 18 раз чаще, чем заболевания мочевыделительной системы и кожи (ОШ = 17,9 [5,0-64,5]; $p < 0,0001$).

Сопоставление частоты встречаемости клинических признаков ИС у здоровых детей и у пациентов группы ВИЧ-и/ТБ закономерно выявило большую распространенность и более неблагоприятную структуру проявлений всех ИС у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

В группе ВИЧ-и/ТБ выявлена встречаемость всех анализируемых показателей инфекционного ИС, определены превалирующие частоты трех признаков (заболевания ЛОР-органов, рецидивирующие бронхиты и повторные пневмонии), два признака (инфекции мочевыделительной системы и кандидозное поражение рта и глотки) составляли от 20 до 50%, остальные восемь – менее 20%.

Респираторные признаки инфекционного ИС встречались у детей группы ВИЧ-и/ТБ с доминантными частотами (в диапазоне от 50 до 100%), высокозначимо превышая эти показатели у здоровых детей. Необходимо также отметить, что и остальные параметры инфекционного ИС наблюдались у больных ВИЧ-инфекцией значительно чаще, чем у здоровых детей. К примеру, возвратная ветряная оспа, не зарегистрированная в группе здоровых, у больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом была диагностирована у каждого восьмого ребенка, что косвенно позволяет расценить ее как ВИЧ-индикаторное заболевание в детском возрасте.

Признаки лимфопролиферативного ИС, не наблюдаемые у здоровых детей, имели широкое распространение в группе больных с сочетанием ВИЧ-инфекции и туберкулеза (гепато-

спленомегалия наблюдалась с доминирующей частотой – 90%, генерализованная лимфаденопатия – 100%). Проявления аутоиммунного синдрома в виде тромбоцитопении диагностированы только у больных ВИЧ-инфекцией детей.

При сравнении по анализируемым критериям группы здоровых детей и группы ВИЧ-и/ТБ однонаправленные статистические различия выявлены по 15 из 18 критериев как незначимые, расценены отличия двух признаков инфекционного ИС (бактериальные инфекции ЖКТ, кандидоз ЖКТ) и один признак аллергического ИС (ангиоотек).

Заключение

Установлено, что инфекционный ИС, регистрируемый у значительной части больных монотуберкулезом (40%; ОШ = 6,3) и у всех детей при коинфекции ВИЧ, может рассматриваться как значимый маркер заболевания и, соответственно, учитываться в алгоритме диагностического поиска наряду с другими данными.

Респираторные проявления инфекционного ИС в виде рецидивирующего бронхита (38,3%; ОШ = 6,8) и повторных пневмоний (20,0%; ОШ = 17,8) являются фактором риска туберкулеза у детей. 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.

Регистрация клинических проявлений инфекционного, лимфопролиферативного и аутоиммунного ИС в анамнезе больных туберкулезом детей может косвенно свидетельствовать о коморбидности с ВИЧ-инфекцией.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.