

## ВЫЯВЛЕНИЕ, ДИАГНОСТИКА И КЛИНИЧЕСКОЕ ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Е. Б. ВАСИЛЬЕВА, М. Э. ЛОЗОВСКАЯ, Л. В. КЛОЧКОВА, Ю. А. ЯРОВАЯ

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Около 90% женщин с ВИЧ-инфекцией детородного возраста, что ведет к повышению числа детей с перинатальным контактом с ВИЧ.

**Материалы и методы.** Проведен анализ данных из историй болезни 20 детей с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции и 30 детей с туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Показано, что появляются случаи поздней диагностики ВИЧ-инфекции при наличии перинатального контакта с ВИЧ. Выявление туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией чаще, чем у детей без ВИЧ-инфекции, происходит клиническим методом (в 25 и 5% случаев соответственно). Более чем у трети (35%) пациентов с коинфекцией определяли отрицательную чувствительность к туберкулину и негативный результат кожной пробы с диаскинтестом в 50% случаев.

**Ключевые слова:** туберкулез, ВИЧ-инфекция, перинатальный контакт с ВИЧ, дети

**Для цитирования:** Васильева Е. Б., Лозовская М. Э., Клочкова Л. В., Яровая Ю. А. Выявление, диагностика и клиническое течение туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией // Туберкулез и болезни лёгких. – 2018. – Т. 96, № 1. – С. 31-34. DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-1-31-34

## DETECTION, DIAGNOSTICS AND CLINICAL MANIFESTATIONS OF TUBERCULOSIS IN HIV-INFECTED CHILDREN

E. B. VASILYEVA, M. E. LOZOVSKAYA, L. V. KLOCHKOVA, YU. A. YAROVAYA

St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

About 90% of HIV positive women are of the reproductive age, which results in the higher number children with perinatal exposure to HIV.

**Subjects and Methods.** Data of case histories of 20 children with TB/HIV co-infection and 30 HIV negative children with tuberculosis were analyzed. Certain cases of late diagnostics of HIV with perinatal exposure to HIV were found. Tuberculosis was more detected in children with HIV infection based on clinical signs compared to children with HIV negative status (in 25 and 5% cases respectively). More than one third (35%) of patients with TB/HIV co-infection had a negative sensitivity to tuberculin and 50% of patients responded negatively to diaskintest.

**Key words:** tuberculosis, HIV infection, perinatal exposure to HIV, children

**For citations:** Vasilyeva E.B., Lozovskaya M.E., Klochkova L.V., Yarovaya Yu.A. Detection, diagnostics and clinical manifestations of tuberculosis in HIV-infected children. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, Vol. 96, no. 1, P. 31-34. (In Russ.) DOI: 10.21292/2075-1230-2018-96-1-31-34

Актуальность проблемы сочетания туберкулеза и ВИЧ-инфекции у детей возрастает в связи с изменением репродуктивного поведения женщин. В Санкт-Петербурге за последние 10 лет в 15 раз увеличилось число женщин с ВИЧ-инфекцией, у которых беременность закончилась родами. При этом каждая седьмая женщина с ВИЧ-инфекцией (14,6%) из числа родивших не наблюдалась в женской консультации, не получала антиретровирусную терапию [6]. По данным отделения материнства и детства Центра СПИД СПб, на 2014 г. рождено более 5 тыс. детей с перинатальным контактом по ВИЧ, более 300 детей имеют подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции [4]. Вторичная патология у детей с ВИЧ, по данным зарубежных авторов, представлена преимущественно поражением нервной системы, туберкулезом (до 65%), герпетической инфекцией, в меньшей степени онкологическими заболеваниями [1]. Сходство отдельных звеньев патогенеза туберкулеза и ВИЧ-инфекции, вовлечение в процесс одних и тех же групп населения, высокий показатель инфицированности МБТ – все эти факторы определяют неблагоприятное развитие эпидемии сочетанной инфекции. Туберкулез в сочетании с ВИЧ-инфекцией регистрируется у

детей в возрасте от 0 до 7 лет в 10 раз чаще, чем в более старшем возрасте. Нередко ВИЧ-инфекция выявляется при обследовании детей, больных туберкулезом [5].

Цель исследования: анализ социально-эпидемиологических факторов, методов выявления, диагностики, клинического течения туберкулеза у детей с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

### Материалы и методы

Проведен анализ историй болезни 50 детей, больных туберкулезом, находившихся в туберкулезном отделении Детской инфекционной больницы № 3 г. Санкт-Петербурга с 2010 по 2014 г. Возраст детей – от 1 года до 14 лет. Дети разделены на две группы: группа ТБ – 30 детей с туберкулезом без ВИЧ-инфекции, группа ТБ/ВИЧ-и – 20 детей с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции.

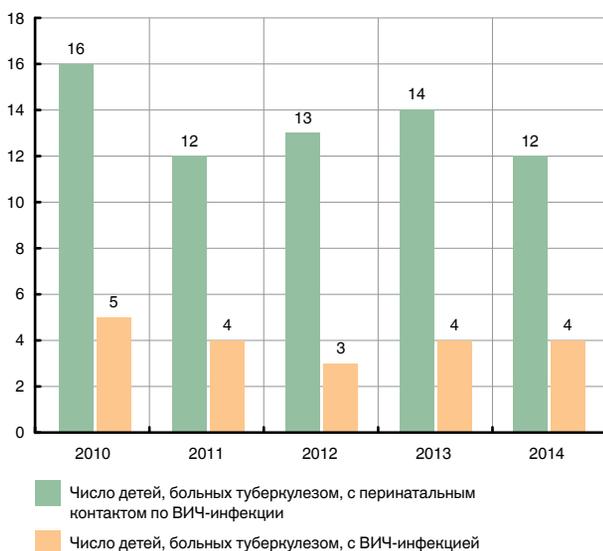
Всем детям в стационаре выполнен комплекс клинического, рентгенолабораторного обследования, проведена туберкулинодиагностика, диагностика с использованием иммунобиологических проб, выполнением рентгеномографического обследования и МСКТ.

Анализ полученных данных проводили с использованием компьютерной программы Microsoft Excel -2007. Для сравнения данных между группами использовали непараметрический критерий соответствия  $\chi^2$  (хи-квадрат). Значение  $p < 0,05$  свидетельствовало о достоверности различий.

При изучении распределения детей с ТБ/ВИЧ-и по годам установили, что число таких пациентов сохраняется на одном уровне в течение 5 лет без тенденции к снижению.

Выявление туберкулеза при туберкулинодиагностике произошло в группе пациентов без ВИЧ-инфекции в 52% случаев (16 детей), в группе ТБ/ВИЧ-и – в 45% (9 пациентов) ( $\chi^2 = 0,50$ ,  $p > 0,5$ ). Туберкулез выявлен при обследовании в связи с наличием контакта с больным ТБ в группе ТБ в 43% случаев (13 детей), в группе ТБ/ВИЧ-и – в 35% (7 детей) ( $\chi^2 = 0,82$ ,  $p > 0,5$ ). В то же время у детей из группы ТБ/ВИЧ-и чаще, чем в группе ТБ, было выявление туберкулеза при обращении с клиническими жалобами – 25% случаев (5 детей) и 5% (1 ребенок) соответственно ( $p < 0,05$ ).

Анализ социально-эпидемических факторов продемонстрировал, что дети в группе ТБ в 60% случаев были из асоциальных условий жизни, тогда как в группе ТБ/ВИЧ-и – в 100%. Контакт с больными туберкулезом чаще зарегистрирован у детей группы ТБ – в 71% случаев, тогда как в группе ТБ-ВИЧ-и – у 50% пациентов. ВИЧ-инфекция у матерей 11 (18%) детей группы ТБ, у 18 (93%) детей группы ТБ/ВИЧ-и ( $\chi^2 = 50,7$ ,  $p < 0,05$ ). Наркозависимость и алкоголизм родителей регистрировались в подавляющем большинстве в группе ТБ/ВИЧ-и – у 17/20 (85%) детей, в то время как в группе ТБ – лишь у 7/30 (23%) детей ( $\chi^2 = 37,1$ ,  $p < 0,05$ ), рис. 1.



**Рис. 1.** Число детей, больных туберкулезом, с перинатальным контактом с ВИЧ и с ВИЧ-инфекцией

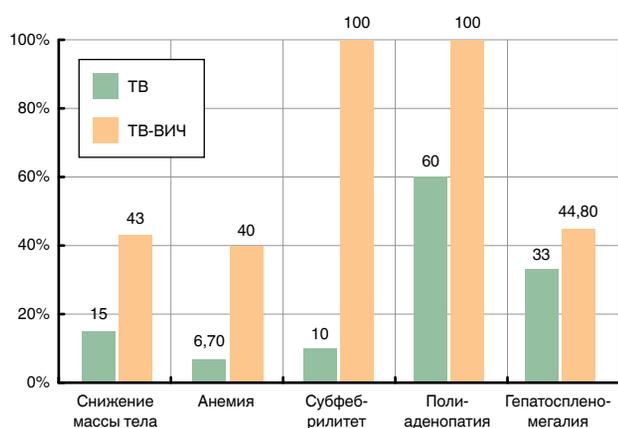
**Fig. 1.** Number of children ill with tuberculosis with and without perinatal HIV exposure

У детей группы ТБ/ВИЧ-и проанализированы пути выявления ВИЧ-инфекции. У 18/20 установлен перинатальный контакт, у 2/20 на момент рождения о наличии ВИЧ-инфекции у матери сведений не было. ВИЧ-инфекция подтверждена у 8 детей в первые месяцы жизни, после первого года жизни – у 12 детей. Из них в 1,5 года – у 4, в 2 года – у 2, в 3 года – у 2, в 7, 8, 9 и 13 лет – по 1 ребенку. Следует отметить, что у 4 детей (7, 8, 9 и 13 лет) ВИЧ-инфекция была выявлена при диагностическом обследовании по поводу туберкулеза. Диагностика ВИЧ-инфекции у детей в поздние сроки может быть связана с недостаточным контролем обследования беременных, с их асоциальным образом жизни.

В структуре клинических форм как в группе ТБ, так и в группе ТБ/ВИЧ-и преобладал туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – в 23/30 (76,6%) и 16/20 (80%) случаев соответственно. В то же время в группе ТБ-ВИЧ-и выявлен генерализованный туберкулез – у 5 (25%) детей, тогда как в группе ТБ – лишь у 1 (3,3%) ( $\chi^2 = 16,2$ ,  $p < 0,05$ ).

Принципы вакцинации детей, рожденных матерями с ВИЧ-инфекцией, изложены в Приложении № 1 к Приказу МЗ России от 31.01.2011 г. № 5 [2, 3]. Вакцинация БЦЖ в роддоме может быть проведена детям с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции при отсутствии лабораторных и клинических показателей иммунодефицита, а также при получении ребенком трехэтапной профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку. В остальных случаях вакцинация БЦЖ должна быть отложена до подтверждения отсутствия ВИЧ у ребенка. До 2011 г. ВИЧ-инфекция у матери являлась противопоказанием для проведения вакцинации БЦЖ до разрешения инфекциониста Центра СПИД. Установили, что из 20 детей группы ТБ/ВИЧ-и вакцинировано БЦЖ при рождении 11 детей. У этих детей был перинатальный контакт с ВИЧ, причем все они были рождены до 2011 г. Дальнейший анализ показал, что все 5 детей с ВИЧ-инфекцией и генерализованным туберкулезом были привиты БЦЖ в роддоме, один из них был ревакцинирован БЦЖ в возрасте 7 лет. У троих из них нельзя было исключить генерализованную БЦЖ-инфекцию.

При изучении клинических симптомов и лабораторных показателей (рис. 2) установлено, что снижение массы тела в группе ТБ было у 5 (15%) детей, тогда как в группе ТБ/ВИЧ-и – у 8 (43%) детей ( $\chi^2 = 16,5$ ,  $p < 0,05$ ). Субфебрилитет выявлялся в группе ТБ у 3 (10%) детей, в группе ТБ/ВИЧ-и – у всех (100%) ( $p < 0,05$ ). Полиаденопатия диагностирована у 18 (60%) детей в группе ТБ и у всех в группе ТБ/ВИЧ-и (100%) ( $p < 0,05$ ), причем у этих пациентов пальпировались лимфатические узлы в 6 группах и более. Увеличение печени и селезенки выявлено в обеих группах с одинаковой частотой: в группе ТБ – у 10 (33%) детей, в груп-



**Рис. 2.** Результаты клинико-лабораторного обследования.  $n_1 = 30$ ,  $n_2 = 20$

**Fig. 2.** Results of clinical and laboratory examinations.  $n_1 = 30$ ,  $n_2 = 20$

пе ТБ/ВИЧ-и – у 9 (44%) пациентов ( $\chi^2 = 1,57$ ,  $p < 0,05$ ). Анемия зарегистрирована у 2 (6,7%) детей группы ТБ, у 7 (40%) детей группы ТБ/ВИЧ-и ( $\chi^2 = 23,7$ ,  $p < 0,05$ ). У детей группы ТБ/ВИЧ-и отмечались более выраженные внешние признаки интоксикации, более длительный субфебрилитет, сохранение всех симптомов на фоне комплексной (противотуберкулезной, антиретровирусной, патогенетической) терапии более 6-9 мес.

Были проанализированы частота и характер сопутствующей патологии в изучаемых группах (табл. 1).

**Таблица 1.** Характер сопутствующей патологии в изучаемых группах

**Table 1.** Concurrent conditions in children within studies groups

Патология	Группа ТБ, абс./%, $n = 30$	$P\chi^2$	Группа ТБ/ВИЧ-и, абс./%, $n = 20$
Хроническая рецидивирующая герпетическая инфекция	3 (10)	$< 0,05$	10 (50)
Аллергодерматит	3 (10)	$< 0,05$	8 (40)
Кандидоз	0		5 (25)
Тромбоцитопеническая пурпура	0		1 (5)
Вирусный гепатит В	1 (3%)	$< 0,05$	2 (10)
Вирусный гепатит С	1 (3%)	$< 0,05$	2 (10)

Анализ результатов туберкулиновой пробы и пробы с диаскинтестом представлен в табл. 2.

Проведено сопоставление иммунного статуса и вирусной нагрузки с формами туберкулеза у 5 детей группы ТБ/ВИЧ-и. С генерализованным туберкулезом был выраженный иммунодефицит ( $CD4$  от 2 до 9%) и высокая вирусная нагрузка – от 675 тыс. до

**Таблица 2.** Результаты кожных проб на туберкулез в исследуемых группах

**Table 2.** Results of tuberculosis skin test within studied groups

Проба и результаты	Группа ТБ, абс./%, $n = 30$	$P\chi^2$	Группа ТБ/ВИЧ-и, абс./%, $n = 20$
Проба Манту с 2 ТЕ: положительная гиперергическая отрицательная	19 (62,7%) 11 (37%) 0	$> 0,05$	13 (65%) 0 7 (35%)
Проба с диаскинтестом: положительная гиперергическая отрицательная	21 (69%) 4 (14%) 5 (17%)	$< 0,05$ $> 0,05$ $< 0,05$	5 (25%) 5 (25%) 10 (50%)

1 млн коп/мл. У детей группы ТБ/ВИЧ-и с туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов в фазе инфильтрации, уплотнения или кальцинации была умеренная иммуносупрессия – от 15 до 34%, при низкой вирусной нагрузке – от 65 тыс. до 480 тыс. коп/мл.

У детей из группы ТБ/ВИЧ-и диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден в Центре инфекционных заболеваний: стадия IVA – у 1 ребенка, у 19 – IVB. Высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) назначалась врачом ЦИЗ, противотуберкулезная терапия корректировалась с учетом приема ВААРТ [7]. На фоне терапии у детей отмечалась положительная динамика в виде снижения вирусной нагрузки и повышения уровня  $CD4$  в различные сроки от начала терапии. У детей с генерализованным туберкулезом к окончанию основного курса противотуберкулезной терапии на фоне постоянного приема антиретровирусных препаратов (12 мес.)  $CD4$  клетки не достигли нормальных показателей.

## Заключение

Выявление туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией чаще происходит клиническим методом, у них чаще регистрируется генерализованный туберкулез, протекающий на фоне иммуносупрессии и высокой вирусной нагрузки.

Результаты туберкулинодиагностики и пробы с диаскинтестом у детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией имеют отрицательные результаты более чем в трети случаев.

Тяжелые и распространенные формы туберкулеза регистрировались у детей с ВИЧ при выраженной иммуносупрессии.

Для раннего выявления туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией требуется совместная работа общей лечебной сети и противотуберкулезных учреждений по привлечению к обследованию детей из перинатальных контактов по ВИЧ.

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

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

## ЛИТЕРАТУРА

## REFERENCES

1. ВИЧ-инфекция и СПИД. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. В. В. Покровского. - М.: ГЭОТАР – Медиа, 2014. - 528 с.
2. Клевно Н. И., Аксенова В. А., Леви Д. Т. Проблемы противотуберкулезной вакцинации ВИЧ-позитивных детей // Туберкулез сегодня: Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. - М., 2007 - С. 276-277.
3. Клевно Н. И., Фролова О. П., Шахмуратова Л. В. и др. Профилактика туберкулеза у детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией женщинами // Проблемы туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией: Метод. реком. - 2010. - № 10. - С. 8-23.
4. Леванович В. В., Тимченко В. Н., Архипова Ю. А. и др. ВИЧ-инфекция на рубеже веков: Руководство для врачей всех специальностей / ред. В. В. Леванович, В. Н. Тимченко. - СПб.: Изд-во Н-Л, 2012. - 496 с.
5. Лозовская М. Э., Белушков В. Б., Гурина О. П. и др. Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей // Педиатр. - Т. 5, № 3. - 2014. - С. 46-50.
6. Садовникова В. Н. Особенности заболеваемости ВИЧ-инфекцией у детей и меры по профилактике перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. - 2010. - С. 14-20.
7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией. - М. - Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2014. - 56 с.
1. *VICH-infektsiya i SPID: natsional'noe rukovodstvo. Kratkoye Izdaniye.* [HIV infection and AIDS: brief national guideline]. V.V. Pokrovsky, eds., Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2014, 528 p.
2. Klevno N.I., AksenoVA V.A., Levi D.T. Problems of anti-tuberculosis vaccination in HIV positive children. *Tuberkulez segodnya. Materialy VIII Rossiyskogo S'ezda Phtiziatrov.* [Tuberculosis nowadays. Abstract Book of VIII Russian TB Doctors Conference]. Moscow, 2007, pp. 276-277. (In Russ.).
3. Klevno N.I., Frolova O.P., Shakhmuratova L.V. et al. Prevention of tuberculosis in children born by HIV-infected mothers. *Problemy Tuberkulyoza u Bol'nykh VICH-Infektsiy: Metod. Rekom.*, 2010, no. 10, pp. 8-23. (In Russ.).
4. Levanovich V.V., Timchenko V.N., Arkhipova Yu.A. et al. *VICH-infektsiya na rubezhe vekov: Rukovodstvo dlya vrachey vseh spetsialnostey.* [HIV infection between two ages: guidelines for doctors of any specialization]. V.V. Levanovich, V.N. Timchenko, eds. St. Petersburg, Izd-vo N-L Publ., 2012, 496 p.
5. Lozovskaya M.E., Belushkov V.B., Gurina O.P. et al. Comparative assessment of innovative tests in the diagnostics of latent and active tuberculosis infection in children. *Pediatr.*, vol. 5, no. 3, 2014, pp. 46-50. (In Russ.).
6. Sadovnikova V.N. Specific features of HIV infection in children and prevention of perinatal transmission of HIV infection. *Pediatriya, Journal im. G. N. Speranskogo*, 2010, pp. 14-20. (In Russ.).
7. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu tuberkuleza u bolnykh VICH-infektsiy.* [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of tuberculous in HIV patients]. Moscow, Tver, OOO Izdatelstvo Triada Publ., 2014, 56 p.

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

## FOR CORRESPONDENCE:

Санкт-Петербургский государственный педиатрический  
медицинский университет,  
194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2.  
Тел.: 321-33-36.

St. Petersburg State Pediatric Medical University,  
2, Litovskaya St.,  
St. Petersburg, 194100.  
Phone: 321-33-36.

**Васильева Елена Борисовна**

доцент кафедры фтизиатрии.  
E-mail: helenchern27@mail.ru

**Elena B. Vasilyeva**

Associate Professor of Phthisiology Department.  
E-mail: helenchern27@mail.ru

**Лозовская Марина Эдуардовна**

профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии.  
E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

**Marina E. Lozovskaya**

Professor, Head of Phthisiology Department.  
E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

**Клочкова Людмила Владимировна**

доцент кафедры фтизиатрии.  
E-mail: lklochkova@yahoo.com

**Ludmila V. Klochkova**

Associate Professor of Phthisiology Department.  
E-mail: lklochkova@yahoo.com

**Яровая Юлия Анатольевна**

доцент кафедры фтизиатрии.  
E-mail: julia\_yarovaya@mail.ru

**Yulia A. Yarovaya**

Associate Professor of Phthisiology Department.  
E-mail: julia\_yarovaya@mail.ru

Поступила 06.07.2016

Submitted as of 06.07.2016