



КЛИНИКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ И ВЛИЯНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ НА РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Е. Ю. ЗОРКАЛЬЦЕВА¹, Л. В. ЗАРИЦКАЯ¹, С. В. ПУГАЧЕВА²

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

²ГБУЗ «Областная детская туберкулезная больница», г. Иркутск, РФ

Цель исследования: сравнить клинические и рентгенологические проявления туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, выявить факторы, чаще встречающиеся у детей с ВИЧ-инфекцией в регионе с высокой распространенностью обеих инфекций.

Материалы и методы. В исследование методом ретроспективного исследования медицинских карт стационарного больного включено 264 ребенка, больных туберкулезом, и 41 ребенок с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, находившихся на стационарном лечении. Пациентам проводили стандартное клинико-рентгенологическое обследование, микробиологическое обследование.

Результаты. У детей с ВИЧ-инфекцией чаще встречались диссеминированные формы туберкулеза (39,1%), туберкулезный менингоэнцефалит (4,9%), у детей без ВИЧ-инфекции – 1,9 и 0,4% соответственно. Сочетанные локализации туберкулеза были у 34%, генерализованные формы – у 19,5% детей с ВИЧ-инфекцией. Туберкулез у детей с ВИЧ-инфекцией чаще выявлялся в фазе инфильтрации, сопровождался выраженными симптомами интоксикации, при этом на фоне противотуберкулезной терапии в сочетании с АРВТ у них была более быстрая положительная динамика.

Ключевые слова: туберкулез у детей, ВИЧ-инфекция, факторы риска, профилактика

Для цитирования: Зоркальцева Е. Ю., Зарицкая Л. В., Пугачева С. В. Клиника туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией и влияние профилактических мероприятий на развитие и течение заболевания // Туберкулез и болезни лёгких. – 2019. – Т. 97, № 3. – С. 35-39. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-35-39>

SYMPTOMS OF TUBERCULOSIS IN HIV POSITIVE CHILDREN AND THE IMPACT OF PREVENTION ON THE DEVELOPMENT AND COURSE OF THE DISEASE

E. YU. ZORKALTSEVA¹, L. V. ZARITSKAYA¹, S. V. PUGACHEVA²

¹Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia

²Regional Children Tuberculosis Hospital, Irkutsk, Russia

The objective of the study: to compare the clinical and X-ray signs of tuberculosis in HIV positive and HIV negative children, to identify factors that are more common in HIV infected children in the region with a high prevalence of both infections.

Subjects and methods. 264 children with tuberculosis, and 41 children with HIV infection and tuberculosis undergoing inpatient treatment were enrolled in the study, which was the retrospective study of medical records. The patients underwent standard clinical and X-ray examinations, and microbiological tests.

Results. Disseminated forms of tuberculosis (39.1%), tuberculous meningoencephalitis (4.9%) were more frequent in the HIV positive children, while in HIV negative children, it made 1.9 and 0.4% respectively. Among HIV positive children, 34% had several sites of tuberculosis, and 19.5% suffered from generalized forms. In HIV positive children, tuberculosis was more often detected in the infiltration phase, it was accompanied by severe intoxication symptoms, while when taking anti-tuberculosis therapy in combination with ART, they had more rapid positive changes.

Key words: tuberculosis in children, HIV infection, risk factors, prevention

For citations: Zorkaltseva E.Yu., Zaritskaya L.V., Pugacheva S.V. Symptoms of tuberculosis in HIV positive children and the impact of prevention on the development and course of the disease. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, Vol. 97, no. 3, P. 35-39. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-3-35-39>

Влияние распространения ВИЧ-инфекции на заболеваемость туберкулезом в Российской Федерации является предметом пристального изучения отечественных исследователей [1, 2]. Комплексная трехэтапная профилактика препятствует передаче вируса иммунодефицита от матери ребенку во время беременности и родов, несоблюдение этих рекомендаций беременной женщиной может привести к заражению ребенка. Дети с ВИЧ-инфекцией представляют группу высокого риска в отношении туберкулеза [3-5]. Определение факторов, влияющих

на развитие туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией, особенностей клинических проявлений при таком сочетании будет способствовать совершенствованию профилактики и своевременному выявлению и лечению туберкулеза.

Цель: сравнить клинические и рентгенологические проявления туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции, выявить факторы, чаще встречающиеся у детей с ВИЧ-инфекцией в регионе с высокой распространенностью обеих инфекций.

Материалы и методы

Результаты исследования

В исследование методом сплошной выборки включено 305 детей, проживающих в Иркутской области, получавших лечение по поводу туберкулеза органов дыхания и других локализаций в Областной детской туберкулезной больнице (ОДТБ) г. Иркутска. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиалом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ.

Пациенты разделены на 2 группы: группа ТБ/ВИЧ-и (41 человек) – сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции, группа ТБ (264 человека) – туберкулез без ВИЧ-инфекции. Средний возраст детей в группе ТБ/ВИЧ-и составил $5,5 \pm 0,7$ года, в группе ТБ – $6,07 \pm 0,70$ года ($p > 0,05$). Среди детей группы ТБ/ВИЧ-и 2В стадию ВИЧ-инфекции имел 1 (2,4%) ребенок, 3-ю стадию – 1 (2,4%) ребенок, 4А стадию – 15 (36,6%) детей, 4Б стадию – 20 (48,8%) детей, 4В стадию – 4 (9,8%) ребенка. Количество CD4-лимфоцитов при поступлении в стационар значительно варьировало ($0,129-1,200 \times 10^9$ клеток в мл) и в среднем составило $0,368 \times 10^9$.

Сведения о результатах клинических, лабораторных, рентгенологических и микробиологических исследований получены путем ретроспективного анализа медицинских карт стационарного больного. Выявление микобактерий туберкулеза (МБТ) и ДНК МБТ из биологического материала осуществлялось молекулярно-генетическим методом (система GeneXpert), методом люминесцентной микроскопии, методом посева (плотная питательная среда Левенштейна – Йенсена или в автоматизированной системе Bactec MGIT 960). Статистическую обработку данных проводили с использованием критерия Фишера, критерия χ^2 с поправкой по Йетсу. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Клиническая структура туберкулеза в исследуемых группах детей представлена в табл. 1.

У детей группы ТБ/ВИЧ-и установлено статистически значимое увеличение частоты диссеминированного туберкулеза легких, менингоэнцефалита, а у детей группы ТБ – туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов и первичного туберкулезного комплекса. Сочетанные локализации туберкулеза были у 14/41 (34,0%) пациентов группы ТБ/ВИЧ-и и у 17/264 (6,4%) – группы ТБ ($\chi^2 = 29,8; p < 0,01$), генерализованные формы у 8/41 (19,5%) и 3/264 (1,1%) детей соответственно ($\chi^2 = 34,5; p < 0,01$). Осложненные формы туберкулеза встречались одинаково часто в обеих группах пациентов ($P > 0,05$).

Фазы туберкулезного процесса на момент выявления туберкулеза по группам представлены в табл. 2.

Частое выявление туберкулеза в фазе инфильтрации у детей в группе ТБ/ВИЧ-и можно объяснить склонностью к прогрессированию на поздних стадиях ВИЧ-инфекции. Для определения тяжести состояния пациента использовали следующие критерии: лихорадка, слабость, снижение аппетита, снижение массы тела, изменения в крови (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, увеличение СОЭ). Симптомы интоксикации были тяжелой степени у 6 (14,6%) и средней степени тяжести у 10 (24,4%) детей группы ТБ/ВИЧ-и, тогда как в группе ТБ – лишь у 3 (1,2%) и 22 (8,3%) соответственно.

Из представленных данных видно, что туберкулез у детей с ВИЧ-инфекцией протекает неблагоприятно по сравнению с пациентами без ВИЧ-инфекции.

У 37/41 детей из группы ТБ/ВИЧ-и ВИЧ-позитивная мать не получала антиретровирусную терапию (АРВТ) в период беременности по различным причинам. При этом имеет место постепенное ежегодное увеличение охвата ВИЧ-позитивных

Таблица 1. Клинические формы туберкулеза у детей групп ТБ/ВИЧ-и и ТБ

Table 1. Clinical form of tuberculosis in the children with TB/HIV and TB

Клиническая форма туберкулеза	Группа ТБ/ВИЧ-и $n = 41$		Группа ТБ $n = 264$		Достоверность различий χ^2 с поправкой по Йетсу
	n	%	n	%	
Очаговый, инфильтративный, туберкулема, плеврит	1	2,4	25	9,4	$p > 0,05$
Диссеминированный	16	39,1	5	1,9	$\chi^2 = 70,6$ $p < 0,01$
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, первичный туберкулезный комплекс	21	51,2	229	86,7	$\chi^2 = 30,0$ $p < 0,01$
Туберкулезный менингоэнцефалит	2	4,9	1	0,4	$\chi^2 = 7,7$ $P = 0,0066$
Туберкулез периферических лимфатических узлов	1	2,4	2	0,8	$P > 0,05$
Костно-суставной туберкулез	-	-	1	0,4	$P > 0,05$
Туберкулез мочевой системы	-	-	1	0,4	$P > 0,05$
Всего	41	100,0	264	100,0	
МБТ (+)	5	12,2	14	5,3	$P > 0,05$

Таблица 2. Фаза туберкулезного процесса при выявлении в группах ТБ/ВИЧ-и и ТБ

Table 2. The phase of tuberculosis disease when detected in children with TB/HIV and TB

Фаза туберкулеза	Группа ТБ/ВИЧ-и $n = 41$		Группа ТБ $n = 264$		Достоверность различий χ^2 с поправкой по Йетсу
	n	%	n	%	
Инфильтрации	30	73,2	91	36,0	$\chi^2 = 22,2$ $p < 0,01$
Распада	1	2,4	6	2,4	$P > 0,05$
Уплотнения, рассасывания	5	12,2	82	32,4	$\chi^2 = 6,2$ $p < 0,01$
Уплотнения, начала кальцинации	5	12,2	74	29,2	$\chi^2 = 4,6$ $p < 0,05$
Всего	41	100,0	264	100,0	

беременных женщин АРВТ – в 2017 г. этот показатель составил уже 93,2%. Отсутствие полноценной 3-этапной профилактики передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку явилось причиной развития ВИЧ-инфекции у этих детей. У 1 ребенка мать была ВИЧ-негативной, заражение ВИЧ предположительно произошло в результате хирургического вмешательства. У 3 детей матери имели отрицательный результат иммуноферментного анализа на ВИЧ на момент родов, ВИЧ-инфекция у них была выявлена только при рождении следующего ребенка. Их старшие дети не наблюдались в центре СПИДа, и ВИЧ-инфекция была диагностирована у них одновременно с туберкулезом.

У 11/41 (26,8%) детей ВИЧ-инфекция была выявлена при обращении за медицинской помощью в связи с заболеваниями, требующими обследования на ВИЧ. Рассмотрим факторы, которые повлияли на развитие туберкулеза.

В соответствии с региональными нормативными документами Иркутской области*, дети, перинатально экспонированные ВИЧ, прививаются в родильном доме вакциной БЦЖ-М при отсутствии медицинских противопоказаний. У 7/41 (17,0%) детей из группы ТБ/ВИЧ-и вакцинация отсутствовала.

25/41 (61,0%) детей не принимали до заболевания туберкулезом АРВТ либо родители самовольно прервали ее.

Контакт с больными туберкулезом имел 21/41 (51,2%) ребенок группы ТБ/ВИЧ-и 160/264 (60,6%)

детей группы ТБ, $p > 0,05$. Превентивное лечение по контакту получили только 11/21 (52,4%) детей из группы ТБ/ВИЧ-и, а среди детей группы ТБ доля получивших превентивное лечение составила 62,1% (164/264 ребенка), $p > 0,05$. Не состояли на диспансерном учете по ВИЧ-инфекции в связи с уклонением от медицинской помощи их родителей 22/41 (53,7%) ребенка из группы ТБ/ВИЧ-и.

В табл. 3 представлены вышеперечисленные факторы и их влияние на клинические проявления туберкулеза.

Из табл. 3 видно, что среди детей с генерализованными и сочетанными формами туберкулеза статистически значимо чаще встречались дети, имевшие неблагоприятные факторы: отсутствие диспансерного наблюдения по ВИЧ-инфекции, отсутствие АРВТ или ее прерывание.

Обращает внимание, что среди детей с ограниченными формами туберкулеза было статистически значимо больше детей с установленным контактом с больным туберкулезом.

Сравнение результатов проведенного основного курса химиотерапии по поводу туберкулеза у детей группы ТБ/ВИЧ-и (41 ребенок) и группы ТБ (264 ребенка) показало, что при условии 100%-ного охвата АРВТ детей группы ТБ/ВИЧ-и исходы в обеих группах благоприятные. У детей группы ТБ/ВИЧ-и чаще удавалось по рентгенологическим данным достичь полного рассасывания процесса (21,4% по сравнению 9,1% у детей группы

Таблица 3. Частота генерализованных и ограниченных форм туберкулеза у детей группы ТБ/ВИЧ-и при наличии неблагоприятных факторов

Table 3. The frequency of generalized and limited forms of tuberculosis in the children from TB/HIV group when there are some unfavorable factors

Факторы	Генерализованные и сочетанные формы туберкулеза $n = 22$		Ограниченные формы туберкулеза $n = 19$		p (критерий Фишера)
	n	%	n	%	
Отсутствие вакцинации БЦЖ-м	5	22,7	2	10,5	$> 0,05$
Наличие контакта с больным туберкулезом	8	36,4	13	68,4	0,04
Отсутствие диспансерного наблюдения по ВИЧ-инфекции	13	59,0	5	26,3	0,036
Отсутствие или прерывание АРВТ	17	77,3	8	42,1	0,023

* Приказ 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»

ТБ, $p = 0,052$ (критерий Фишера), рассасывания и уплотнения процесса (53,6 и 27,7% соответственно, $\chi^2 = 8,0$; $p < 0,01$), реже формировались кальцинаты (25,0 и 61,7% соответственно, $\chi^2 = 24,9$; $p < 0,01$). Только у 1 ребенка в группе ТБ/ВИЧ-и, выявленного с туберкулезом в фазе инфильтрации, в исходе заболевания сформировались кальцинаты. Это объясняется тем, что у большинства детей с ВИЧ-инфекцией туберкулез выявлен в фазе инфильтрации, следовательно, рассасывания удавалось добиться чаще; у больных на поздних стадиях ВИЧ-инфекции продуктивные реакции, характерные для туберкулеза, выражены слабо, при своевременном начале лечения происходит рассасывание воспалительных изменений.

Выводы

1. В клинической структуре впервые выявленного туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией по сравнению с детьми без ВИЧ-инфекции чаще встречаются диссеминированные формы туберкулеза (39,1% против 1,9%), туберкулезный менингоэнцефалит (4,9% против 0,4%). Доля сочетанных и генерализованных проявлений туберкулеза чаще среди детей с ВИЧ-инфекцией, тогда как частота осложненных форм не различается.

2. Туберкулез у детей с ВИЧ-инфекцией чаще выявляется в фазе инфильтрации (73,0% против 36,0% у детей без ВИЧ-инфекции), клинические проявления туберкулеза у них характеризуются выраженными симптомами интоксикации, при этом на фоне противотуберкулезной терапии в сочетании с АРВТ рассасывания специфического процесса удается достичь чаще, чем у детей без ВИЧ-инфекции.

3. Среди детей с ВИЧ-инфекцией и генерализованными/сочетанными формами туберкулеза статистически значимо чаще встречались дети, имевшие неблагоприятные факторы: отсутствие диспансерного наблюдения по ВИЧ-инфекции, отсутствие АРВТ или ее прерывание.

4. Для профилактики туберкулеза и его неблагоприятного течения у детей с ВИЧ-инфекцией необходим максимально полный охват АРВТ и повышение приверженности беременных женщин с ВИЧ-инфекцией к АРВТ, обеспечение диспансерным наблюдением на педиатрическом участке 100% детей из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции, соблюдение преемственности педиатров и инфекционистов, привлечение органов опеки и комиссии по делам несовершеннолетних в случае уклонения матери от наблюдения или отказа от АРВТ.

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. Клевно Н. И., Аксенова В. А., Белиловский Е. М., Севостьянова Т. А., Кавтарашвили С. М. Распространение туберкулеза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, среди детей 0-14 лет в Российской Федерации // Туб. и болезни легких. - 2014. - Т. 9. - С. 31-32.
2. Колесников С. И., Савилов Е. Д., Савченков М. Ф., Лещенко Я. А., Малов И. В., Анганова Е. В., Астафьев В. А., Шугаева С. Н. Санитарно-эпидемиологическое благополучие населения Сибири (медико-демографическая и эпидемиологическая характеристика) // Вестник РАМН. - 2016. - № 6. - С. 472-481. DOI: 10.15690/vramn640.
3. Шугаева С. Н. Вакцинопрофилактика туберкулеза у перинатально ВИЧ-экспонированных детей // Сибирский мед. журнал. - 2014. - № 6. - С. 19-23.
4. Charlebois E. D. Short-term risk of HIV disease progression and death in Ugandan children not eligible for antiretroviral therapy // J. Acquir. Immune Defic. Syndr. - 2010. - Vol. 55, № 3. - P. 330-335.
5. Palme I. B., Gudetta B., Degefu H., Bruchfeld J., Muhe L., Cieseke J. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis // Pediatr. Infect. Dis. J. - 2002. - Vol. 14. - P. 1053-1061.
1. Klevno N.I., Aksanova V.A., Belilovskiy E.M., Sevostyanova T.A., Kavtarashvili S.M. Transmission of tuberculosis with concurrent HIV infection in children from 0 to 14 years old in the Russian Federation. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2014, vol. 9, pp. 31-32. (In Russ.)
2. Kolesnikov S I., Savilov E.D., Savchenkov M.F., Leschenko Ya.A., Malov I.V., Anganova E.V., Astafiev V.A., Shugaeva S.N. Sanitary and epidemiological well-being of the population of Siberia (medical and demographic and epidemiological characteristics). *Vestnik RAMN*, 2016, no. 6, pp. 472-481. (In Russ.) doi: 10.15690/vramn640.
3. Shugaeva S.N. Preventive vaccination of tuberculosis in the children with perinatal exposure to HIV. *Sibirskiy Med. Journal*, 2014, no. 6, pp. 19-23. (In Russ.)
4. Charlebois E.D. Short-term risk of HIV disease progression and death in Ugandan children not eligible for antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 2010, vol. 55, no. 3, pp. 330-335.
5. Palme I.B., Gudetta B., Degefu H., Bruchfeld J., Muhe L., Cieseke J. Impact of human immunodeficiency virus 1 infection on clinical presentation, treatment outcome and survival in a cohort of Ethiopian children with tuberculosis. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 2002, vol. 14, pp. 1053-1061.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

FOR CORRESPONDENCE:

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, 664049, г. Иркутск, ул. Юбилейный микрорайон, д. 100.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 100, Yubileyny Mikroraion St., Irkutsk, 664049.

Зоркальцева Елена Юльевна

доктор медицинских наук, доцент,
заведующая кафедрой.
E-mail: zorkaltsewa@mail.ru

Зарицкая Лариса Васильевна

кандидат биологических наук, заведующая лабораторией.
E-mail: zaritskaya_lv@igmapo.ru

Пугачева Светлана Витальевна

ГБУЗ «Областная детская туберкулезная больница»,
главный врач.
664049, г. Иркутск, ул. Жигулевская, д. 4.
Тел.: 8 (3952) 54-34-46, 54-43-88.
E-mail: odtb@list.ru

Elena Yu. Zorkaltseva

Doctor of Medical Sciences, Associate Professor,
Head of the Department.
Email: zorkaltsewa@mail.ru

Larisa V. Zaritskaya

Candidate of Biological Sciences, Head of Laboratory.
Email: zaritskaya_lv@igmapo.ru

Svetlana V. Pugacheva

Regional Children Tuberculosis Hospital, Head Doctor.
4, Zhigulevskaya St.,
Irkutsk, 664049.
Phone: +7 (3952) 54-34-46, 54-43-88.
Email: odtb@list.ru

Поступила 11.09.2018

Submitted as of 11.09.2018