

ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Е. Б. ВАСИЛЬЕВА, М. Э. ЛОЗОВСКАЯ

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Сочетание туберкулеза и ВИЧ-инфекции у детей является для РФ актуальной проблемой в связи с преобладанием среди взрослых больных лиц молодого возраста, что определяет высокий риск рождения детей с перинатальным инфицированием ВИЧ и последующим заражением туберкулезом внутри семьи. Так, в г. Санкт-Петербурге на конец 2013 г. состояло на учете более 300 детей с ВИЧ-инфекцией. Прирост новых случаев ВИЧ-инфекции среди беременных составил около 2,5%.

Цель исследования: определить особенности выявления, диагностики, клинического течения туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией у детей.

Материалы и методы. Проведен анализ 20 случаев заболевания детей сочетанной инфекцией – туберкулез и ВИЧ-инфекция (ТБ/ВИЧ). Пациенты находились в туберкулезном отделении Детской инфекционной больницы № 3 г. Санкт-Петербурга с 2007 по 2013 г. (1-я группа). Возраст детей – от 1 года до 14 лет. Группа сравнения – 30 пациентов с туберкулезом без ВИЧ-инфекции аналогичного возраста (2-я группа), наблюдавшиеся в 2013 г. Методы обследования включали все общепринятые во фтизиатрии, дополненные кожной пробой с препаратом диаскинтест, компьютерной томографией органов грудной и (по показаниям) брюшной полости, УЗИ брюшной полости. Этиологическую диагностику проводили с помощью методов посева на жидкие и плотные питательные среды, полимеразной цепной реакции (ПЦР). Дети с ТБ/ВИЧ проходили иммунологическое обследование в Центре инфекционных заболеваний. Им проводили исследования крови: ИФА-ВИЧ, ПЦР-ВИЧ, иммуноблоттинг, вирусная нагрузка, определение количества CD4-лимфоцитов. Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерной программы Statistica v. 6.1. При сравнении групп по частоте встречаемости качественных признаков применяли χ^2 -критерий Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Структура клинических форм туберкулеза у пациентов 1-й группы была следующей: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВЛУ) – 75% (15 детей), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) – 5% (1) и генерализованный туберкулез – 20% (4). Во 2-й группе детей: ТВЛУ – 76,6% (23), ПТК – 13,3% (4), туберкулезная интоксикация – 6,6% (2), генерализованный туберкулез – 3,3% (1). Таким образом, в группе ТБ/ВИЧ генерализованный туберкулез встречался значительно чаще, чем у детей с туберкулезом без ВИЧ-инфекции ($\chi^2 = 11,9$; $p < 0,05$).

Методом выявления туберкулеза служила массовая туберкулинодиагностика в 1-й группе у 6 (30,0%) детей, во 2-й – у 17 (56,7%) ($\chi^2 = 5,8$; $p < 0,05$). Эпидемиологический метод использован при выявлении туберкулеза у 9 (45%) детей 1-й группы и у 12 (40,0%) ($\chi^2 = 0,82$; $p > 0,05$) – 2-й группы. В то же время контакт с больным туберкулезом установлен у 23 (65%) детей 1-й группы и у 16 (53,3%) – 2-й. Клинические симптомы явились причиной выявления туберкулеза у 5 (25,0%) детей 1-й группы и у 1 (3,3%) ребенка 2-й ($\chi^2 = 10,5$; $p < 0,05$). Перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции установлен у 18 (90,0%) детей 1-й группы: у 2 детей, у которых туберкулез выявлен в 7 и 13 лет, источник ВИЧ-инфекции не обнаружен. Выявление ВИЧ-инфекции у 15 (75%) детей происходило при обследовании в связи с перинатальным контактом, 8 из них наблюдались в Центре инфекционных заболеваний с рождения. У 2 пациентов ВИЧ-инфекция диагностирована в возрасте трех лет, у 2 – в семь лет, у 1 ребенка – в тринадцать лет. У 3 пациентов ВИЧ-инфекция выявлена при обследовании в туберкулезном отделении, у 2 – перед поступлением в туберкулезное отделение.

Установлено, что во 2-й группе вакцинированы БЦЖ 92,5% детей, у 7,5% – были медотводы. В 1-й группе вакцинировано 11 (55%) детей. Из них 8 детям вакцинация БЦЖ проведена в роддоме, при этом было известно о перинатальном контакте по ВИЧ-инфекции у 5 детей. Все дети с ВИЧ-инфекцией и развившимся генерализованным туберкулезом имели в анамнезе противотуберкулезную вакцинацию. Одному ребенку с генерализованным туберкулезом в возрасте 7 лет была проведена ревакцинация БЦЖ. Туберкулез развивался менее чем через год после ревакцинации, тогда же была выявлена ВИЧ-инфекция.

Изучение чувствительности к туберкулину показало следующее. Во 2-й группе положительные туберкулиновые пробы отмечали у 100% больных; в 1-й группе – лишь у 13 (65%). Проба с диаскинтестом проведена всем детям во 2-й группе, доля положительных результатов – 83,3% (25 детей). В 1-й группе проба с диаскинтестом выполнена 15 детям, положительный результат отмечен у 7 (46,7%) детей. Разница между группами статистически достоверна ($\chi^2 = 6,5$; $p < 0,05$).

У всех пациентов 1-й группы диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден в Центре инфекционных заболеваний, стадии ВИЧ-инфекции – IVA, IVB. Лабораторный контроль ВИЧ-инфекции показал, что при выявлении ограниченного туберкулеза у детей количество CD4-лимфоцитов варьировало от 17 до

35%, вирусная нагрузка – 16-25 тыс./копий в мл. У детей с генерализованным туберкулезом количество CD4-лимфоцитов составляло от 8 до 15%. Вирусная нагрузка – до 1 млн копий в мл. Клиническое обследование больных установило более выраженные симптомы интоксикации в 1-й группе больных – полиаденопатия и субфебрилитет выявлены в 100% случаев, тогда как во 2-й группе в 60 и 10% случаев соответственно ($p < 0,05$). Гепатоспленомегалию выявляли также более часто у детей в 1-й, чем во 2-й группе: у 45,0 и 33,3% соответственно ($\chi^2 = 1,8$; $p > 0,05$). Гипохромную анемию регистрировали у 40% пациентов 1-й группы и у 6,7% детей 2-й ($\chi^2 = 23,9$; $p < 0,05$). Бактериологическое подтверждение диагноза (посев и ПЦР) имело место у 1 больного 1-й группы и 2 больных 2-й группы. Ос-

новным подтверждением туберкулеза у детей ТБ/ВИЧ остается рентгеномографический метод с регистрацией характерной динамики процесса на фоне противотуберкулезной терапии. Результат лечения туберкулеза у больных как 1-й, так и 2-й групп был благоприятным, летальных исходов не было.

Выводы. 1. При выявлении туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией следует использовать клинический и рентгенологический методы.

2. Массовая туберкулинодиагностика и пробы с диаскинтестом демонстрируют снижение эффективности по сравнению с детьми без ВИЧ. Отрицательная реакция на туберкулиновую пробу и пробу с диаскинтестом у детей с ВИЧ-инфекцией не может являться критерием отсутствия туберкулеза.

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ПОВЫШЕНИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА С ЛЕКАРСТВЕННОЙ УСТОЙЧИВОСТЬЮ МИКОБАКТЕРИЙ

П. И. ЕЛИСЕЕВ^{1,2}, И. В. ТАРАСОВА¹, А. О. МАРЬЯНДЫШЕВ²

¹ТБУ АО «Архангельский областной клинический противотуберкулезный диспансер»,

²ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск

Цель исследования: оценка эффективности диагностики туберкулеза (ТБ) с лекарственной устойчивостью *M. tuberculosis* (МБТ) на основе применения молекулярно-генетических методов Genotype; определение сроков начала лечения и результатов химиотерапии у больных туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ ТБ) с использованием различных диагностических методик.

Материалы и методы. В исследование включено 295 пациентов с впервые выявленным МЛУ ТБ в Архангельской области. Данные пациенты составили две группы. В 1-ю группу ($n = 163$) включены пациенты, у которых МЛУ ТБ был выявлен до 2009 г. включительно методом абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена и жидкой питательной среде BacTAlert (bioMérieux), во 2-ю группу ($n = 132$) – больные ТБ, зарегистрированные в 2010 г. и позже, у которых МЛУ ТБ был определен методами Genotype (Hain Lifescience) и Bactec MGIT 960 (Becton Dickinson). Для всех пациентов было рассчитано время от первого обращения за медицинской помощью до начала лечения МЛУ ТБ и определены исходы лечения. Данные показатели сопоставлены в двух группах. Подготовка баз данных и математические вычисления проводили в табличном редакторе MS Excel. Расчет 95%-ных доверительных интервалов, средних величин, медиан, критерия χ^2 Пирсона осуществлен на персональном компьютере с использованием статистических программ EpiInfo, EpiTable, Mathworks MatLAB, 2009.

Результаты. Применение новых методов привело к сокращению времени выявления МЛУ ТБ. Пациенты с положительным результатом микроскопии, у которых МЛУ ТБ выявлен молекулярно-генетическим методом, начинали курс лечения на 50 и 66 дней раньше (медиана) по сравнению с пациентами, у которых МЛУ ТБ был обнаружен с помощью методов BacTAlert (bioMérieux) и абсолютных концентраций на среде Левенштейна – Йенсена соответственно. Для пациентов с отрицательным результатом микроскопии мокроты данный показатель составил 78 дней (медиана). Эффективный курс химиотерапии во 2-й группе, где использовали молекулярно-генетические методы диагностики МЛУ ТБ, отмечался в 65% случаев. В 1-й группе, где применяли культуральные методы, данный показатель был ниже ($p < 0,05$) и составил 44,8%. Смертность от всех причин и прерывание лечения реже регистрировали во 2-й группе, чем в 1-й: 7,6 и 15,9% ($p < 0,05$) соответственно, прерывание лечения – 18,2 и 32,5% ($p < 0,05$) соответственно. Различия показателей безуспешного лечения, формирования ШЛУ ТБ, а также конверсия результатов бактериоскопии и посева мокроты были статистически незначимы.

Выводы. Применение молекулярно-генетических методов позволило сократить сроки выявления пациентов с МЛУ ТБ. Раннее начало лечения достоверно улучшило результаты химиотерапии у этих больных.