

КЛИНИКА И ТЕЧЕНИЕ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

С. Н. ШУГАЕВА¹, А. Г. ПЕТРОВА²

THE CLINICAL PICTURE AND COURSE OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN WITH PERINATAL HIV INFECTION

S. N. SHUGAEVA¹, A. G. PETROVA²

¹ТБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»
²ТБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»

Обследовано 125 детей: 65 детей, больных туберкулезом и перинатальной ВИЧ-инфекцией (сплошная выборка); 60 детей, больных туберкулезом (парная выборка). Развитие туберкулезного процесса на фоне перинатального инфицирования ВИЧ проявлялось более выраженной прогрессией с регистрацией распространенных и осложненных форм туберкулеза, высокой встречаемостью диссеминации возбудителя. Приверженность и своевременный старт антиретровирусной терапии способствовали преимущественному формированию туберкулезных процессов в пределах лимфатической системы у большинства детей и адекватному времени регрессии туберкулезных изменений. Естественное течение ВИЧ-инфекции усугубляет туберкулезный процесс, способствует развитию диссеминированных, в том числе генерализованных форм, существенно снижает эффективность противотуберкулезной терапии и является значимым предиктором летальности.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция, дети.

Examinations were made in 125 children, including 65 with tuberculosis and perinatal HIV infection (a continuous sample) and 60 with tuberculosis (a paired sample). The tuberculous process developing in the presence of perinatal HIV infection was manifested by a more marked progression with the registration of the disseminated and complicated forms of tuberculosis, the high frequency of pathogenic dissemination. Adherence to and timely start of antiretroviral therapy contributed to the predominant formation of tuberculous processes within the lymphatic system in most children and to the adequate time of regression of tuberculous changes. The natural course of HIV infection aggravates the tuberculous process, favors the development of disseminated, including generalized, forms, substantially decreases the efficiency of antituberculosis therapy, and is an important predictor of mortality.

Key words: tuberculosis, HIV infection, children.

На территории Российской Федерации в течение многих лет в структуре детской заболеваемости туберкулезом преобладают ограниченные, склонные к самозаживлению формы. Случаи развития прогрессирующих и генерализованных процессов единичны [1].

Перинатальное инфицирование ВИЧ приводит к максимальному риску реализации туберкулезного процесса и способствует развитию обширных, нередко фатальных форм туберкулеза у инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ) детей [2, 3].

С целью выявления особенностей клиники и течения туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией изучили все случаи коинфекции, зарегистрированные на территории области с 2000 по 2012 г.

ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (группа ВИЧи/ТБ), и 60 детей с монотуберкулезом (группа ТБ). Отбор детей в группу ВИЧи/ТБ проводили методом сплошной выборки, в группу ТБ – парным. Дизайн исследования: проспективное, открытое, сравнительное. Группы были сопоставимы по полу и возрасту пациентов: в группе ВИЧи/ТБ медиана возраста – 3,4 года, 48% мальчиков и 52% девочек, в группе ТБ медиана возраста – 4,2 года, 46% мальчиков и 54% девочек ($p > 0,05$).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакетов Statistica-6. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез о существовании межгрупповых различий p принят равным 0,05 (критерии z , χ^2 , Фишера).

Материалы и методы

С одобрения локального этического комитета обследовано 125 детей: 65 детей, больных

Результаты и обсуждение

У 40 (61,5%) детей группы ВИЧи/ТБ диагноз ВИЧ-инфекции был установлен до манифес-

тации туберкулезного процесса. Распределение клинических стадий ВИЧ-инфекции до подтверждения диагноза туберкулеза у детей группы ВИЧи/ТБ представлено на рис. 1. Стадия вторичных заболеваний (4А, 4Б, 4В) диагностирована более чем у половины детей. Обращает внимание регистрация 4В стадии у каждого десятого ребенка, больного ВИЧ-инфекцией, причем у этих детей структура клинических форм туберкулеза была максимально неблагоприятной, в 4 случаях – с фатальным исходом заболевания.

В группе ТБ смертельных исходов туберкулеза не зафиксировано. Генерализованный туберкулез, как проявление неуклонно прогрессирующего течения ВИЧ-инфекции на фоне тяжелого иммунодефицита, стал причиной смерти у 4 детей группы ВИЧи/ТБ. Один ребенок скончался от пневмоцистной пневмонии, диагностированной у него туберкулез внутригрудных лимфоузлов расценен как сопутствующее заболевание, не участвовавшее в танатогенезе.

Возраст умерших детей не достигал 3 лет, все они до манифестации заболевания проживали в социально девиантных семьях. В условиях тесного семейного контакта с больными фатальным туберкулезом родителями либо ближайшими родственниками. У всех детей в анамнезе документировано ненадлежащее медицинское наблюдение по вине родителей, отказ родителей от антиретровирусной терапии (АРВТ) либо позднее обращение в центр СПИДа.

Клиническая структура форм туберкулеза у детей группы ТБ не отличалась от регистрируемой на протяжении последних 10 лет структуры первичных форм у детей на территории Иркутской области и характеризовалась преимущественным изолированным вовлечением в процесс внутригрудных лимфатических узлов в 72-76% случаев, формированием пер-

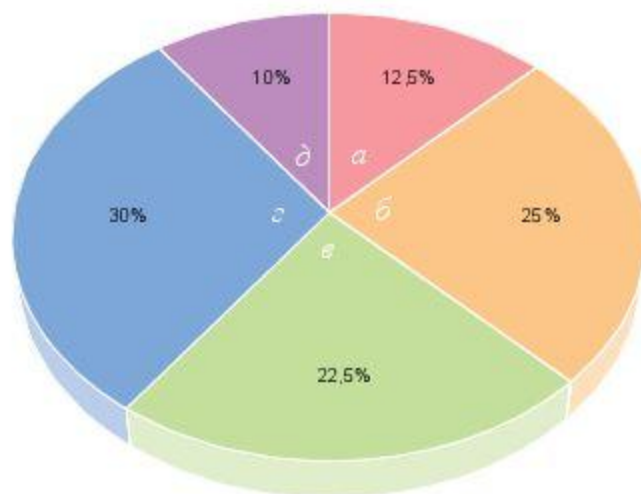


Рис. 1 Распределение клинических стадий ВИЧ-инфекции у детей на момент установления диагноза туберкулеза: а – 2-я, б – 3-я, в – 4А, г – 4Б, д – 4В стадии (n = 40), %

вичного туберкулезного комплекса у 12-15% детей. У детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией ограниченные формы туберкулеза встречались значительно реже на фоне высокой частоты диссеминированных, генерализованных и полиорганных процессов (табл.). Туберкулез центральной нервной системы (ЦНС) у детей, перинатально инфицированных ВИЧ, протекал на фоне диссеминированных процессов в легочной ткани в виде менингоэнцефалитов. Менингеальная форма туберкулеза ЦНС зарегистрирована в одном случае. Туберкулезные поражения костно-суставной и мочевыделительной систем у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией встречались только при полиорганных и генерализованных процессах.

Развитие туберкулезного процесса на фоне перинатального инфицирования ВИЧ закономерно проявлялось более выраженным прогрес-

Таблица

Клиническая структура туберкулеза у детей при ассоциации с ВИЧ-инфекцией и у детей с моноинфекцией туберкулеза, P ± m%

Клиническая характеристика процесса	Группа ВИЧи/ТБ, n = 65	Группа ТБ, n = 60
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	55,38 ± 6,17*	75,00 ± 5,59
Первичный туберкулезный комплекс	18,46 ± 4,81	13,33 ± 4,39
Диссеминированный туберкулез	21,54 ± 5,1*	1,67 ± 1,65
Туберкулез ЦНС	9,23 ± 3,59*	0,00 ± 6,25
Туберкулез костно-суставной системы	3,08 ± 2,14	1,67 ± 1,65
Туберкулез мочевой системы	6,15 ± 2,98	0,00 ± 6,25
Генерализованный туберкулез	9,23 ± 3,59*	0,00 ± 6,25
Полиорганный локализация (поражение 2 органов и систем и более)	36,92 ± 5,99*	3,33 ± 2,32

Примечание: * – статистически достоверные межгрупповые различия по критерию z.

сированием с формированием распространенных и осложненных форм туберкулеза, высокой частотой диссеминации возбудителя (рис. 2).

Установлена четкая зависимость распространенности туберкулезного процесса у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией от своевременности старта АРВТ и приверженности терапии (рис. 3).

Высокая приверженность и своевременный старт АРВТ по клиническим, вирусологическим и иммунологическим критериям у 20 детей группы ВИЧи/ТБ способствовали преимущественному формированию туберкулезных процессов в пределах лимфатической системы у 70% детей и адекватному времени регрессии туберкулезных изменений у 80% детей. И, напротив, естественное течение ВИЧ-инфекции при имеющихся показаниях к терапии приводило к формированию полиорганного процесса более чем у половины детей (у 12 из 19 детей, 63%), замедленной динамике или отсутствию регрессии процесса у 73% детей (14 из 19 детей) ($\chi^2, p < 0,002$).

При естественном течении ВИЧ-инфекции на фоне иммунодефицита туберкулезные изменения у детей отличались склонностью к прогрессированию. При проспективном наблюдении этих детей отмечено отсутствие либо малая выраженность положительной динамики туберкулезного процесса на фоне адекватной антимикобактериальной терапии. Клиническая и рентгенологическая регрессия изменений наступала только после присоединения АРВТ.

По сравнению с детьми группы ТБ у детей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом чаще регистрировали процессы в фазе инфильтрации ($\chi^2, p < 0,001$), что можно объяснить интенсив-

ностью и целенаправленностью диагностических мероприятий в рамках диспансерного наблюдения больных ВИЧ-инфекцией детей и, косвенно, более выраженной клинической симптоматикой при манифестации туберкулеза в этой группе детей.

Интоксикационный синдром при манифестации туберкулеза диагностирован у всех детей группы ВИЧи/ТБ и у 32 (53,3%) детей группы ТБ ($p < 0,0001$, критерий Фишера). Необходимо отметить, что температурная реакция у детей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом при манифестации заболевания на фоне иммуносупрессии не всегда соответствовала распространенности процесса, типу воспалительной реакции и либо была нормальной, либо фебрильной, что согласуется с данными о гиперпродукции провоспалительных цитокинов на фоне иммунодефицитного состояния у детей, больных ВИЧ-инфекцией [2]. У детей группы ТБ температурная реакция соответствовала распространенности процесса и форме туберкулеза, не отклоняясь от нормальных значений или проявляясь повышением температуры тела до субфебрильных цифр, фебрильная температура наблюдалась у детей с диссеминированным туберкулезом.

Дефицит массы тела в момент установления диагноза туберкулеза у детей отмечен в обеих группах, имея тенденцию к большей частоте встречаемости и выраженности в группе ВИЧи/ТБ.

Вопросы о необходимости и эффективности противотуберкулезной вакцинации детей, перинатально экспонированных ВИЧ, до сих пор остаются дискуссионными. В предыдущих работах показано, что ранняя щадящая иммунизация на основе традиционных сроков проведения и показаний к вакцинации формирует адекватный,

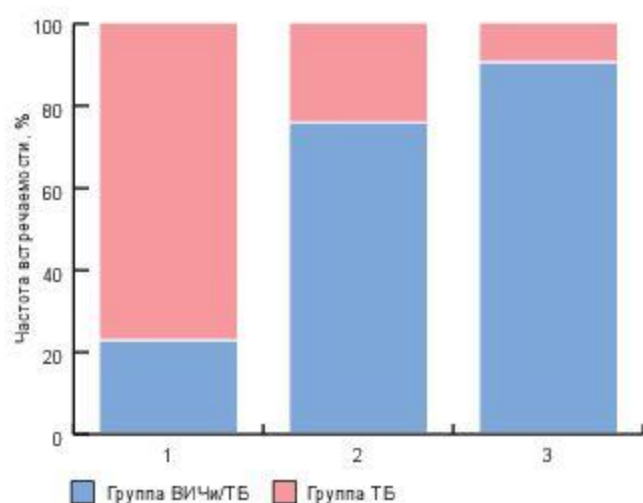


Рис. 2. Частота встречаемости различных вариантов туберкулезных процессов (1 – ограниченные, 2 – распространенные и осложненные, 3 – диссеминированные) у детей анализируемых групп, %

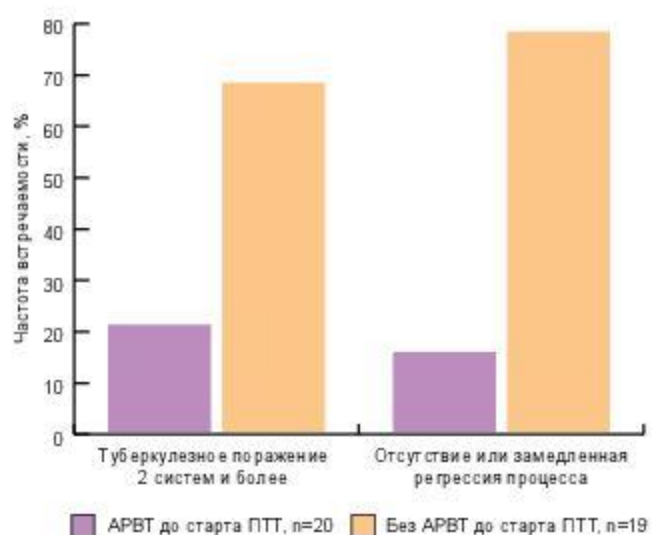


Рис. 3. Частота встречаемости полиорганного туберкулеза и неадекватной регрессии процессов у детей анализируемых групп, %

умеренно выраженный противотуберкулезный иммунитет, подтверждаемый местными реакциями и кожными туберкулиновыми тестами. Доказана высокая безопасность ранней щадящей вакцинации БЦЖ у детей при реализации перинатальной ВИЧ-инфекции [2-4].

Результаты исследования подтверждают сделанные ранее выводы и полученные сведения о клинической структуре туберкулеза, возрасте манифестации туберкулеза у детей в зависимости от вакцинации БЦЖ.

Достоверные сведения о вакцинации БЦЖ-М имелись у 42 детей в группе ВИЧ/ТБ: 24 привитых ребенка в периоде новорожденности и первые месяцы жизни по обоснованным показаниям и 18 не привитых детей по разным причинам, чаще по медицинским противопоказаниям. Туберкулез у привитых детей развивался в возрастном диапазоне 2,7-8,5 года (Me – 4 года), в то время как у не привитых против туберкулеза детей заболевание манифестировало в значимо младшем возрасте: диапазон – 1,2-4,5 года (Me – 2 года).

Заболевание туберкулезом детей младшего возраста в связи с анатомо-физиологическими особенностями сопряжено с развитием более тяжелых и распространенных форм, что отразилось на клинической структуре туберкулеза у не вакцинированных БЦЖ детей. У трети детей (33,3%) диагностированы диссеминированные, в том числе и генерализованные формы туберкулеза (12,5% в группе привитых детей), летальным исходом завершились генерализованные формы туберкулеза у 3 детей. У привитых БЦЖ-М детей летальных исходов туберкулеза не зарегистрировано.

Клиническая структура, частота полиорган-ных процессов, регрессия клинических и рентгенологических признаков туберкулезного процесса у детей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом статистически не отличалась от этих же параметров у детей с моноинфекцией туберкулеза при соблюдении следующих условий: отсутствие исходных изменений или незначительные отклонения в иммунном статусе ребенка; своевременное назначение стартовой схемы АРВТ и высокая приверженность терапии; отсутствие отклонения от медицинского наблюдения ребенка в общей педиатрической сети в анамнезе; своевременность направления к фтизиатру и полное комплексное обследование в рамках диспансерного наблюдения больных ВИЧ-инфекцией детей.

Выводы

Манифестация туберкулезного процесса возможна на любом этапе течения перинатальной ВИЧ-инфекции, в большинстве случаев туберкулез присоединяется на стадии вторичных заболеваний.

Туберкулезные процессы у детей, больных ВИЧ-инфекцией, характеризуются большей распространенностью, вовлечением двух и более органов и систем у одной трети детей, склонностью к прогрессированию на фоне иммуносупрессии.

Естественное течение ВИЧ-инфекции усугубляет течение туберкулезного процесса, способствует развитию диссеминированных, в том числе генерализованных форм, существенно снижает эффективность противотуберкулезной терапии и является значимым предиктором летальности детей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Своевременный старт и высокая приверженность антиретровирусной терапии служат залогом благоприятного течения туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией. На фоне АРВТ у детей развиваются ограниченные, преимущественно в пределах лимфатической системы, процессы с адекватной регрессией на фоне противотуберкулезной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Севастьянова Т. А., Клевко Н. И. Туберкулез у детей и подростков в России к началу XXI в. // Вестник Росздравнадзора. – 2013. – № 3. – С. 19-23.
2. Петрова А. Г. Перинатальная ВИЧ-инфекция. – Иркутск: РИО НИЦРВХ СО РАМН. – 2010. – 248 с.
3. Шугаева С. Н., Петрова А. Г., Кислевич В. Т. Опыт диагностики, лечения и профилактики туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией // Дальневост. мед. журн. – 2008. – № 1. – С. 117-118.
4. Шугаева С. Н., Петрова А. Г., Пашкова Л. П. Предупреждение и раннее выявление туберкулеза у детей с потенциальным риском и реализованной ВИЧ-инфекцией в детской лечебной сети // Сибир. мед. журн. – 2011. – № 8. – С. 82-84.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Шугаева Светлана Николаевна

*ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»,
кандидат медицинских наук, доцент кафедры туберкулеза.
E-mail: shugaeva_s@mail.ru*

Поступила 03.02.2014