

### ФАКТОРЫ РИСКА ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ С ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

С. Н. ШУГАЕВА<sup>1</sup>, Е. Д. САВИЛОВ<sup>1,2</sup>

#### RISK FACTORS OF DEVELOPING TUBERCULOSIS IN CHILDREN WITH PERINATAL HIV INFECTION

S. N. SHUGAEVA<sup>1</sup>, E. D. SAVILOV<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования», г. Иркутск  
<sup>2</sup>ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» Сибирского отделения РАМН, г. Иркутск

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical Academy for Postgraduate Training, Irkutsk, RF

<sup>2</sup>Research Center of Family Health and Reproduction Problems, Irkutsk, RF

Обследовано 130 детей: 65 детей, больных туберкулезом и перинатальной ВИЧ-инфекцией (сплошная выборка); 65 детей, больных туберкулезом (парная выборка по гендерно-возрастным признакам). К значимым факторам риска туберкулеза при инфицировании ВИЧ отнесены: контакт с больным активным туберкулезом (ОШ = 2,2 [1,03-4,60]), отсутствие противотуберкулезной вакцинации (ОШ = 7,9 [2,2-28,5]), дефекты полноты и кратности лучевых осмотров взрослого окружения ребенка (ОШ = 4,4 [2,0-9,6]), ненадлежащее наблюдение больного ВИЧ-инфекцией ребенка в учреждениях общей лечебной сети (ОШ = 2,6 [1,2-5,4]) и социально-девиантное поведение взрослых членов семьи (ОШ = 3,8 [1,8-8,0]).

*Ключевые слова:* туберкулез, ВИЧ-инфекция, дети, факторы риска.

130 children were examined: 65 children suffering from tuberculosis and perinatal HIV-infection (continuous sampling); 65 children suffering from tuberculosis (pairwise sampling as per gender and age). The following was considered to be a significant risk factor in TB/HIV co-infection: exposure to the infectious tuberculosis patient (OR = 2.2 [1.03-4.60]); lack of anti-tuberculosis vaccination (OR = 7.9 [2.2-28.5]); defects in completeness and frequency of X-ray examination of the adults surrounding the child (OR = 4.4 [2.0-9.6]); poor follow-up of the HIV-infected child in the general medical services (OR = 2.6 [1.2-5.4]) and socially marginalized behavior of the adult family members (OR = 3.8 [1.8-8.0]).

*Key words:* tuberculosis, HIV-infection, children, risk factors.

Одной из важнейших суперинфекций у больных ВИЧ-инфекцией, определяющей тяжесть течения болезни и витальный прогноз, является туберкулез. Кооперация и синергичность этих инфекций привели к возникновению и дальнейшей прогрессии нового эпидемического процесса – ВИЧ-ассоциированного туберкулеза, масштабы которого особенно заметны в регионах с высокой распространенностью ВИЧ-инфекции и туберкулеза [3, 9].

На территориях, неблагоприятных по обеим инфекциям, туберкулез развивается у 50-75% больных ВИЧ-инфекцией, обеспечивая негативную динамику эпидемиологических показателей коморбидной патологии [2, 3, 9]. Например, Иркутская область, являющаяся одной из наиболее неблагоприятных российских территорий по пораженности ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, в 2010 г. стала «лидером» и по распространенности ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (70,5 ‰/10000), сохраняя напряженность ситуации до настоящего времени [5].

В эпидемический процесс ВИЧ-ассоциированного туберкулеза вовлечены все возрастные группы населения, в том числе и дети [1-3, 6, 9, 10]. Уста-

новлено, что резистентность к туберкулезной инфекции при перинатальном инфицировании ВИЧ в первую очередь зависит от исходной степени иммуносупрессии, темпов прогрессирования и стадии ВИЧ-инфекции. В клинических исследованиях подчеркивается значимая роль антиретровирусной терапии в снижении заболеваемости туберкулезом больных ВИЧ-инфекцией детей (до 70%), особенно при сочетании ее с превентивной терапией туберкулеза (до 90%). И наоборот, естественное течение ВИЧ-инфекции способствует более частому развитию прогрессирующего, тяжелого течения туберкулеза даже на фоне адекватной специфической терапии [7, 8, 11].

Тем не менее многие аспекты эпидемиологии туберкулеза у больных перинатальной ВИЧ-инфекцией детей, несмотря на подчеркнутую в научных публикациях важность этой проблемы, остаются недостаточно изученными [1, 5]. Выявление факторов риска туберкулеза позволит выделить максимально уязвимые медико-социальные группы среди больных ВИЧ-инфекцией детей и оптимизировать мероприятия по профилактике и раннему выявлению этой важнейшей суперинфекции.



Цель исследования: выявление факторов риска туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей для оптимизации комплекса противотуберкулезных мероприятий и улучшения качества оказания медицинской помощи детскому населению данной категории.

### Материалы и методы

На базе Иркутского областного противотуберкулезного диспансера и Иркутской областной детской туберкулезной больницы проведено ретроспективное исследование факторов риска у 130 больных туберкулезом детей, разделенных на две сопоставимых группы: группа ВИЧ/ТБ (основная) – 65 детей, больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом (сплошная выборка, период 2000-2013 гг.), и группа ТБ (группа сравнения) – 65 детей с моноинфекцией туберкулеза (парная выборка по гендерно-возрастным признакам). Средний возраст детей (по медиане) в основной группе наблюдения составил 3 года, а в группе сравнения – 3 года 4 месяца ( $p > 0,05$ ). По гендерному признаку обе группы были полностью идентичны (48% мальчиков и 52% девочек).

Методы исследования: выкопировка медицинской документации (амбулаторная карта развития детей ф. № 112, амбулаторная карта больного туберкулезом, карта стационарного больного); интервьюирование родителей (опекунов) детей и врачей-педиатров поликлинической службы.

Исследование включало изучение 11 показателей, разделенных на 2 блока: блок признаков, ассоциированных с туберкулезной инфекцией (5 признаков), и блок, включающий социальные параметры (6 признаков).

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакетов программ

SPSS Statistic-17 и рекомендаций, изложенных в соответствующих руководствах [4, 6]. Данные представлены в виде абсолютных ( $n$ ) и относительных величин с доверительными интервалами ( $P$  [ДИ<sub>0,95</sub>]). При оценке вероятности события рассчитаны отношение шансов и доверительные интервалы к нему (ОШ [ДИ<sub>0,95</sub>]). Критический уровень значимости ( $p$ ) при проверке статистических гипотез о существовании различий принят равным 0,05 ( $z$ -критерий; критерий  $\chi^2$ : при  $P_{abc} < 10$  –  $\chi^2$  с поправкой Йетса, при  $P_{abc} < 5$  – двусторонний точный критерий Фишера).

Термин «социальная девиация» использован в медицинском аспекте и применен по отношению к семьям, члены которых имели алкогольную и/или наркотическую зависимость.

### Результаты исследования

Сопоставление по 5 показателям, принадлежащим к первому блоку детерминант риска туберкулеза, представлено в табл. 1. Сравнительный анализ выявил наличие выраженных неблагоприятных изменений изучаемых показателей у детей, больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом.

Большую распространенность в основной группе наблюдения демонстрировали 4 из 5 анализируемых показателей. С преобладающими частотами (более 60%) выявлены 3 первых указанных в таблице признака, 2 из которых – «установлен контакт с больным(и) активным туберкулезом» и «дефекты флюорографического (ФЛГ) обследования взрослого окружения ребенка» – имели частоты более 75% и статистические отличия от уровня их распространенности в группе сравнения. Статистическая значимость различий подтверждена также для признака «отсутствие противотуберкулезной вакцинации», выявленного примерно у каждого пятого ребенка с коморбидной патологией.

Таблица 1

Сравнение частот встречаемости признаков, ассоциированных с туберкулезной инфекцией, ( $P_{abc}/\%$  [ДИ<sub>0,95</sub>]) у детей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и туберкулезом

Признак	Группа ВИЧ/ТБ, $n = 65$	Группа ТБ, $n = 65$	$\chi^2; p$	ОШ [ДИ <sub>0,95</sub> ]
Установлен контакт с больным(и) активным туберкулезом	49/75,4 [-]	38/58,5 [45,0-71,9]	4,20 0,0403	2,2 [1,03-4,60]
Дефекты ФЛГ-обследования взрослого окружения ребенка	52/80,0 [-]	31/47,7 [34,0-61,3]	14,70 0,0001	4,4 [2,0-9,6]
Отсутствие или низкая приверженность терапии ЛТИ до выявления туберкулеза	40/61,5 [48,2-74,9]	42/64,6 [51,5-77,7]	0,13 0,7163	0,8 [0,4-1,8]
Отсутствие противотуберкулезной вакцинации	18/27,7 [-]	3/4,6 [-]	– 0,0006	7,9 [2,2-28,5]
Поствакцинный рубец отсутствует или менее 3 мм	10/21,3 [-]	16/25,8 [-]	1,20 0,2730	0,8 [0,3-1,9]

Примечание: полужирный шрифт – статистическая значимость различий по критерию  $\chi^2$ ; [-] – ДИ не рассчитан при  $30\% > P > 70\%$ .



По данным настоящего исследования, риск развития туберкулезного процесса у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией был тесно связан с наличием контакта с больным(и) активным туберкулезом, ожидаемо чаще выявляемого у 75,4% детей группы ВИЧн/ТБ (ОШ – 2,2). Большая частота встречаемости установленного контакта с больными туберкулезом у детей группы ВИЧн/ТБ, по нашему мнению, связана прежде всего с высокой распространенностью туберкулеза как вторичной патологии ВИЧ-инфекции у взрослых и более высокой контагиозностью микобактериальной инфекции у детей за счет основного заболевания, т. е. ВИЧ-инфекции.

Тем не менее обращает на себя внимание то, что у каждого четвертого больного ВИЧ-ассоциированным туберкулезом ребенка источник микобактериальной инфекции не установлен. На фоне крайне высокой распространенности в основной группе дефектов полноты и кратности профилактических ФЛГ-осмотров взрослого окружения детей (80,0%) данный факт свидетельствует как о высокой вероятности значимо большего «резервуара» туберкулезной инфекции в окружении больных ВИЧ-инфекцией детей, так и о недостаточной эффективности мер эпидемиологического контроля по отношению к данной инфекции в изучаемой когорте детского населения.

Высокая распространенность и статистически значимое отличие частоты встречаемости показателя «дефекты ФЛГ-обследования взрослого окружения ребенка» позволяют отнести его к значимым предикторам туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией.

О низкой эффективности рассматриваемого направления профилактической деятельности сви-

детельствуют также недостатки организации профилактических лучевых осмотров окружения детей группы сравнения. С нашей точки зрения, устранение дефектов лучевого скрининга взрослого окружения детей в общей лечебной сети в значительной степени может способствовать повышению качества оказания противотуберкулезной помощи детскому населению. В этой группе наблюдения дефекты ФЛГ-обследования также находились на недопустимо высоком уровне (47,7%).

К значимому фактору риска туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей отнесен и признак «отсутствие противотуберкулезной вакцинации», выявленный практически у каждого пятого ребенка с коморбидной патологией (27,7%) и лишь у каждого двадцатого больного монотуберкулезом (4,6%) (ОШ – 7,9). Если учесть, что в группе ТБ были вакцинированы 95,4% детей, что совпадает с популяционными показателями охвата вакцинацией на территории РФ и Иркутской области в течение последних 10 лет (z-критерий,  $p > 0,05$ ), то становится очевидным, что противотуберкулезная иммунизация детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями, является мощным сдерживающим фактором эпидемического распространения ВИЧ-ассоциированного туберкулеза у детей.

Следующий раздел исследования посвящен выявлению социально-ассоциированных признаков, являющихся предикторами туберкулеза при коинфицировании ВИЧ. В табл. 2 приведено сравнение частоты встречаемости 6 социально-ассоциированных негативных признаков, большинство которых (5 из 6) демонстрировали большую распространенность в группе детей с коморбидной патологией. Статистическую значимость различий по частоте встречаемости выявили по двум признакам: «де-

Таблица 2

Сравнение частот встречаемости социально-ассоциированных признаков ( $P_{аб}/\%$  [ДИ<sub>0,95</sub>]) у детей с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом и туберкулезом

Признак	Группа ВИЧн/ТБ, n = 65	Группа ТБ, n = 65	$\chi^2; P$	ОШ [ДИ <sub>0,95</sub> ]
Дефекты медицинского наблюдения детей в общей лечебной сети	48/73,8 [-]	34/52,3 [38,7-66,0]	6,47 0,0110	2,6 [1,2-5,4]
Социально-девиантное поведение членов семьи	41/63,1 [49,8-76,3]	20/30,8 [18,0-43,5]	13,62 0,0002	3,8 [1,8-8,0]
Низкая финансовая обеспеченность семьи	52/80,0 [-]	49/75,4 [-]	0,40 0,5274	1,3 [0,6-3,0]
Неработающие родители или опекуны	44/67,9 [54,8-80,6]	37/56,9 [43,4-70,5]	1,6 0,2052	1,6 [0,8-3,2]
Неполная нуклеарная семья	28/43,1 [29,5-56,6]	31/47,7 [34,0-61,3]	0,28 0,5972	0,8 [0,4-1,7]
Сиротство (в том числе социальное)	6/9,2 [-]	2/3,1 [-]	- 0,2735	3,2 [0,6-16,5]

Примечание: полужирный шрифт – статистическая значимость межгрупповых различий по критерию  $\chi^2$ ; [-] – ДИ не рассчитан при  $30\% > P > 70\%$ .



фекты медицинского наблюдения детей в общей лечебной сети» и «социально-девиантное поведение членов семьи».

Вероятность развития туберкулеза в группе наблюдения детей с ВИЧ-инфекцией напрямую связана прежде всего с пробелами в профилактической деятельности медицинской службы. К ним следует отнести дефекты ФЛГ-обследования взрослого окружения (рассмотренные выше) и ненадлежащее медицинское наблюдение детей в учреждениях общей лечебной сети. Выявленное в 73,8% случаев ненадлежащее наблюдение больных ВИЧ-инфекцией детей в учреждениях педиатрической сети способствовало не только развитию туберкулеза, но и высокому риску его неблагоприятного течения в дальнейшем [7].

В этой связи следует отметить, что высокая частота встречаемости в сравниваемых группах детей признака социальной девиации семьи (63,1% в группе ВИЧ/ТБ и 30,8% в группе ТБ) является не только весьма характерной для рассматриваемого заболевания, но и относится к выраженному социальному предиктору туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией.

К значимым маркерам риска туберкулеза в обеих группах наблюдения следует также отнести такие социально-ассоциированные признаки, как низкая финансовая обеспеченность семьи (80,0% в основной группе и 75,4% в группе сравнения), неработающие родители или опекуны (67,9 и 56,9% соответственно) и неполная семья (43,1 и 47,7% соответственно). Все эти признаки не имели значимых межгрупповых различий. Тем не менее последняя группа маркеров риска в совокупности с низкой приверженностью превентивной терапии латентной туберкулезной инфекции закономерно повышают риск активного туберкулеза у детей независимо от их ВИЧ-статуса.

### Заключение

По результатам исследования выявлены следующие факторы риска туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией: контакт с больным(и) активным туберкулезом, отсутствие противотуберкулезной вакцинации, дефекты полноты и кратности ФЛГ-осмотров взрослого окружения детей, ненадлежащее наблюдение детей в общей лечебной сети, социальная девиация семьи.

Дефекты медицинского сопровождения детей в значимой мере обусловлены алкогольной и/или наркотической зависимостью взрослых членов семьи больных ВИЧ-инфекцией детей, вероятность которой в 3,8 раза выше по сравнению с окружением детей с ВИЧ-негативным статусом.

Воздействие выявленных факторов риска туберкулеза может быть нивелировано усилением мер

эпидемиологического контроля в общей лечебной и фтизиатрической службах.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Клевно Н. И., Сокопская Е. А. Туберкулез у детей и подростков в России в XXI веке // Совершенствование мед. помощи больным туберкулезом: матер. Всерос. науч.-практ. конф. – СПб., 2011. – С. 328-330.
2. Нецаева О. Б., Эйсмонт Н. В. Эпидемическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации // Эл. науч. журн. Социальные аспекты здоровья населения. 13.04.2012. Режим доступа [http://vestnik.mednet.ru/]
3. Покровский В. В. ВИЧ/СПИД в России: ситуация и прогноз // Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2008. – № 3. – С. 4-10.
4. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: Медиасфера, 2003.
5. Розенберг В. Я., Плотникова Ю. К., Кошкина О. Г. и др. Проблема туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Иркутской области // Актуальные проблемы фтизиатрии: мат-лы науч.-практ. конф., посвященной 90-летию противотуберкулезной службы Иркутской области. – Иркутск: RIO ГБОУ ДПО «ИГМАПО», 2013. – С. 51-53.
6. Савилов Е. Д., Астафьев В. А., Жданова С. Н. и др. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала. – Новосибирск: Наука-Центр, 2011.
7. Шугаева С. Н., Савилов Е. Д., Петрова А. Г. Факторы риска прогрессивного течения туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией: результаты когортного исследования // Эпидемиол. и вакцинпрофилактика. – 2015. – Т. 14, № 2 (81). – С. 45-49.
8. Abuogi L. L., Mwachari C., Leslie H. H. et al. Impact of expanded antiretroviral use on incidence and prevalence of tuberculosis in children with HIV in Kenya // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2013. – № 14. – P. 1291-1297.
9. Kwan C. K., Ernst J. D. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic // Clin. Microbiol. Rev. – 2011. – Vol. 24, № 2. – P. 351-376.
10. Valley M., Adada H., Nour S. A. et al. HIV effect on TB epidemiology: 1993 through 2010 // Chest. – 2013. – Vol. 144, № 4. – P. 263-268.
11. Walters E., Cotton M. F., Rabie H. et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected children on anti-retroviral therapy // BMC Pediatr. – 2008. – № 8. – P. 1-2.

### REFERENCES

1. Aksenova V.A., Klevno N.I., Sokolskaya E.A. Tuberculosis in children and adolescents in Russia in the XXI cent. *Sovershenstvovaniye meditsinskoy pomoschi bolnyim tuberkulezom. Materialy Vseros. nauchn.-prakt. konf.* [Improvement of medical care provision for tuberculosis patients. Materials of All-Russian of Scientific and Practical Conference]. St. Petersburg, 2011, pp. 328-330. (In Russ.)
2. Nechaeva O.B., Eysmont N.V. Epidemic situation of tuberculosis and HIV-infection in the Russian Federation. *Sotsialnye Aspekty Zdorovya Naseleniya*, 13.04.2012, Available at: [http://vestnik.mednet.ru/]
3. Pokrovsky V.V. HIV/AIDS in Russia: situation and forecast. *Epidemiologiya i Infektsionnye Bolezni*, 2008, no. 3, pp. 4-10. (In Russ.)
4. Rebrova O.Yu. *Statisticheskiy analiz meditsinskih dannykh. Primeneniye paketa prikladnykh programm Statistica*. [Statistic analysis of medical data. Use of the applied software of Statistica]. Moscow, MediaSfera Publ., 2003.
5. Rozenberg V.Ya., Plotnikova Yu.K., Koshkina O.G. et al. Problem of tuberculosis and HIV infection in Irkutsk Region *Aktual'nye problemy ftiziatrii: mat-ly nauch-prakt. konf., posvyaschennoy 90-letiyu protivotuberkuleznoy sluzhby Irkutskoy oblasti*. [Actual issues of tuberculosis control. Materials of scient.-pract. conference devoted to the 90th Anniversary of Irkutsk Regional Tuberculosis Service]. Irkutsk, RIO GBOUDPO IGMAPO Publ., 2013, pp. 51-53. (In Russ.)
6. Savilov E.D., Astafiev V.A., Zhdanova S.N. et al. *Epidemiologicheskiy analiz: Metody statisticheskoy obrabotki materiala*. [Epidemiological analysis. Methods for data statistic processing]. Novosibirsk, Nauka-Tsentr Publ., 2011.
7. Shugaeva S.N., Savilov E.D., Petrova A.G. Risk factors of progressive course of tuberculosis in children with perinatal HIV infection: results of cohort trial. *Epidemiol. i Vaktsinoprofilaktika*, 2015, vol. 14, no. 2(81), pp. 45-49. (In Russ.)



8. Abuogb L.L., Mwachari C., Leslie H.H. et al. Impact of expanded antiretroviral use on incidence and prevalence of tuberculosis in children with HIV in Kenya. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2013, no. 14, pp. 1291-1297.
9. Kwan C.K., Ernst J.D. HIV and tuberculosis: a deadly human syndemic. *Clin. Microbiol. Rev.*, 2011, vol. 24, no. 2, pp. 351-376.
10. Valley M., Adada H., Nour S.A. et al. HIV effect on TB epidemiology: 1993 through 2010. *Chest*, 2013, vol. 144, no. 4, pp. 263-268.
11. Walters E., Cotton M.F., Rabie H. et al. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected children on anti-retroviral therapy. *BMC Pediatr.*, 2008, no. 8, pp. 1-2.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Шугаева Светлана Николаевна**  
ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»,  
кандидат медицинских наук, доцент кафедры туберкулеза,  
г. Иркутск, Юбилейный мкр., д. 100.  
E-mail: shugaeva\_s@mail.ru

Поступила 21.10.2015