

Скорняков С.Н.¹, Чугаев Ю.П.^{1,2}, Камаева Н.Г.¹, Чарыкова Г.П.², Долматова И.А.²

Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей Свердловской области

1 - Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург; 2 - ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер», г. Екатеринбург

Skornyakov S.N., Kamaeva N.G., Chugaev U.P., Charykova G.P., Dolmatova I.A.

Clinicoepidemiologic features of tuberculosis among HIV-infected children living in Sverdlovsk Region

Резюме

Социально-экономические потрясения 90-х годов привели к увеличению показателей заболеваемости детей туберкулезом. Кроме того, в последние годы наблюдается увеличение доли инфицированных ВИЧ среди взрослого и детского населения, рост заболеваемости туберкулезом среди ВИЧ-инфицированных лиц, в том числе – детей. В статье приведены данные анализа эпидемиологических и клинических особенностей туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей (20 детей) в сравнении с не инфицированными ВИЧ (16 детей). Все ВИЧ-инфицированные дети были заражены вертикальным путем, при развитии туберкулеза чаще диагностировалась III-IV стадии ВИЧ-инфекции. У 65% детей данной группы был выявлен семейный контакт с больными туберкулезом. Более чем у половины (60%) пациентов туберкулез протекал осложненно, у трети (30%) наблюдалось бактериовыделение. Проба Манту лишь в 65% случаев была положительной, Диаскинтест у 7 детей из 8 имел диагностическую ценность. **Ключевые слова:** туберкулез у детей, ВИЧ-инфекция, проба Манту, Диаскинтест

Summary

Social and economic events happened the 90s resulted in the increase of sickness rate of tuberculosis among children. In addition, in the last years the number of HIV-infected has increased among adults and children as well as sickness rate of tuberculosis among HIV-infected including children. The article gives the data of the analysis of the epidemiological and clinical features of tuberculosis among HIV-infected children (20 children) in comparison with non- HIV-infected children (16 children). All HIV-infected children were infected by vertical way, but when tuberculosis has developed, the III-IV stages of HIV-infection were diagnosed more often. It was revealed that 65% of children in this group had family contact with tubercular patients. More than half (60 %) patients had complications in tuberculosis course; a third (30%) had bacterioexcretion. Mantoux test showed positive result in 65% of the cases. Diaskintest had diagnostic value at 7 children out of 8 ones.

Keywords: tuberculosis among children, HIV-infection, Mantoux test, Diaskintest

Введение

Социально-экономические потрясения последнего десятилетия двадцатого века привели к троекратному повышению показателя заболеваемости населения, а начавшаяся и продолжающаяся пандемия ВИЧ-инфекции, захватившая значительную часть территории Российской Федерации, привела к появлению контингентов с ко-инфекцией ВИЧ и туберкулез [1, 2, 3, 4]. Так, в Свердловской области из 9925 детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, 681 (6,7%) инфицировались вирусом иммунодефицита человека, из них 71 (10,4%) ребенок заразился туберкулезом [5]. Выше изложенное послужило поводом для изучения

клинико-эпидемиологических характеристик туберкулезной инфекции среди ВИЧ-инфицированных детей. К тому же, в неблагоприятной по ВИЧ-инфекции Свердловской области продолжается процесс накопления контингентов детей с ко-инфекцией ВИЧ и туберкулез [6].

Цель работы: изучить эпидемиологические и клинические характеристики туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей.

Материалы и методы

Изучены клинико-эпидемиологические характеристики 36 детей, больных туберкулезом органов дыхания и

других локализаций. Дети разделены на 2 группы. Основная группа представлена 20 ВИЧ-инфицированными детьми, получившими показанную противотуберкулезную терапию в детском фтизиатрическом отделении ГБУЗ СО ПТД, г.Екатеринбург. Инфицирование произошло перинатально и подтверждено выявлением специфических антител (ИФА), наличия РНК вируса в крови и вирусной нагрузки (ПЦР), иммунным блоттингом. У всех детей определялись факторы гуморального иммунитета, а также содержание CD4+лимфоцита в периферической крови. Группа сравнения представлена 16 детьми, болеющими локальными формами внутригрудного туберкулеза свободными от ВИЧ-инфекции.

Всем детям проведен комплекс диагностических мероприятий, принятый во фтизиатрической практике: сбор анамнеза, клиническое исследование, общеклинические лабораторные исследования, рентгеномография органов грудной клетки, по показаниям – компьютерная томография, УЗИ органов брюшной полости, почек, туберкулинодиагностика, Диаскинтест (с 2009 года), бактериологическое исследование биологических материалов (моча, промывные воды желудка).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы BioStat 2009 Professional 5.8.4.3. Для оценки статистической значимости рассчитывали показатели непараметрической статистики: критерий «хи-квадрат» для значений более либо равных 5, точный критерий Фишера для значений менее 5. Выборочная средняя (средняя арифметическая) и стандартное отклонение (SD) представлены как $M \pm m$, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

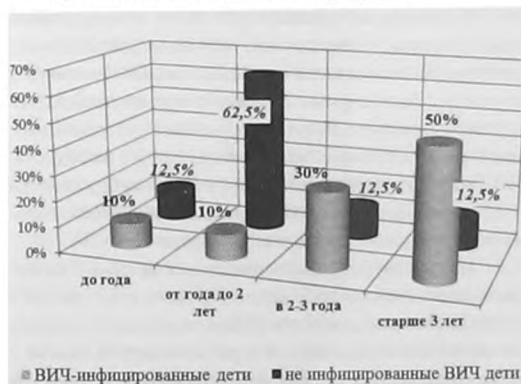


Рисунок 1. Возрастная структура детей, больных туберкулезом

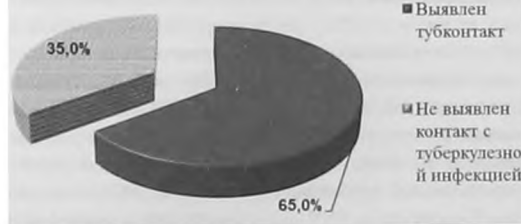


Рисунок 2. Сведения о наличии тубконтакта у ВИЧ-инфицированных детей, больных туберкулезом

Результаты и обсуждение

Анализ возрастной структуры ВИЧ-инфицированных детей показал, что 2 (10%) ребенка заболели в возрасте до 1 года, от 1 до 2-х лет – 2 (10%) ребенка, в возрасте 2-3 года – 6 (30%) детей, в возрасте старше 3 лет заболели 10 (50%) детей. Возрастная структура не инфицированных ВИЧ, больных туберкулезом детей выглядит следующим образом: в возрасте до года заболели 2 ребенка (12,5%), от года до 2 лет – 10 (62,5%) детей, с 2 до 3 лет – 2 ребенка (12,5%), старше 3 лет – 2 детей (12,5%). Таким образом, достоверно больше детей не инфицированных ВИЧ заболели в возрасте от года до 2 лет (10 из 16), чем ВИЧ-инфицированных детей той же возрастной группы (2 из 20), точный критерий Фишера $p=0,0013$, а в возрастной группе старше 3-х лет достоверно больше ВИЧ-инфицированных детей (10 из 20) (рис. 1), заболевших туберкулезом, чем детей, не инфицированных ВИЧ (2 из 16), точный критерий Фишера $p=0,032$.

Одной из пока не решенных проблем в отношении ВИЧ-инфекции у детей является отсутствие адекватной классификации стадий ВИЧ-инфекции. В классификации, предложенной В.В Покровским и принятой в практике, не отражено цикличности развития данной инфекции у детей. Однако, по принятым критериям в отношении взрослых ВИЧ-инфицированных, у детей были определены следующие стадии ВИЧ-инфекции: III стадия – у 4 (20%) детей, IVA – у 6 (30%), IVB – у 9 детей (45%), IVB стадия определена у 1 пациента с генерализованным туберкулезом.

Вакцинация БЦЖ, являясь важнейшим фактором, повышающим резистентность организма детей к туберкулезной инфекции, проведена 8 из 20 (40%) ВИЧ-инфицированным детям, а 12 (60%) не были привиты вследствие наличия противопоказаний. Среди вакцинированных детей двое привиты препаратом БЦЖ-1 и шестеро препаратом БЦЖ-М. Среди не инфицированных ВИЧ детей не были привиты против туберкулеза лишь 3 ребенка (18,8%), из них 1 – по причине отказа матери от вакцинации, у 2 детей были противопоказания к противотуберкулезной вакцинации. Таким образом, при сравнении долей не привитых детей получено достоверное преобладание доли не вакцинированных против туберкулеза в группе ВИЧ-инфицированных (12 из 20), над долей таковых среди не инфицированных ВИЧ детей (3 из 16), точный критерий Фишера $p=0,019$. Прививочная реакция у всех детей протекала без осложнений с формированием в месте введения вакцины поствакцинального кожного знака.

Контакт с больными туберкулезом установлен у 13 ВИЧ-инфицированных детей (65%), у 7 (35%) источники туберкулезной инфекции в окружении ребенка выявлены не были (рис. 2). Источниками инфекции чаще были родители (в 80% случаев). На учете в противотуберкулезном диспансере по поводу туберкулезного контакта состояло 6 детей, однако химиофилактическое лечение либо совсем не получали, либо получали не регулярно. Среди не инфицированных ВИЧ детей контакт с больными туберкулезом был выявлен у подавляющего числа – у

Таблица 1. Клинические формы и осложнения туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей, привитых и не привитых БЦЖ

Наличие вакцинации	Привиты БЦЖ Абс.(%)	Не привиты БЦЖ Абс.(%)	Всего
Клинические формы			
ТВГЛУ	4(30,8%)	9(69,2%)	20
ПТК	3(50%)	3(50%)	
Генерализованный туберкулез	1(100%)	-	
Осложненное течение туберкулеза	5(41,7%)	7(58,3%)	12
из них:			
Бронхо-легочное поражение	-	1(8,3%)	1
Диссеминация в легких	5(41,7%)	5(41,7%)	10
Распад легочной ткани	-	2(16,6%)*	2*
Бактериовыделение	2(33,3%)	4(66,7%)	6

у одного из детей – бронхо-легочное поражение в фазе распада

14 из 16 (87,5%), в сравнении с долей контактных ВИЧ-инфицированных детей (65%, 13 из 20), достоверности преобладания не выявлено, $2=1,350$ при $p=0,245$.

У 7 ВИЧ-инфицированных детей туберкулезный процесс выявлен по заболеванию, у 7 – по туберкулинодиагностике, при обследовании по поводу контакта с больными туберкулезом, заболевание выявлено у 6 детей.

Структура клинических форм представлена материалами таблицы 1: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов выявлен у 13 детей (65%), первичный туберкулезный комплекс – у 6 (30%). Кроме того, у одного ребенка диагностирован генерализованный туберкулез (ПТК, туберкулез периферических, мезентериальных ЛУ, туберкулезный менингит, МБТ (+)). Среди больных туберкулезом, не инфицированных ВИЧ, детей структура клинических форм выглядит аналогично: туберкулез ВГЛУ выявлен у 12 (75%), ПТК у 4 больных (25%).

Туберкулез у ВИЧ-инфицированных детей протекал в большинстве случаев с осложнениями (табл. 1) – у 12 из 20 детей (60%), среди свободных от ВИЧ детей осложнение туберкулезного процесса отмечено лишь у 5 из 16 (31,3%) пациентов: $2=2,95$ при $p=0,09$. При этом среди ВИЧ-инфицированных детей осложнения в виде диссеминации развились у 10 детей, у 1 – в виде бронхо-легочного поражения легочной ткани, распад диагностирован у 2 пациентов. 2 ребенка имели двойную локализацию туберкулезного процесса: туберкулез легких и почек, туберкулез внутригрудных и периферических лимфатических узлов. У одного ребенка диагностирован генерализованный туберкулез: ПТК, туберкулез периферических, мезентериальных ЛУ, туберкулезный менингит, МБТ (+). Среди осложненных, как у привитых, так и у не привитых детей преобладала лимфогенная диссеминация (табл. 1). Данное осложнение у 4 детей протекало без выраженной клинической симптоматики: отсутствовала температурная реакция, не были выражены симптомы дыхательной недостаточности, то есть наблюдалось несоответствие клинических проявлений распространенности туберкулезного поражения легких. При рентгенологическом исследовании по поводу контакта с больным туберкулезом или при очередном контрольном

обследовании в центре СПИД у детей определялась мелкоочаговая диссеминация на фоне усиленного легочного рисунка. У остальных 6 детей наблюдалась яркая клиническая симптоматика в виде периодических подъемов температуры тела до фебрильных цифр, выраженного интоксикационного синдрома, наличия одышки и цианоза. Туберкулез у детей данной группы был выявлен по заболеванию, при этом дети длительно лечились по поводу бронхо-легочного процесса (пневмонии) в стационарах общей лечебной сети антибиотиками широкого спектра действия без клинического эффекта с длительным сохранением стабильной рентгенологической картины диссеминации.

Осложненное течение первичного туберкулезного комплекса в виде распада легочной ткани наблюдалось у ребенка шестимесячного возраста, который находился в контакте с бацилллярным больным с первых дней жизни и у четырехлетнего мальчика с двойным туберкулезным контактом. Бактериовыделение выявлено у 6 из 20 (30%) ВИЧ-инфицированных детей, что несколько больше, чем у не инфицированных ВИЧ, больных туберкулезом: у 2 из 16 (12,5%), точный критерий Фишера – $p=0,257$.

Из группы ВИЧ-инфицированных детей у 5 бактериовыделение было подтверждено ростом культуры МБТ из промывных вод желудка, у одного ребенка – из мочи. Устойчивость возбудителя к стрептомицину выявлена у 1 ребенка, множественная лекарственная устойчивость МБТ была определена у ребенка с генерализованным туберкулезом.

При туберкулинодиагностике у 11 (55%) ВИЧ-инфицированных детей выявлена положительная реакция, из них у 2 (10%) - на гиперергическом уровне, у 1 (5%) – сомнительная, у 6 (30%) – отрицательная. Среди не инфицированных ВИЧ детей у всех проба Манту была положительной, из них у 5 детей (31,2%) – на нормергическом уровне, у 11 (68,8%) – гиперергическая реакция (табл. 2). Из данных таблицы 2 следует, что доля детей с отрицательной пробой Манту – 30% (6 из 20) достоверно преобладает среди ВИЧ-инфицированных, в сравнении с не инфицированными ВИЧ, среди которых не было детей с отрицательной реакцией на туберкулин в стандартном

Таблица 2. Результаты туберкулинодиагностики у ВИЧ-инфицированных и не инфицированных ВИЧ детей

Вид реакции	Результаты туберкулинодиагностики с 2ТЕ ППД-Л				Точный критерий Фишера
	ВИЧ-инфицированные дети		Не инфицированные ВИЧ дети		
	Абс.	%	Абс.	%	
Отрицательная	6	30%	-	-	P=0,02
Сомнительная	1	5%	-	-	P=0,556
Нормергическая	11	55%	5	31,2%	P=0,191
Гиперергическая	2	10%	11	68,8%	P=0,0004
Всего	20	100%	16	100%	-

разведении, точный критерий Фишера $p=0,02$. Наоборот, среди не инфицированных ВИЧ выявлено достоверное преобладание детей с гиперергической реакцией на туберкулин, в сравнении с ВИЧ-инфицированными: 11 детей из 16 (68,8%) и 2 ребенка из 20 (10%) соответственно, точный критерий Фишера $p=0,0004$.

Диаскинтест проведен 8 ВИЧ-инфицированным детям: у 1 пациента реакция была отрицательной, папула до 5 мм определена у 3 детей, у 1 ребенка реакция - положительная, гиперергическая реакция наблюдалась у 3 детей.

Клиническое состояние при поступлении у 5 ВИЧ-инфицированных детей (25%) оценено как тяжелое, у 7 (35%) - средней тяжести и у 8 (40%) - удовлетворительное. У всех больных выявлены симптомы интоксикации: дефицит массы тела, задержка психомоторного развития, полиаденопатия, гепато- и гепатоспленомегалия, изменения в биохимическом анализе крови: снижение уровня общего белка, увеличение фракций глобулинов, наличие С-реактивного белка. Периферические лимфатические узлы у детей пальпировались в пяти и более группаразмером до 1,5-2 см, шейные, подчелюстные, подмышечные, кубитальные, паховые.

При изучении показателей общеклинического анализа крови вначале заболевания определено: средний показатель уровня гемоглобина среди ВИЧ-инфицированных детей составил $115,2 \pm 6,7$ г/л (min 107 - max 125), у не инфицированных ВИЧ детей данный показатель в среднем определен на уровне $107 \pm 16,3$ г/л (min 82 - max 133), $p=0,127$; средний показатель уровня лейкоцитов у ВИЧ-инфицированных детей - $6,9 \pm 2,3 \times 10^9$ /л (min 4,8 - max 11,2), среднее значение количества лейкоцитов в периферической крови у не инфицированных ВИЧ - $8,7 \pm 3,0 \times 10^9$ /л (min 4,0 - max 14,2), $p=0,208$; средний показатель СОЭ у детей с ВИЧ-инфекцией составил $36,7 \pm 21,2$ мм/ч (min 3,0 - max 65,0), у не инфицированных ВИЧ - $10,27 \pm 7,4$ мм/ч (min 2,0 - max 22,0), $p=0,0002$.

При исследовании CD4+субпопуляции лимфоцитов только у 2 (10%) ВИЧ-инфицированных детей выявило их снижение до 240-280 клеток в микролитре, один из них переносил генерализованный туберкулез. У остальных 18 детей (90%) среднее содержание CD4+лимфоцитов составило 922 ± 216 клеток в микролитре, точный критерий Фишера - $p=0,000$.

Лечение туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей в интенсивную фазу включало изониазид, стреп-

томицин, пипразинамид, в ряде случаев стрептомицин заменялся на канамицин или амикацин, при отмене пипразинамида вводился рифампицин в ректальных свечах или в капсулах. Длительность интенсивной фазы, в зависимости от исходного клинического состояния, распространенности процесса и наличия осложнений, составляла в среднем 4 месяца, а фаза продолжения лечения изониазидом и пипразинамидом длилась до 9 месяцев. Переносимость подобных протоколов лечения была удовлетворительной и только у 3 (15%) детей развились устранимые побочные реакции на препараты. Одновременно с химиотерапией туберкулеза 16 детям из 20 (80%) проведена антиретровирусная терапия ретровиром, эпзивиром, вирасептом и калетрой. У всех детей начало антиретровирусной терапии привело к ухудшению состояния: усилилась общая воспалительная реакция, сопровождающаяся фебрилитетом. Помимо индивидуализированной симптоматической терапии, проводились дезинтоксикационные мероприятия, назначались антиоксиданты и гепатопротекторы, так как у детей определялась повышенная уровня трансаминаз крови. Положительный эффект от лечения наблюдался у всех пациентов, даже в случае генерализованного туберкулеза. Процесс заканчивался рассасыванием инфильтративных, рубцеванием деструктивных изменений и формированием малых остаточных изменений. Важно отметить, что при лечении, в первую очередь, подвергались регрессии элементы диссеминации в легких.

Серьезных изменений в иммунологическом статусе пациентов не отмечалось, так как у большинства ВИЧ-инфицированных детей содержание CD4+лимфоцитов было в пределах нормы. Однако вирусная нагрузка достигала сотни тысяч копий РНК в миллилитре крови в начале лечения, с последующим снижением на фоне лечения до неопределяемых величин.

Проведенный анализ особенностей течения туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей раннего и дошкольного возраста на фоне иммунологических расстройств показал, что туберкулез имеет первичный генез и не является ВИЧ-ассоциированным заболеванием, это две параллельно протекающие патологии. Классификация В.В. Покровского, равно как и предложенная ВОЗ система определения стадий ВИЧ-инфекции у детей, не пригодны для практического применения во фтизиатрической практике.

Выводы

1. Все исследуемые ВИЧ-инфицированные дети были заражены ВИЧ в перинатальном периоде.
2. Пик заболеваемости туберкулезом ВИЧ-инфицированных детей пришелся на возраст старше трех лет. Среди пациентов, не инфицированных ВИЧ, большая доля заболевших приходится на возраст от 1 до 2 лет.
3. Среди детей больных туберкулезом в группе ВИЧ-инфицированных достоверно больше не вакцинированных БЦЖ, чем среди не инфицированных ВИЧ детей.
4. Контакт с больными туберкулезом в группе ВИЧ-инфицированных детей выявлен в 65%. Среди не инфицированных ВИЧ контакт с больными туберкулезом зафиксирован у 87,5% детей.
5. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных детей в большинстве случаев (в 60%) сопровождался развитием осложнений, среди свободных от ВИЧ пациентов осложнения туберкулезного процесса отмечены реже – в 31,3% случаев.
6. Доля бактериовыделителей среди ВИЧ-инфицированных детей больных туберкулезом составила треть, у не инфицированных ВИЧ бактериовыделение определено в 12,5% случаев.
7. Туберкулинодиагностика у 65% детей из группы ВИЧ-инфицированных, а Диаскинтест у 7 из 8 детей этой группы имели диагностическую ценность. Среди не инфицированных ВИЧ пациентов у всех проба Манту была положительной, из них у 68,8% на гиперергическом уровне.
8. Комплексная химиотерапия в сочетании с антиретровирусной и симптоматической терапией при-

водят к клиническому излечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных детей. ■

Скорняков С.Н., д.м.н., директор ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения России, г. Екатеринбург, зав. кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения России, г. Екатеринбург. Чугаев Ю.П., д.м.н., профессор, главный научный сотрудник ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава России, г. Екатеринбург, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Екатеринбург.; Камаева Н.Г., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории информационного обеспечения и организации противотуберкулезной работы ФГБУ «Уральский НИИ фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения России, г. Екатеринбург, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ГБОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения России, г. Екатеринбург.; Чарыкова Г.П., к.м.н., фтизиопедиатр ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер», г. Екатеринбург; Долматова И.А., заведующая отделом оценки качества оказания медицинской помощи ГБУЗ СО «Противотуберкулезный диспансер», г. Екатеринбург. Автор, ответственный за переписку: Камаева Наталья Геннадьевна, 620039, г. Екатеринбург, ул. 22 партсъезда, 50, тел. (343)333-44-63, e-mail: katayeva@gmail.com

Литература:

1. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Севостьянова Т.А. Профилактика и раннее выявление туберкулеза. М: Миклош. М. 2010.
2. Аксенова В.А. Туберкулез у детей и подростков: учебное пособие. М: ГЭОТАР-Медиа. М. 2006.
3. Аксенова В.А., Клевно Н.И., Севостьянова Т.А. Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей и подростков в России. Туберкулез и болезни легких: материалы IX съезда фтизиатров России 2011; 4: 22.
4. Чугаев Ю.П., Камаева Н.Г. Проблемы современной фтизиопедиатрии. Фтизиатрия и пульмонология 2011; 3(3): 59-67.
5. Покровский В.В., Ладная Н.Н., Соколова Е.В., Буравцова Е.В. ВИЧ-инфекция. Информационный бюллетень. М: Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом. М. 2012; 36.
6. Эйсмонт Н.В. Организация профилактики туберкулеза у детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией матерей, в Свердловской области и оценка ее эффективности. Уральский медицинский журнал 2011; 14: 46-51.