

УДК 616-002.5:616.98:578.828НIV-053.2:504.5(571.53)

Зоркальцева Е.Ю.¹, Пугачева С.В.², Зовмер Л.В.²**КЛИНИКА ТУБЕРКУЛЕЗА В СОЧЕТАНИИ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ У ДЕТЕЙ
В УСЛОВИЯХ НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ**

¹*Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования РМАНПО Минздрава России, г. Иркутск, Россия,*

²*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Областная детская туберкулезная больница»*

Цель исследования. Определить особенности течения туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией на территории с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу и ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы. Исследованы ретроспективные данные медицинских карт 292 детей с туберкулезом в Иркутской области. Выявление микобактерий туберкулеза (МБТ) и ДНК МБТ из патологического материала определялось методами GeneXpert, люминесцентной микроскопии, посева на плотной среде Левенштейна-Йенсена и жидкой питательной среде на автоматизированной системе BACTEC MGIT 960.

Результаты. Из 28 детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией 3 стадию ВИЧ-инфекции имел 1 (3,6%), 4А – 9 (32,1%), 4В – 16 (57,1%), 4С – 2 (7,2%) ребенок. Детей без ВИЧ-инфекции было 264. При туберкулезе, сочетанном с ВИЧ-инфекцией, от 0 до 3 лет было 39,3%, при туберкулезе – 32,2%, 4-6 лет – 25,0% и 28,4%, 7-14 лет – 35,7% и 37,1% пациентов соответственно. У детей с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом по сравнению с детьми с изолированным туберкулезом чаще диагностировался диссеминированный (25,0% против 1,9%) туберкулез, туберкулезный менингоэнцефалит (7,2% против 0,4%), реже туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (42,8% против 67,9%), больше было сочетанных локализаций (39,3% против 6,4%). Осложненные формы туберкулеза встречались одинаково часто. Туберкулез у детей с ВИЧ-инфекцией чаще выявлялся в фазе инфильтрации (71,4% против 36,0% у пациентов без ВИЧ-инфекции), с тяжелой (14,3%) и средней степени выраженности (25,0%) интоксикацией. На фоне лечения рассасывания специфического процесса удавалось достичь чаще, чем при изолированном туберкулезе – у 75,0% (по сравнению с 26,8% у детей без ВИЧ-инфекции).

Заключение. Выявление распространенных форм туберкулеза у 60,7% у детей в возрасте 4 лет и старше, в 50,0% не получавших антиретровирусную терапию, указывает на существенные дефекты по работе в этой группой высокого риска в общей лечебной сети.

Ключевые слова: туберкулез, ВИЧ-инфекция.

Zorkal'tseva E.YU.¹, Pugacheva S.V.², Zovmer L.V.²

**CLINIC OF TUBERCULOSIS COMBINED WITH HIV INFECTION IN CHILDREN
IN UNFAVORABLE EPIDEMIOLOGICAL SITUATION**

¹*Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of the State Budgetary Education Institution of Further Professional Education “Russian Medical Academy of Continuous Professional Education” of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, Irkutsk, Russia,*

²*State budgetary healthcare institution “Region children tuberculosis hospital”, Irkutsk, Russia*

The aim of the research. To determine the features of tuberculosis in children with HIV infection in areas with unfavorable epidemiological situation of tuberculosis and HIV infection.

Materials and methods. Studied retrospective data of medical documents of 292 children with tuberculosis in the Irkutsk region. Identification of Mycobacterium tuberculosis were by GeneXpert, fluorescent microscopy, inoculation on Lowenstein-Jensen's medium and using BACTEC MGIT 960.

Results. Of the 28 children with tuberculosis and HIV infection (HIV+TB) with 3 stage of HIV-infection was 1 (3,6%), 4A – 9 (32,1%), 4B – 16 (57,1%), 4C – 2 (7,2%) patients. Children with tuberculosis (TB) was 264. In children with HIV+TB from 0 to 3 years was 39.3 per cent, in In children with TB – 32,2%, 4-6 years – 25,0% and 28,4%, 7-14 years – 35,7% and 37,1% of patients, respectively. In children with TB+HIV compared to children with TB was more frequently disseminated (25,0% against 1,9%) tuberculosis, tuberculous meningoencephalitis (7,2% against 0,4%), more often diagnosed co-localization of pulmonary and extra-

pulmonary tuberculosis (39,3% against 6,4%). Children with TB+HIV has tuberculosis in the phase of infiltration more often (71,4% against 36,0% in patients with TB). Symptoms of intoxication were severe (14,3%) and moderate (25,0 percent) in HIV+TB.

As a result of treatment of HIV+TB resorption of tuberculosis process was observed more often than TB (75,0% compared to 26,8%).

Conclusion. *Identify complicated forms and co-localization of tuberculosis in children aged 4 years and over, without antiretroviral therapy in 50.0% cases, indicating significant defects in the work in this high-risk group on pediatric areas.*

Key words: *tuberculosis, HIV infection.*

На протяжении последних 15 лет заболеваемость туберкулезом детского и взрослого населения в РФ имеет устойчивую тенденцию к снижению [1, 2]. Ситуация в разных субъектах РФ существенно различается, наиболее неблагоприятная обстановка по туберкулезу сложилась в Сибирском и Дальневосточном федеральных округах [3]. В Иркутской области ситуация усугубляется влиянием эпидемии ВИЧ-инфекции [4]. Комплексная трехэтапная профилактика препятствует передаче вируса иммунодефицита от матери ребенку во время беременности и родов, однако несоблюдение медицинских рекомендаций беременной женщиной может привести к заражению ребенка. Дети с ВИЧ-инфекцией представляют группу высокого риска в отношении туберкулеза [5]. Выявление особенностей клинических проявлений туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией будет способствовать совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза.

Цель исследования – определить особенности течения туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией на территории с неблагоприятной эпидемиологической ситуацией по туберкулезу и ВИЧ-инфекции.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 292 ребенка - жителей Иркутской области. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиалом ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ. Все дети получали стационарное лечение в областной детской туберкулезной больнице (ОДТБ) г. Иркутска в 2009-2016 гг. Пациенты разделены на 2 группы: 1 группа (28 человек) – ВИЧ-инфицированные, заболевшие туберкулезом, 2 группа (264 человека) – заболевшие туберкулезом без ВИЧ-инфекции. Сведения о результатах клинических и микробиологических исследований получены путем ретроспективного исследования медицинских карт стационарного больного. Выявление микобактерий туберкулеза (МБТ) и ДНК МБТ из патологического материала больных туберкулезом детей, осуществлялось молекулярно-генетическим методом GeneXpert, методом люминесцентной микроскопии, методом посева на плотной питательной среде Левенштейна-Йенсена и с помощью автоматизированной системы ВАСТЕС MGIT 960 на жидкой питательной среде Middlebrook. У больных ВИЧ-инфекцией определяли количество CD4 – лимфоцитов с помощью проточной цитофлюориметрии и вирусную нагрузку (определение количества копий РНК вируса в периферической крови). Статистическую обработку данных проводили с использованием Т-критерия Стьюдента, критерия Фишера и критерия χ^2 с поправкой по Йетсу. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Территория Иркутской области характеризуется превышением основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в два и более раза по сравнению с Российской Федерацией (РФ). Так, в 2016 году заболеваемость туберкулезом составила 108,4 на 100000 населения (в РФ – 53,5 на 100000), распространенность - 269,1 на 100000 (в РФ – 129,1 на 100000), смертность – 20,2 на 100000 (в РФ – 7,8 на 100000). По заболеваемости ВИЧ-инфекции область также занимает лидирующие позиции – в 2016 году показатель составил 163,6 на 100000 населения.

В условиях напряженной эпидемиологической ситуации уязвимой группой являются дети. Заболеваемость детей в 2016 году составила 19,6 на 100000 детского населения (в РФ – 11,5 на 100000).

Характеристика возрастной структуры детей исследуемых групп представлена на рис. 1. Средний возраст детей в 1 и 2 группах составил $5,5 \pm 0,7$ лет и $6,07 \pm 0,25$ лет ($P > 0,05$) соответственно. Контакт с больными туберкулезом членами семьи или родственниками встречался одинаково часто – у 17 (60,7%) детей 1 группы и у 160 (60,6%) детей 2 группы ($P > 0,05$).

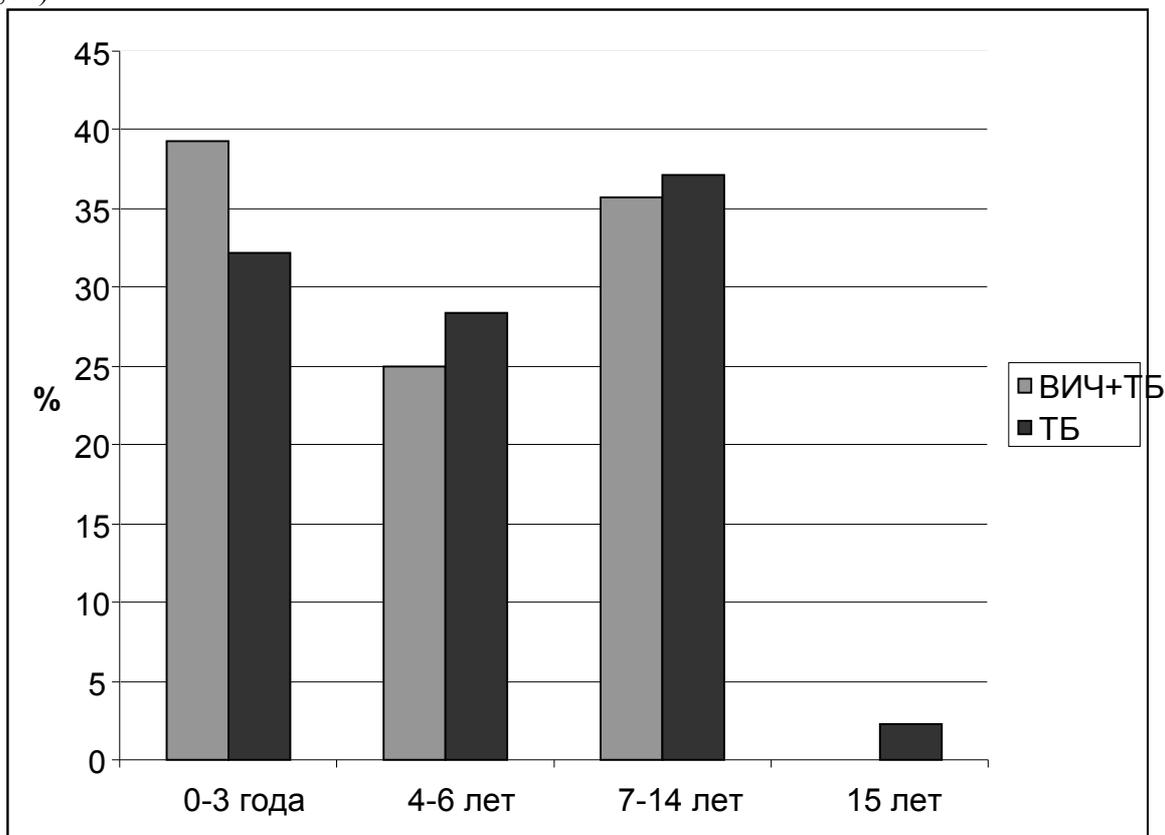


Рис. 1. Возрастная структура детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией и с изолированным туберкулезом

Примечание: ВИЧ+ТБ – ВИЧ-инфекция и туберкулез
ТБ – туберкулез

Прослеживается тенденция к преобладанию детей младшего возраста с сочетанной патологией, не выявлялись подростки с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. С 3 стадией ВИЧ-инфекции был 1 ребенок (3,6%), с 4А – 9 (32,1%), 4Б – 16 (57,1%), 4В – 2 (7,2%).

Клиническая структура туберкулеза в сравниваемых группах представлена в таблице 1. Таблица 1

Клинические формы туберкулеза у детей с туберкулезом и туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией

Клиническая форма	Туберкулез+ВИЧ-инфекция 1 группа n=28		Туберкулез 2 группа n=264		Статистическая значимость различий χ^2 с поправкой по Йетсу
	n	%	n	%	
Очаговая	-	-	5/1	1,9	-
Инфильтративная	-	-	9	3,4	-
Диссеминированная	7/7	25,0	5/3	1,9	$\chi^2=28,7$ $P<0,0001$
Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов	12/3	42,8	184/6	69,7	$\chi^2=8,2$ $P=0,004$
Первичный туберкулезный комплекс	6	21,4	45/6	17,0	$P>0,05$

Туберкулема	-	-	2	0,8	-
Плеврит	-	-	9	3,3	-
Туберкулезный менингоэнцефалит	2/1	7,2	1/1	0,4	$\chi^2=5,7$ P<0,001
Туберкулез периферических лимфатических узлов	1	3,6	2	0,8	P>0,05
Костно-суставной туберкулез	-	-	1	0,4	-
Туберкулез мочевой системы	-	-	1	0,4	-
Всего:	28	100,0	264	100,0	

Примечание: через знак «/» – из них сочетанные локализации

Сочетанные локализации туберкулеза были у 11 (39,3%) пациентов с ВИЧ-инфекцией и у 17 (6,4%) – без ВИЧ-инфекции ($\chi^2=31,5$; P<0,0001). Осложненные формы были у 6 (21,4%) и 31 (11,7%) соответственно (P>0,05). При сочетании туберкулеза и ВИЧ-инфекции у детей отмечен больший удельный вес диссеминированных форм туберкулеза, менингоэнцефалита, меньший – туберкулеза внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ).

Количество пораженных лимфатических узлов у детей при ТВГЛУ не различалось: вовлечение в процесс одной группы лимфатических узлов было у 50,0% 1 группы и 47,0% 2 группы, двух групп – у 31,0% и 36,5%, трех групп – у 18,2% и 14,9% соответственно (P>0,05).

Возбудитель туберкулеза был выявлен в патологическом материале у 3 (10,7%) детей с ВИЧ-инфекцией и у 14 (5,3%) детей без ВИЧ-инфекции (P>0,05).

Выраженность симптомов интоксикации у детей 1 и 2 группы представлена в таблице 2. Критериями степени тяжести состояния были лихорадка, слабость, снижение аппетита, снижение массы тела, изменения в гематологическом анализе (лейкоцитоз, палочкоядерный сдвиг, увеличение СОЭ).

Таблица 2

Выраженность симптомов интоксикации у детей с изолированным туберкулезом и туберкулезом в сочетании с ВИЧ-инфекцией

Симптомы	Туберкулез+ВИЧ-инфекция (1 группа) n=28		Туберкулез (2 группа) n=264		Статистическая значимость различий χ^2 с поправкой по Йетсу
	n	%	n	%	
Тяжелое состояние за счет интоксикации	4	14,3	3	1,2	$\chi^2=13,4$ P=0,0002
Состояние средней тяжести за счет интоксикации	7	25,0	22	8,3	$\chi^2=6,0$ P=0,014
Состояние ближе к удовлетворительному	17	60,7	239	90,5	$\chi^2=20,8$ P<0,0001
Дефицит веса	23	82,1	159	60,2	$\chi^2=4,2$ P=0,038
Воспалительные изменения в общем анализе крови	9	32,1	35	13,2	$\chi^2=5,6$ P=0,017
Всего:	28	100,0	264	100,0	

У детей с ВИЧ-инфекцией туберкулез чаще выявлялся в фазе инфильтрации (20 человек, 71,4% против 91 человека, 36,0%; T=3,9 P<0,001), реже – в фазе уплотнения и кальцинации (3 детей, 10,8% по сравнению с 74 детьми, 29,2%; T=3,8 P<0,001). Пациентов с туберкулезом в фазе распада среди ВИЧ-инфицированных не было, при изолированном туберкулезе таковых было 6 (2,4%). Ранее выявление заболевания можно объяснить более выраженными клиническими проявлениями у детей с иммунодефицитом.

Необходимо отметить, что только половина пациентов с ВИЧ-инфекцией получали антиретровирусную терапию (АРВТ) до поступления в стационар, остальные дети начали

лечение ВИЧ-инфекции в ОДТБ. Среднее значение CD4 при поступлении в стационар составило $0,82 \pm 0,1 \cdot 10^9$, вирусная нагрузка имела большой разброс значений и составила в среднем 803703 ± 340644 копии в 1 мкл. Значения вирусной нагрузки не имели статистически значимых различий у детей, получавших АРВТ до поступления и не получавших ее ранее. Каких-либо различий в клинической структуре, лабораторных данных у детей, получавших АРВТ до и после госпитализации, не выявлено, поскольку терапия была начата незадолго до развития туберкулеза. К моменту выписки среднее содержание CD4 составило $0,92 \pm 0,1 \cdot 10^9$, вирусная нагрузка не определялась у 19 из 28 (67,9%), среднее значение вирусной нагрузки составило 77394 ± 43289 копий в 1 мкл.

Все пациенты получали стандартные режимы химиотерапии туберкулеза. В период до 2014 года включительно в работе руководствовались режимами химиотерапии, изложенными в Приказе № 109 МЗ РФ «О совершенствовании противотуберкулезной помощи в Российской Федерации», а с 2015 года - Приказом МЗ РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания». Эффективность лечения пациентов обеих групп представлена в таблице 3. По срокам лечения каких-либо существенных различий между группами не установлено. Вместе с тем, в современных режимах химиотерапии предусматривается увеличение длительности фазы продолжения лечения для пациентов с сочетанной патологией.

Таблица 3

Эффективность лечения туберкулеза у детей с без ВИЧ-инфекции
и в сочетании с ВИЧ-инфекцией

Динамика	Туберкулез+ВИЧ-инфекция (1 группа) n=28		Туберкулез (2 группа) n=264		Статистическая значимость различий χ^2 с поправкой по Йетсу
	n	%	n	%	
Рассасывание, уплотнение	15	53,6	73	27,7	$\chi^2=8,0$ P=0,005
Полное рассасывание	6	21,4	24	9,1	P=0,052*
Уплотнение и кальцинация	7	25,0	163	61,7	$\chi^2=24,9$ P<0,0001
Формирование туберкулемы	-	-	4	1,5	-
Прибавка веса	16	57,1	250	94,7	$\chi^2=44,0$ P<0,0001
Всего:	28	100,0	264	100,0	

* – Критерий Фишера

У пациентов с сочетанием туберкулеза и ВИЧ-инфекции чаще удавалось достичь рассасывания и уплотнения процесса, реже формировались кальцинаты, что объяснимо следующим образом: у большинства пациентов с ВИЧ-инфекцией туберкулез выявлялся в фазе инфильтрации, следовательно, рассасывания удавалось добиться чаще; у больных ВИЧ-инфекцией при развитии иммунодефицита продуктивные реакции выражены слабо, при своевременно начатом лечении происходит рассасывание воспалительных изменений. Вместе с тем, у пациентов с сочетанной патологией была недостаточная прибавка в весе, что можно связать с более тяжелыми формами туберкулеза и влиянием сопутствующей патологии.

Выводы.

1. В клинической структуре впервые выявленного туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией, как и у детей с изолированным специфическим процессом, преобладает туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. По сравнению с пациентами с изолированным туберкулезом у ВИЧ-инфицированных больных чаще диагностируется диссеминированный туберкулез (25,0% против 1,9%), туберкулезный менингоэнцефалит (7,2% против 0,4%), реже туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (42,8% против 67,9%). Удельный вес ос-

ложненных форм не различается в сравниваемых группах. Доля сочетанных локализаций выше среди детей с комбинированной патологией (39,3% против 6,4%).

2. Туберкулез у детей с ВИЧ-инфекцией чаще выявляется в фазе инфильтрации (71,4% против 36,0% у пациентов без ВИЧ-инфекции), клинические проявления туберкулеза характеризуются более выраженными симптомами интоксикации, при этом на фоне специфической терапии рассасывания специфического процесса удается достичь чаще, чем при изолированном туберкулезном процессе.
3. Выявление туберкулеза, во многих случаях с сочетанными локализациями, более чем у 60% у детей в возрасте 4 лет старше, в половине случаев не получавших АРВТ, указывает на существенные дефекты по работе в этой группой высокого риска в общей лечебной сети. Информирование педиатров об особенностях течения туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией будет способствовать улучшению диагностики и профилактики заболевания.

Литература:

1. Васильева И.А., Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Стерликов С.А. Заболеваемость, смертность и распространенность как показатели бремени туберкулеза в регионах ВОЗ, странах мира и в Российской Федерации. Туберкулез и болезни легких 2017. 6. С. 9–20.
2. Global Tuberculosis Report, 2016, WHO.
3. Краснов В.А., Чернышев В.М., Стрельченко О.В., Степанов Д.В., Ревякина О.В. Факторы, препятствующие улучшению ситуации по туберкулезу в субъектах Сибирского федерального округа. Туберкулез и болезни легких. 2012. 10. 8-14.
4. 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 Российской академии медицинских наук. 2016. 6. 472-481.
5. Шугаева С.Н., Савилов Е.Д. Факторы риска туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2016. 2. 8-12.

References:

1. Vasil'eva I.A., Belilovskij E.M., Borisov S.E., Sterlikov S.A. Incidence, mortality and prevalence as indicators of the burden of TB in WHO regions, countries and the Russian Federation. Tuberkulez i bolezni legkih. 2017. 6. 9–20. in Russian.
2. Global Tuberculosis Report, 2016, WHO.
3. Krasnov V.A., Chernyshev V.M., Strel'chenko O.V., Stepanov D.V., Revjakina O.V. Factors which stop improvement of the situation of tuberculosis in the Siberian Federal district. Tuberkulez i bolezni legkih. 2012. 10. 8–14. in Russian.
4. Kolesnikov S.I., Savilov E.D., Savchenkov M.F., Leshhenko Ja.A., Malov I.V., Anganova E.V., Astafev V.A., Shugaeva S.N. Sanitary and epidemiological welfare of the population of Siberia (medico-demographic and epidemiological characteristics). Vestnik Rossijskoj akademii meditsinskih nauk. 2016. 6. 472-481. in Russian.
5. Shugaeva S.N., Savilov E.D. Risk factors of tuberculosis in children with perinatal HIV infection. Tuberkulez i bolezni legkih. 2016. 2. 8–12. in Russian.