

## ВИЧ-ИНФЕКЦИЯ У ДЕТЕЙ КАК ФАКТОР РИСКА ПО ТУБЕРКУЛЕЗУ

Е. П. ЕРЕМЕНКО, Е. А. БОРОДУЛИНА, Е. А. АМОСОВА

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Самара

Представлены результаты трехлетнего наблюдения за 96 ВИЧ-инфицированными детьми, состоящими на учете в СПИД-центре. За 3 года наблюдения инфицирование микобактериями туберкулеза диагностировано у 27,3% ( $n = 23$ ) ВИЧ-инфицированных детей из наблюдаемой группы. Ведущим фактором риска по туберкулезу являлся семейный контакт с больным туберкулезом 22,6% ( $n = 19$ ). Приверженность к наблюдению и лечению, своевременно назначенная превентивная противотуберкулезная химиотерапия и высокоактивная антиретровирусная терапия способствовали предупреждению развития локальных форм туберкулеза в наблюдаемой группе детей.

*Ключевые слова:* туберкулез, ВИЧ-инфекция, проба Манту, диаскинтест, контакт, инфицирование, высокоактивная антиретровирусная терапия.

## HIV INFECTION AS A RISK FACTOR OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN

E. P. EREMenko, E. A. BORODULINA, E. A. AMOSOVA

Samara State Medical University, Samara, Russia

The article presents the results of three year follow-up over 96 HIV positive children registered in the AIDS Center. During 3 year follow up the infection with tuberculous mycobacteria was diagnosed in 27.3% ( $n = 23$ ) of HIV positive children from the followed up group. The leading risk factor of tuberculosis is family exposure to a tuberculosis patient – 22.6% ( $n = 19$ ). Compliance to follow-up and treatment, timely prescribed preventive anti-tuberculosis chemotherapy and highly active antiretroviral therapy enhanced prevention of development of local forms of tuberculosis in the followed up group of children.

*Key words:* tuberculosis, HIV infection, Mantoux test, diaskintest, exposure to infection, highly active antiretroviral therapy.

На конец 2015 г. общее число ВИЧ-инфицированных россиян, зарегистрированных в Российской Федерации, достигло более 1 млн человек, из них почти половина женщин детородного возраста [8]. Самарская область относится к территории с высокой заболеваемостью ВИЧ-инфекцией [7]. Первый случай рождения ребенка от ВИЧ-инфицированной матери в Самарской области зарегистрирован в 1999 г. [1]. На 01.01.2016 г. число детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, составляет около 10 тыс. В 2015 г. в регионе зафиксировали снижение риска рождения зараженных вирусом детей от больных матерей; пораженность населения ВИЧ-инфекцией составляет 1,1% [9].

Цель: оценить результаты трехлетнего наблюдения за ВИЧ-инфицированными детьми для оптимизации выявления и предупреждения туберкулезной инфекции в данной группе риска.

### Материалы и методы

В 2012 г. было установлено наблюдение за 96 детьми, состоящими на учете в СПИД-центре. Все дети с рождения наблюдались у врача-инфекциониста по перинатальному контакту по ВИЧ-инфекции. Основные критерии включения детей в исследование: установленный диагноз ВИЧ-инфекции у детей и информированное согласие родителей на исследование. Наблюдение проводили совместно педиатр, врач-инфекционист и врач-фтизиатр. Изучены возрастано-половые, социальные, эпидемиоло-

гические, медико-биологические специфические и неспецифические факторы риска по туберкулезу. Факт инфицирования микобактериями туберкулеза (МБТ) определялся по впервые положительной пробе Манту с 2 ТЕ, так как у детей данной группы не было вакцинации БЦЖ и необходимость в дифференциальной диагностике с послевакциной аллергией отсутствовала. Также всем детям ставили пробу с препаратом аллергеном туберкулезным рекомбинантным (диаскинтест). У всех детей оценивали иммунный статус, содержание CD4<sup>+</sup>-клеток, вирусную нагрузку как в начале наблюдения, так и в динамике. Проводили мониторинг пациентов с частотой 1 раз в 6 мес. в течение 3 лет.

Математическую обработку результатов исследования выполняли с помощью статистического пакета программ SPSS 15.0 для Windows на персональном компьютере IBM Pentium-4.

### Результаты исследования

При взятии детей под наблюдение фтизиатра было отмечено, что все дети не вакцинированы БЦЖ. Детей, инфицированных МБТ, на начало наблюдения не было, у всех были отрицательные результаты пробы Манту с 2 ТЕ. Детей приглашали на прием 2 раза в год. При определении половозрастной характеристики на начало обследования в возрасте от 1 года до 3 лет было 9 (5,0%) детей, от 3 до 7 лет – 34 (38,5%) ребенка, от 7 до 13 лет – 53 (59,3%) ребенка, по полу примерно по-

ровну: мальчиков – 57 (59,3%), девочек – 49 (51%) ( $p > 0,05$ ). При обследовании выявлено, что большинство детей имели социальные факторы риска: из неполных семей – 73,9% ( $n = 71$ ), из социально-неблагополучных семей (родители наркоманы, алкоголики) – 72,9% ( $n = 70$ ) детей, из приемной семьи – один (1%), из детского дома – один (1%).

При изучении анамнеза установлено, что во всех случаях диагноз ВИЧ-инфекции у матери был известен до родов. Все женщины во время беременности злоупотребляли вредными привычками: курение – в 87,5% ( $n = 84$ ) случаев, потребление внутривенных наркотиков – в 65,6% ( $n = 63$ ), регулярное употребление алкоголя – в 27% ( $n = 26$ ).

При изучении акушерского анамнеза выявлено, что в 57,3% случаев у женщин беременность протекала на фоне обострения хронических заболеваний ( $n = 55$ ), из них гепатиты В и С встречались в 34,5% ( $n = 19$ ) случаев, анемия – в 43,6% ( $n = 24$ ), хроническая фетоплацентарная недостаточность – в 12,7% ( $n = 7$ ), хроническая урогенитальная инфекция – в 65,4% ( $n = 36$ ), в 16,3% ( $n = 9$ ) случаев беременность протекала на фоне хронического пиелонефрита. Данных о туберкулезе в семье не было.

В период новорожденности были выявлены заболевания: перинатальное поражение центральной нервной системы (ППЦНС) – в 79,1% ( $n = 76$ ) случаев, задержка внутриутробного развития (ЗВУР) – в 17,7% ( $n = 17$ ), внутриутробное инфицирование – в 25% ( $n = 24$ ), анемия плода встречалась в 3 (8,3%) случаях, гипотрофия плода – в 13,5% ( $n = 13$ ), гипоксия плода – в 13,5% ( $n = 13$ ). Родилось недоношенными 48,9% ( $n = 47$ ) детей. Все дети находились на искусственном вскармливании.

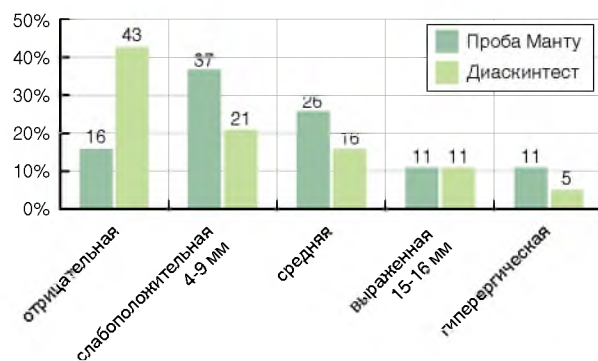
Всем детям была назначена высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ). При изучении иммунного статуса выявлено, что за время наблюдения у 65,5% ( $n = 63$ ) детей количество  $CD4^+$ -клеток на фоне ВААРТ остается на высоком уровне (выше 500 кл./мл крови), у 32,5% ( $n = 31$ ) количество  $CD4^+$  составляло от 100 до 499 кл./мл крови, у 2 детей на фоне нерегулярного приема ВААРТ количество  $CD4^+$ -клеток ниже 100 кл./мл крови (2%). Отмечено, что у 54% ( $n = 52$ ) детей, несмотря на регулярное лечение и высокое количество  $CD4^+$ -клеток, вирусная нагрузка на всем сроке наблюдения остается высокой (выше 100 000 копий/мл крови), у 46% ( $n = 44$ ) детей вирусная нагрузка средняя – от 10 тыс. до 100 тыс. в мл крови.

За время наблюдения у 75% ( $n = 53$ ) детей встречались частые простудные заболевания, у 72,9% ( $n = 70$ ) детей были впервые выявлены вирусные заболевания, из них у 61,4% ( $n = 43$ ) обнаружена цитомегаловирусная инфекция, в 27,1% ( $n = 19$ ) случаев диагностирован кандидоз полости рта, в 52,8% ( $n = 37$ ) – герпетическая инфекция, в 5,7% ( $n = 4$ ) – тромбоцитопеническая пурпура, в 2,8% ( $n = 2$ ) – гепатит С.

Основным фактором риска по туберкулезу у детей является контакт с больным туберкулезом [3, 5]. При изучении эпидемиологического фактора риска за время наблюдения выявлен семейный контакт с больным туберкулезом у 19 детей, что составило 19,8% из всех наблюдаемых, из них у 63,1% ( $n = 12$ ) – с матерью, у 15,8% ( $n = 3$ ) – с отцом, в 21% ( $n = 4$ ) случаев контакт был с матерью и отцом одновременно. Случаи заболевания у родителей были выявлены в процессе тщательного обследования и наблюдения за детьми и их окружением в первый год. В 15 (78,9%) случаях у больных был установлен диагноз инфильтративного туберкулеза, из них в 4 (21%) случаях с двусторонним поражением легких, в 3 (15,8%) случаях установлен диагноз диссеминированного туберкулеза легких, у одного (5,2%) больного выявлен очаговый туберкулез верхних долей легких. Заболевание в фазе распада обнаружено у 11 (57,9%) больных.

При определении категории очага туберкулезной инфекции в группе детей по контакту с больным туберкулезом получено: очагов 1-й категории (очаг с наибольшим риском заражения) – 14 (73,7%), очагов 3-й категории (очаг с минимальным риском заражения) – 5 (26,3%).

При оценке результатов иммунодиагностики у детей из контакта был отмечен вираж туберкулиновых проб по пробе Манту у 84,2% ( $n = 16$ ) детей, у 3 (15,8%) детей на всем сроке наблюдения данных за инфицирование МБТ по данным иммунодиагностики не выявлено (рис. 1). Все дети из контакта



**Рис. 1.** Оценка результатов пробы Манту с 2 ТЕ и пробы с диаскинтестом у детей из контакта с больным туберкулезом

**Fig. 1.** Evaluation of results of Mantoux test with 2 TU and diaskintest in children exposed to a tuberculosis patient

были взяты на учет к фтизиатру по IV группе учета (контакт).

За время трехлетнего наблюдения по результатам ежегодной пробы Манту, которая ставилась 2 раза в год в условиях первичного звена здравоохранения, было выявлено 4 ребенка с инфицированием МБТ, из них 2 ребенка в течение первого года наблюдения, один ребенок в течение второго года наблюдения и один ребенок в течение третьего года наблюдения.

По результатам пробы Манту с 2 ТЕ в 2 случаях зарегистрированы папулы размером 13 мм, у одного ребенка – 16 мм и у одного – 8 мм. Данных за контакт у этих детей не выявлено. Всем детям с положительной реакцией на пробу Манту также проводили пробу с диаскинтестом, отрицательные результаты были в 50% ( $n = 2$ ) случаев, один случай – папула 5 мм, один – 12 мм.

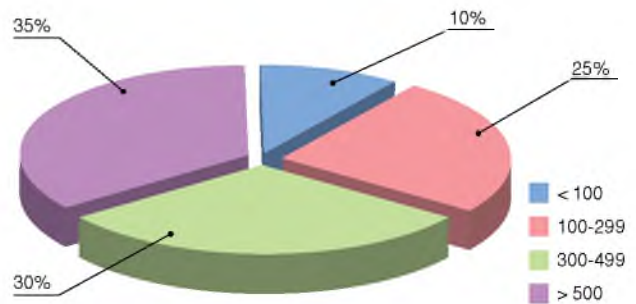
Учитывая, что положительная реакция на пробу Манту практически достоверно в данном случае указывает на факт инфицирования МБТ, а положительная проба с диаскинтестом – на активно размножающиеся *Mycobacterium tuberculosis*, возможно, инфицирование было другим видом микобактерий или реакция была отрицательной за счет иммунодефицита [1]. Все дети были взяты на диспансерный учет к фтизиатру с диагнозом ранний период туберкулезной инфекции.

Из пре- и перинатальных факторов у детей, инфицированных МБТ, отмечались: ППЦНС в 100% ( $n = 20$ ) случаев, задержка внутриутробного развития – в 35% ( $n = 7$ ), внутриутробное инфицирование – в 20% ( $n = 4$ ), гипотрофия плода – в 45% ( $n = 9$ ), гипоксия плода – в 20% ( $n = 4$ ).

Формирование эффективной иммунологической защиты от МБТ определяется взаимодействием лимфоцитов, участвующих в реализации клеточно-опосредованного иммунитета [2, 4]. Ведущая роль принадлежит  $CD4^+$ -лимфоцитам. При изучении иммунного статуса у детей, инфицированных МБТ, выявлено, что в 2 случаях количество  $CD4^+$ -клеток менее 100 кл./мл крови (10%), 100-299 кл./мл крови в 5 (25%) случаях, 300-499 кл./мл крови в 6 (30%) случаях, у 7 детей количество  $CD4^+$ -составляло более 500 кл./мл крови (рис. 2). При этом у детей с количеством  $CD4^+$ -клеток менее 100 кл./мл крови выявлен контакт с больным туберкулезом. Вирусная нагрузка у детей данной группы в 60% случаев была высокой ( $n = 12$ ) – более 100 тыс. копий/мл крови, в 40% вирусная нагрузка составила от 10 тыс. до 100 тыс. копий/мл крови ( $n = 8$ ).

Всем детям, наблюдающимся в СПИД-центре, назначали ВААРТ. Не привержены к терапии 3 (13%), из них один (4,3%) ребенок с выражением туберкулиновых проб и 2 (8,7%) ребенка, находящихся в контакте с больным туберкулезом.

Все дети, находящиеся на учете в противотуберкулезном диспансере, с рождения наблюдались у невролога с диагнозом ППЦНС. У 3 (13%) детей во время наблюдения выявлена цитомегаловирусная инфекция, герпетическая инфекция обнаружена у



**Рис. 2.** Распределение уровня  $CD4^+$ -клеток среди детей, инфицированных микобактериями туберкулеза

**Fig. 2.** Distribution of  $CD4^+$  level in the children infected with tuberculous mycobacteria

одного (4,3%), под наблюдением педиатра с частыми ОРВИ находятся 7 (30,4%) детей, кандидоз полости рта выявлен у 4 (17,4%) детей.

Лечение двумя противотуберкулезными препаратами было назначено 13 детям с положительным результатом пробы с диаскинтестом: изониазид в дозе 10 мг/кг массы тела, пирразинамид в дозе 20 мг/кг массы тела, из них 11 детей из контакта и 2 ребенка с выражением туберкулиновых проб. Превентивную противотуберкулезную терапию назначали от 3 до 6 мес. в соответствии с клиническими рекомендациями [6]. Случаев заболевания локальным туберкулезом в изучаемой группе за время наблюдения не было.

## Заключение

Дети, родившиеся от ВИЧ-инфицированных матерей и поставленные на учет как больные ВИЧ-инфекцией в СПИД-центр, являются группой риска по туберкулезу. За 3 года наблюдения инфицирование МБТ диагностировано у 27,3% ( $n = 23$ ) ВИЧ-инфицированных детей из наблюдаемой группы. Ведущим фактором риска по туберкулезу являлся семейный контакт с больным туберкулезом – 22,6% ( $n = 19$ ). Для предупреждения развития туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей важно совместное наблюдение ребенка педиатром, врачом-инфекционистом и фтизиатром. Приверженность к наблюдению и лечению, своевременно назначенная превентивная противотуберкулезная химиотерапия и ВААРТ способствуют предупреждению развития локальных форм туберкулеза в наблюдаемой группе детей.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмерова Т.Е. Туберкулиновая чувствительность при активных формах туберкулеза по пробе Манту 2 ТЕ и Диаскинтест // Аспирантский вестник Поволжья № 1-2, 2012 г.
2. Бородулина Е. А. Скрининг туберкулезной инфекции. Современное состояние проблемы // Эпидемиол. и вакцинопрофилактик. - 2016. - Т. 15, № 1 (86). - С. 28-33.
3. Корецкая Н. М. Туберкулез, беременность и материнство // Мать и дитя в Кузбассе. - 2012. - № 1. - С. 12-19.
4. Лозовская М. Э., Белушков В. В., Новик Г. А. и др. Совершенствование диагностики туберкулеза у детей на основе новых иммуноаллергических тестов // Туб. и болезни легких. - № 8 - 2012. - С. 34-39.
5. Овсянкина Е. С., Юхименко Н. В., Петракова И. Ю. и др. Факторы риска развития туберкулеза у детей при наличии и отсутствии контакта с больным туберкулезом // Туб. и болезни легких. - 2014. - № 10. - С. 20-23.
6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. - М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. - С. 24-25.
7. Цыганков И. Л. Актуальные вопросы по распространенности туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных в г. о. Тольятти (Россия, Самарская область) // Аспирантский вестник Поволжья № 5-6, 2012 г.
8. Шугаева С. И., Савилов Е. Д. Факторы риска туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией // Туб. и болезни легких. - 2016. - № 2. - С. 8-13.
9. <http://63.ru/text/newsline/183770833735680.html>

## ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

ГБОУ ВПО «СамГМУ» МЗ РФ,  
443099, г. Самара, ул. Пионерская, д. 48.  
Тел.: 8 (846) 332-57-35.

**Еременко Е. П.**  
ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.  
E-mail: [eremenko.ep@mail.ru](mailto:eremenko.ep@mail.ru)

**Бородулина Елена Александровна**  
доктор медицинских наук, профессор,  
заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии.  
E-mail: [borodulinbe@yandex.ru](mailto:borodulinbe@yandex.ru)

**Амосова Евгения Андреевна**  
доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии.  
E-mail: [amosova80@mail.ru](mailto:amosova80@mail.ru)

Поступила 11.08.2016

## REFERENCES

1. Akhmerova T.E. Tuberculin sensitivity in active forms of tuberculosis as Mantoux test with 2 TU and diaskintest. *Aspirantsky Vestnik Povolzhya*, no. 1-2, 2012. (In Russ.)
2. Borodulina E.A. Screening for tuberculosis infection. Current state of the problem. *Epidemiol. i Vaksino profilaktika*, 2016, vol. 15, no. 1 (86), pp. 28-33. (In Russ.)
3. Koretskaya N.M. Tuberculosis, pregnancy and maternity. *Mat' i Ditya v Kuzbasse*, 2012, no. 1, pp. 12-19. (In Russ.)
4. Lozovskaya M.E., Belushkov V.V., Novik G.A. et al. Improvement of diagnostics of tuberculosis in children basing on new immune-allergic tests. *Tub. i Bolezni Legkikh*, no. 8, 2012, pp. 34-39. (In Russ.)
5. Ovsyankina E.S., Yukhimenko N.V., Petrakova I.Yu. et al. Risk factors of tuberculosis development in children exposed and not exposed to a TB case. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2014, no. 10, pp. 20-23. (In Russ.)
6. *Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu latentnoy tuberkuleznoy infektsii u detey* [Federal clinical recommendations on diagnostics and treatment of latent tuberculous infection in children]. Moscow, ROOI Zdorovye Cheloveka Publ., 2015, pp. 24-25.
7. Tsygankov I.L. Actual issues of tuberculosis prevalence among the HIV-infected in the city of Tolyatti (Russia, Samara Region). *Aspirantsky Vestnik Povolzhya*, no. 5-6, 2012. (In Russ.)
8. Shugaeva S.I., Savilov E.D. Risk factors of developing tuberculosis in children with perinatal HIV infection. *Tub. i Bolezni Legkikh*, 2016, no. 2, pp. 8-13. (In Russ.)
9. <http://63.ru/text/newsline/183770833735680.html>

## FOR CORRESPONDENCE:

Samara State Medical University,  
48, Pionerskaya St., Samara, 443099  
Phone: +7 (846) 332-57-35.

**E.P. Eremenko**  
Assistant of Phthisiatry and Pulmonology Department.  
E-mail: [eremenko.ep@mail.ru](mailto:eremenko.ep@mail.ru)

**Elena A. Borodulina**  
Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Head of Phthisiology and Pulmonology Department.  
E-mail: [borodulinbe@yandex.ru](mailto:borodulinbe@yandex.ru)

**Evgeniya A. Amosova**  
Associate Professor of Phthisiology and Pulmonology Department.  
E-mail: [amosova80@mail.ru](mailto:amosova80@mail.ru)

Submitted as of 11.08.2016