

ТУБЕРКУЛЕЗ У ДЕТЕЙ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

Кульчицкая С.С., Малик А.М., Баранецки А.Л.

*Кишиневский государственный университет медицины и фармации
им. Николае Тестемицану
Кишинёв, Молдова
stela.kulcitkaia@usmf.md*

*Исследование было посвящено изучению особенностей течения туберкулеза (ТБ) у детей, инфицированных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ). ВИЧ подавляет иммунную систему, повышая уязвимость хозяина к туберкулезу, а инфекция вызванная *Mycobacterium tuberculosis* ускоряет иммунодепрессию ВИЧ. Дети, живущие с ВИЧ, в 10 раз чаще заболевают туберкулезом, чем дети без ВИЧ, а вероятность реактивации латентной туберкулезной инфекции примерно в 20 раз выше. Туберкулез у детей с ВИЧ-инфекцией часто недооценивается и скрывается под симптомами других легочных или внелегочных заболеваний, нередко диагностируется поздно, на стадии таких осложнений, как менингит и милиарный туберкулез. В ходе исследования были выделены особенности клинической эволюции туберкулеза у детей с ВИЧ-положительным статусом.*

Ключевые слова: туберкулез; вирус иммунодефицита человека; дети; инфекция; иммунный статус.

TUBERCULOSIS IN CHILDREN INFECTED WITH HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS

Kulcitkaia S.S., Malic A.M., Baranetchi A.L.

*Nicolae Testemitanu” State University of Medicine and Pharmacy
Kishinev, Moldova
stela.kulcitkaia@usmf.md*

*The study is devoted to the examination of the tuberculosis (TB) evolution in children infected with the human immunodeficiency virus (HIV). The HIV virus suppresses the immune system, increasing the host's vulnerability to tuberculosis, and *Mycobacterium tuberculosis* infection accelerates HIV immunosuppression. Children living with HIV are 10 times more likely to develop tuberculosis than children without HIV, and the likelihood of reactivation of latent infection is about 20 times higher. Tuberculosis in children with HIV infection is often underestimated and hidden under the symptoms of other pulmonary or extrapulmonary diseases, diagnosed, sometimes late, at the stage of complications such as meningitis and miliary tuberculosis. During the study, the features of the clinical evolution of tuberculosis in HIV-positive children were identified.*

Key words: tuberculosis; human immunodeficiency virus; children; infection; immune status

В исследовании проанализировано 33 случая сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ диагностированной у детей в период 2009–2019 гг. в Республике Молдова. Дети были госпитализированы для лечения в Городскую

Клиническую Больницу Фтизиопульмонологии г. Кишинева.

Заболеваемость туберкулезом детей характеризует эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в данном регионе. В Республике Молдова в 2019 году заболеваемость ТБ детей до 18 лет составила 4,7%, в 2018 году – 4% из всех случаев заболевания ТБ. На рисунке 1 приведена заболеваемость среди новых случаев туберкулеза у детей в Республике Молдова.

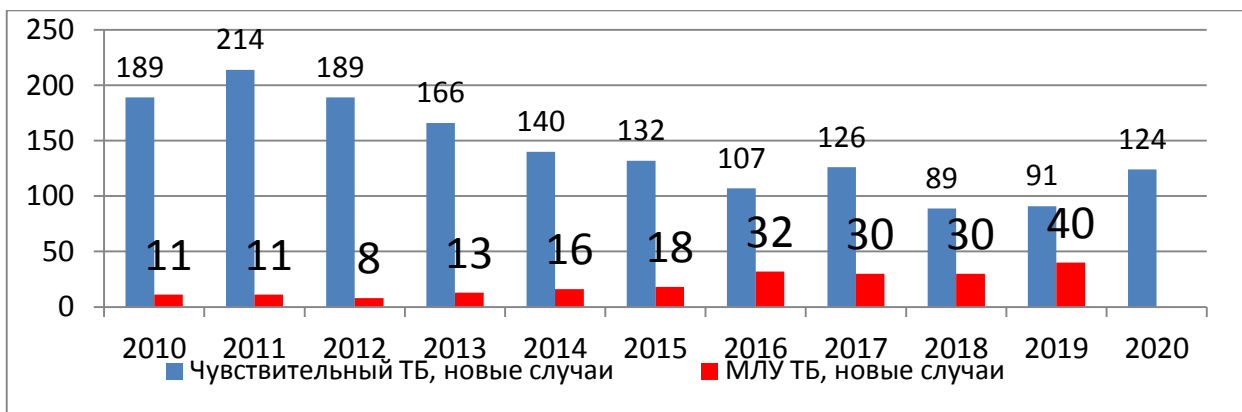


Рисунок 1. Эпидемиология ТБ у детей и подростков в Республике Молдова.

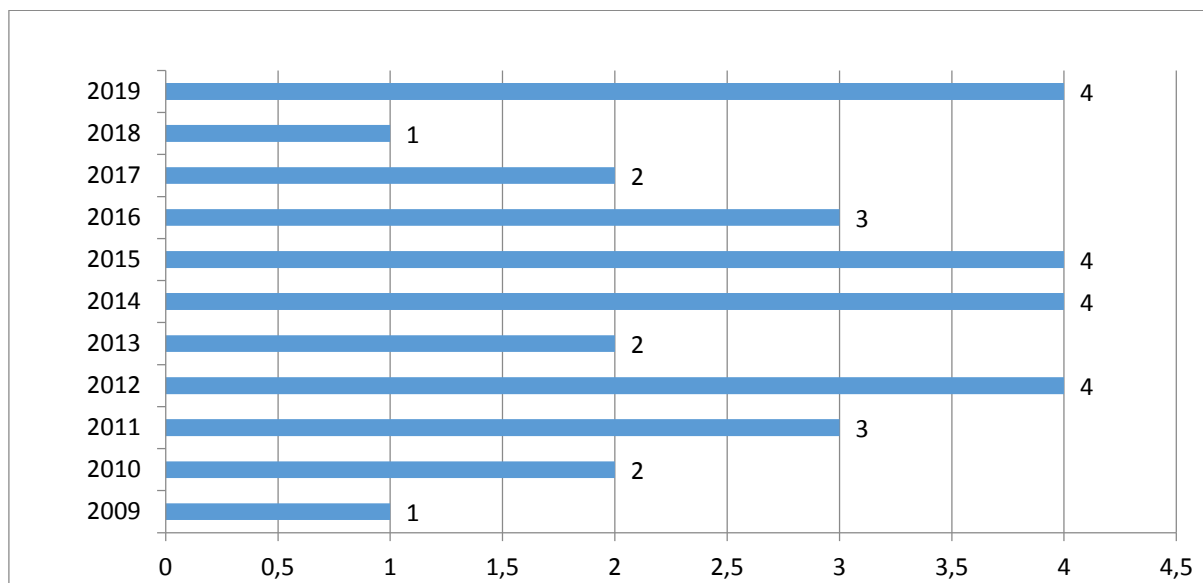


Рисунок 2. Распределение случаев сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ у детей по годам.

Из общего числа больных: мальчиков было 19 (57,6%) и девочек – 14 (42,4%). Распределение случаев по возрастным группам показало, что большинство случаев ТБ у детей, живущих с ВИЧ, было зарегистрировано в возрасте 6–17 лет – 17 (51,5%) случаев, затем в возрасте 3–6 лет – 7 (21,2%) случаев, возраст 1–3 года – 5 (15,2%) случаев, 0–1 года – 4 (12,1%) случая.

Известно, что и туберкулез, и ВИЧ-инфекция чаще встречаются у лиц, принадлежащих к среде с неблагоприятными социальными условиями [5, 6]. Таким образом, мы оценили условия жизни детей с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ и обнаружили, что большинство (21 (63,6%)) детей проживали в плохих условиях: в переполненных и темных домах, где не соблюдались

правила гигиены и только в 12 (39,4%) случаях жилищные условия были охарактеризованы как удовлетворительные. Питание детей является основным фактором, определяющим иммунокомпетентность [5, 6]. Среди детей с коинфекцией ТБ/ВИЧ дефицит питания был выявлен в 27 (81,8%) случаях.

Основным методом выявления туберкулеза в Республике Молдова является обследование лиц по обращению с жалобами подозрительными на туберкулез [7]. Дети, в основной массе, выявляются профилактически, как контакты с больными туберкулезом взрослыми. В нашем исследовании большинство детей с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ были выявлены при обращении к врачу – 26 (78,8%) детей и 7 (21,2%) детей были выявлены при профилактическом обследовании, как контакты со взрослыми больными легочным туберкулезом. Для передачи инфекции *Mycobacterium tuberculosis* необходим длительный и «тесный» контакт, который присутствует у детей из семей, где есть больные легочным туберкулезом [3, 4, 5]. Источником туберкулезной инфекции у большинства детей с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ были родители (мать, отец) – 29 (87,8%) детей.

Вакцина БЦЖ защищает детей от тяжелых форм туберкулеза (милиарный туберкулез и туберкулезный менингит) и способствует развитию внелегочных форм первичного туберкулеза [1, 2]. Согласно рекомендациям ВОЗ, в Республике Молдова БЦЖ вакцинация новорожденных обязательна и покрывает примерно 98% новорожденных. БЦЖ вакцинация детей, рожденных от ВИЧ-положительных матерей, проводится в соответствии с Национальным клиническим протоколом «Туберкулез у детей» [7]. А именно, иммунизация вакциной БЦЖ детей, рожденных матерями с ВИЧ-положительным статусом, зависит от нескольких факторов: АРВ-терапии, проводимой во время беременности, количества клеток CD4 и вирусной РНК-нагрузки у матери на 34 неделе беременности, а также зависит от результат теста на ВИЧ ребенка в первые 48 часов после рождения и в возрасте 6 недель. Анализируя медицинскую документацию, мы установили, что рубчик пост-БЦЖ отсутствовал у 23 детей (69,7%), а у 10 детей (30,3%) размер рубчика после вакцинации не превышал 5 мм, что свидетельствовало о качестве иммунизации БЦЖ.

Сопутствующие заболевания также определяют состояние иммунного статуса ребенка [5, 6]. В случае детей с сочетанной инфекцией наличие сопутствующих заболеваний имеет большое значение для развития обоих инфекционных заболеваний. Наиболее частым заболеванием среди детей с сочетанной инфекцией ТБ/ВИЧ была периферическая лимфаденопатия 14 (42,4%) случаев, анемия 13 (39,4%) случаев и бронхолегочные инфекции 12 (36,4%) случаев, умственная отсталость была обнаружена в 5 (15,2%) случаях, а мальнотриция у 4 (12,1%) детей. По одному ребенку (3,0%) страдали другими заболеваниями, такими как инфекции мочевыводящих путей, вирусный гепатит, отягощенный аллергологический анамнез был у 3 (9,1%) детей.

Характеризуя случаи туберкулеза, мы установили, что преобладали пациенты «Новые случаи» туберкулеза – 27 (81,8%) случаев, за ними следовали пациенты, зарегистрированные как «Рецидив» – 4 (12,1%) случая и 2 (6,1%) ребенка с «Неудачей лечения».

Поскольку среди детей, включенных в исследование, преобладали выявленные по обращению, были проанализированы симптомы при госпитализации, и отмечалась полиморфная природа симптомов в большинстве случаев. Специфические симптомы сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ были «замаскированы» синдромами, характерными для других болезней. Так, псевдопневмоническая «маска» была у 15 (45,5%) детей, псевдобронхиальная у 6 (18,2%) и псевдогриппозная у 3 (9,1%) детей. В 9 (27,2%) случаях «маски» в проявлениях клинической картины не распознавались.

Туберкулез у детей является первичным с патогенетической точки зрения. Но при первичном заражении *Mycobacterium tuberculosis* в раннем детстве возможно развитие вторичных форм туберкулеза у детей с особенностями течения [1]. У исследуемых детей были диагностированы следующие клинические формы: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в 20 (60,5%) случаях, первичный туберкулезный комплекс в 5 (15,2%) случаях, инфильтративный туберкулез легких в 3 (9,1%) случаях, диссеминированный легочный туберкулез в 3 (9,1%) случаях и милиарный туберкулез в 2 (6,1%) случаях.

Микробиологическое подтверждение туберкулеза является требованием современной доказательной медицины, поэтому подтверждение этиологии заболевания является обязательным [3]. По данным из медицинских карт пациентов с коинфекцией ТБ/ВИЧ, были установлены следующие результаты микробиологического обследования: положительный результат микроскопии мокроты на КУБ – 20 (60,5%) случаев; положительный результат на жидкой среде ВАСТЕС – в 12 (37%) случаях и положительный результат на твердой среде Левенштейна-Йенсена – в 18 (55%) случаях. С 2015 года Xpert МБТ/РИФ используется в Республике Молдова для диагностики туберкулеза путем определения ДНК *Mycobacterium tuberculosis* в различных патологических материалах. У детей, включенных в исследование, результат Xpert МБТ/РИФ оказался положительным в 7 случаях (обследовано 13 детей).

IDR Манту с 2 UT – исследование, подтверждающее сенсibilизацию к антигенам *Mycobacterium tuberculosis*. Наиболее распространенной оппортунистической инфекцией у людей живущих с ВИЧ является туберкулез, в ≈ 60% случаев [4, 5, 6]. Диагноз ТБ у детей с заведомо положительным ВИЧ-статусом был поставлен в 17 (51,5%) случаях, а диагноз ВИЧ после постановки диагноза ТБ – в 16 (48,5%) случаях.

Мы проанализировали продолжительность ВИЧ-инфекции до постановки диагноза ТБ и установили следующее: продолжительность 1 год – 3 (17,6%), 2 года – 1 (5,9%), 3 года – 2 (11,8%), 4 года – 2 (11,8%), 5 лет – 3 (17,6%), 6 лет – 2 (11,8%), 8 лет – 1 (5,9%) случай, 10 лет и более – 3 (17,6%) случая.

Вертикальная передача ВИЧ от матери к ребенку является основным путем передачи ВИЧ-инфекции детям. Риск перинатального заражения без вмешательства составляет 25–40%. Перинатальная передача может происходить внутриутробно, в послеродовой период и при грудном вскармливании [1, 4]. У детей, включенных в исследование перинатальная передача ВИЧ инфекции от матери была зарегистрирована в 100% случаев.

Детям с диагнозом коинфекция была назначена АРВ во всех случаях, в зависимости от последовательности диагностики инфекций. Противотуберкулезное лечение было назначено согласно результатам бактериологического исследования или эмпирически – согласно чувствительности источника контакта. Таким образом, лечение чувствительного туберкулеза проводилось в 26 (78,8%) случаях, а устойчивого туберкулеза – в 7 (21,2%) случаях.

По результатам лечения получены следующие результаты: лечение завершено и выздоровление в 28 (84,85%) случаях; с терапевтической неудачей – один случай (3,03%) и летальным исходом – в 4 (12,12%) случаях.

В **заключении** можно отметить, что пассивное выявление туберкулеза преобладало у детей с сочетанной инфекцией туберкулез/ВИЧ – 78,8%; преобладал возраст от 6 до 17 лет, что составляет 51,5%; у большинства детей источником инфекции были родители – 87,8%; туберкулез внутригрудных лимфатических узлов выявили в 60,5% случаев; микробиологическое подтверждение туберкулеза было в 55% случаях; эффективность лечения составила 84,85%. Дети с положительным ВИЧ-статусом подвергаются повышенному риску заболевания туберкулезом, в основном в случаях без АРВ терапии. Развитие сочетанной инфекции ТБ/ВИЧ обусловлено социальными и эпидемиологическими факторами.

Список литературы

1. Bell L.C.K., Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nat. Rev. Microbiol.* 2018;16:80–90.
2. Guidance documents for the medical management of HIV. Available online at www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/external
3. Official American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guidelines: Treatment of Drug-Susceptible Tuberculosis. *Clin Infect Dis.* (2016). Available online at <http://cid.oxfordjournals.org/content/63/7/e147external>
4. UNAIDS. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), ‘Fact Sheet – Latest Statistics on the Status of the AIDS Epidemic’: UNAIDS; 2019 (Available from: <http://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>)
5. Panel on Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Department of Health and Human Services. Available at http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/oi_guidelines_pediatrics.pdf. Section accessed
6. Аксенова В.А., Чугаев Ю.П., Демихова О.В., Морозова Т.И. Туберкулез у детей, больных ВИЧ-инфекцией. 2015
7. Туберкулез у детей : Национальный Клинический Протокол. Кишинев, 2020.