

УДК 616.98.578.828.6+616-002.5-053.2-039.52-078

## Предикторы локальных форм туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией

Е.П. Еременко, В.Е. Бородулин, О.В. Борисова

### Аннотация

**Цель** – изучить особенности туберкулеза легких у детей, больных ВИЧ-инфекцией.

**Материал и методы.** Обследовано 26 детей с сочетанной патологией ВИЧ / туберкулез по сравнению с 50 детьми, больными туберкулезом с отрицательным анализом на ВИЧ-инфекцию.

**Результаты.** Выявлены общие закономерности развития туберкулеза. Ведущим фактором в обеих группах является социальный.

**Выводы.** Доказано, что основным фактором риска является контакт с больным туберкулезом (бактериовыделителем). У детей с ВИЧ-инфекцией контакт выявлялся в 2 раза чаще, чем в группе сравнения – 80,76 и 42% соответственно. Выявлялись заболевания матери во время беременности ХВГ «В» и «С», урогенитальными инфекциями у детей с ВИЧ-инфекцией. У детей, больных ВИЧ, были оппортунистические инфекции в 69,23% (в группе сравнения 2%).

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, контакт, инфицирование, туберкулез, бактериовыделитель.

**Конфликт интересов:** не заявлен.

### Для цитирования:

Еременко Е.П., Бородулин В.Е., Борисова О.В. Предикторы локальных форм туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией. *Наука и инновации в медицине*. 2019;4(2):62–65. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-2-62-65

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара, Россия)

### Сведения об авторах

**Бородулин В.Е.** – д.м.н., профессор, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии. ORCID:0000-0002-3063-1538

**Еременко Е.П.** – ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии. ORCID: 0000-0001-5909-4070

**Борисова О.В.** – д.м.н., профессор кафедры детских инфекций, доцент. ORCID: 0000-0003-1430-6708

### Автор для переписки

**Еременко Екатерина Павловна**

Адрес: Самарский государственный медицинский университет, ул. Чапаевская, 89, г. Самара, Россия, 443099.

E-mail: eremenko.ep@mail.ru

Тел.: 8(846) 332 57 35.

ТБ – туберкулез; БЦЖ – BCG (bacillus Calmette–Guerin); ТВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов; ПТК – первичный туберкулезный комплекс; ПИН – потребитель инъекционных наркотиков; ХВГ – хронический вирусный гепатит; ППЦНС – перинатальное поражение центральной нервной системы; ВПС – врожденный порок сердца; ЦМВИ – цитомегаловирусная инфекция.

Рукопись получена: 05.06.2019

Рецензия получена: 24.06.2019

Решение о публикации принято: 26.06.2019

## Predictors of the local forms of tuberculosis in children with HIV infection

Ekaterina P. Eryomenko, Boris E. Borodulin, Olga V. Borisova

### Abstract

**Objectives** – to study the characteristics of pulmonary tuberculosis in children with HIV infection.

**Material and methods.** The 26 children with a combined pathology of HIV / tuberculosis have been examined in comparison with 50 children with tuberculosis and a negative HIV test.

**Results.** The general patterns of tuberculosis development are revealed, the leading risk factor in both groups is the social factor.

**Conclusion.** The main risk factor is proven to be a contact with a patient with tuberculosis (bacterium excreta). The children with HIV infection have had a detected contact two-times more frequent than in the control group – 80.76% and 42% respectively. Maternal diseases during pregnancy such as chronic viral hepatitis "B" and "C", urogenital infections were common in children with HIV infection. Opportunistic infections accounted for 69.23% in the children with HIV (compared to 2% in the control group).

**Keywords:** HIV, contact, introduction of infection, tuberculosis, bacteria discharge.

**Conflict of Interest:** nothing to disclose.

### Citation

Eryomenko EP, Borodulin BE, Borisova OV. Predictors of the local forms of tuberculosis in children with HIV infection. *Science & Innovations in Medicine*. 2019;4(2):62–65. doi: 10.35693/2500-1388-2019-4-2-62-65

Samara State Medical University (Samara, Russia)

### Information about authors

**Boris E. Borodulin** – PhD, Professor, Chair of phthiology and pulmonology. ORCID: 0000-0002-3063-1538

**Ekaterina P. Eryomenko** – Teaching assistant, Chair of phthiology and pulmonology. ORCID: 0000-0001-5909-4070

**Olga V. Borisova** – PhD, Professor of the Department of pediatric infections, Associate Professor. ORCID: 0000-0003-1430-6708

### Corresponding Author

**Ekaterina P. Eryomenko**

Address: Samara State Medical University, 89 Chapayevskaya st., Samara, Russia, 443099.

E-mail: eremenko.ep@mail.ru.

Phone: 8(846) 332 57 35.

Received: 05.06.2019

Revision Received: 24.06.2019

Accepted: 26.06.2019

## ВВЕДЕНИЕ

На фоне повышения распространенности ВИЧ-инфекции в России и постоянного увеличения количества ВИЧ-инфицированных людей, в том числе женщин молодого возраста, неизбежно возникла проблема рождения детей от женщин, больных ВИЧ-инфекцией [1, 2].

Одной из инфекций, угрожающей больным ВИЧ-инфекцией, является туберкулезная [3, 4]. Среди взрослого населения туберкулез (ТБ) является основной причиной смерти у больных ВИЧ-инфекцией. Россия в настоящее время относится к странам с неблагоприятной ситуацией по туберкулезу, сочетанному с ВИЧ-инфекцией [5, 6, 7, 8]. Такая тенденция особенно заметна в регионах с высокой пораженностью как ВИЧ-инфекцией, так и туберкулезом [9, 10, 11, 12]. На таких территориях туберкулез выявляется у 50–75% больных ВИЧ-инфицированных, что оказывает негативное влияние на эпидемический процесс [9].

Вероятность развития туберкулезной инфекции у детей из семей с ВИЧ-инфекцией является высокой по многим причинам, как социальным, так эпидемическим и биологическим [13, 14, 15, 16].

## ЦЕЛЬ

Изучить факторы риска развития и особенности туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Сформирована группа изучения (1 группа) – 26 детей, больных ВИЧ-инфекцией с локальными формами туберкулеза (ВИЧ/ТБ). Группа сравнения (2 группа) – 50 детей с локальными формами ТБ без ВИЧ-инфекции. Все дети находились на лечении в детском противотуберкулезном стационаре. Изучены эпидемиологические факторы риска (контакт с больным туберкулезом), медико-биологические факторы риска (наличие или отсутствие вакцинации БЦЖ). Оценивали социально отягощающие факторы семьи.

Математическая обработка данных проводилась с использованием статистического пакета IBMSPSS Advanced Statistics 24.0№5725-A54, лицензия: Z125-3301-14.

Описание данных проводилось с учетом современных рекомендаций [16].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В группе изучения было 18 мальчиков и 8 девочек  $[(x)^2=1,85; p=0,1736]$ , в группе сравнения – 25 мальчиков и 25 девочек. По полу и возрасту группы являлись репрезентативными для сравнительного анализа.

У детей были диагностированы локальные формы туберкулеза. В основной группе туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) – 65,38% (n=17), первичный туберкулезный комплекс (ПТК) – 19,23% (n=5), очаговый – 7,7% (n=2), инфильтративный – 3,85% (n=1), диссеминированный туберкулез в 7,69% (n=2). В группе сравнения почти у

половины пациентов встречался ТВГЛУ – 48% (n=24), ПТК диагностирован в 4% (n=2), инфильтративный туберкулез – 30% (n=15), очаговый туберкулез – 10% (n=5), диссеминированный туберкулез в 10% (n=5), в единичных случаях выявлен туберкулезный плеврит, туберкулезная интоксикация, туберкулома и кавернозный туберкулез (таблица 1).

При сравнении семейного статуса в первой группе 46,15% (n=12) детей проживали в полных семьях, 42,31% (n=11) – в неполных семьях, 11,54% (n=3) детей было под опекой. Во второй группе из полных семей было 44% (n=22), детей из неполной семьи было 32% (n=16), находились под опекой 4% (n=2), проживали в детском доме 20% (n=10). Во второй группе в детском доме проживали 10 детей  $[(x)^2=5,99; p=0,0144]$ .

В первой группе у всех матерей была ВИЧ-инфекция (n=26/100%), из них в 7,69% (n=2) выявлена во время беременности, у 15,38% (n=4) во время родов.

При изучении путей инфицирования половой путь инфицирования был у 19,23% (n=5) женщин. Потребителями инъекционных наркотиков (ПИН) женщины являлись в 46,15% (n=12) случаев, средний стаж ПИН был от 3 до 8 лет. От 3 до 5 лет средний стаж ПИН составил в среднем  $3,86 \pm 0,26$ , а от 5 до 10 лет –  $7,2 \pm 0,49$ , что позволило предположить у них парентеральный путь инфицирования.

Во второй группе анализ на ВИЧ-инфекцию у женщин был отрицательный, хотя 22% (n=11) также являлись ПИН со стажем от 5 до 10 лет ( $8,37 \pm 0,42$ ).

При сравнительном анализе сопутствующих заболеваний у матерей на момент беременности отмечена большая частота у матерей в первой группе. Хронический вирусный гепатит (ХВГ) «В» и «С» встречался почти в 4 раза чаще, чем в группе сравнения  $[(x)^2=7,04; p=0,0080]$ , хроническая урогенитальная инфекция также чаще в первой группе  $[(x)^2=6,74; p=0,0094]$ . В обеих группах выявлялись заболевания мочеполовой системы  $[(x)^2=1,26; p=0,2619]$ , хроническая фетоплацентарная недостаточность  $[(x)^2=1,68; p=0,1944]$ , хронический гастродуоденит  $[(x)^2=3,11; p=0,0778]$ , сахарный диабет

Признак	Основная группа (n=26) Абс. /%	Группа сравнения (n=50) Абс. /%	Критерий Пирсона ( $\chi^2$ ) и уровень значимости (p)	Поправка Йейтса и уровень значимости (p)
ТВГЛУ	17 65,38%	24 48%	23,41 0,0000	21,12 0,0000
ПТК	5 19,23%	2 4%	4,75 0,0294	3,10 0,0784
Инфильтративный туберкулез	1 3,85%	15 30%	7,04 0,0080	5,55 0,0184
Диссеминированный туберкулез	2 7,69%	5 10%	0,47 0,4941	0,02 0,8867
Туберкулезный плеврит	1 3,85%	1 2%	0,23 0,6334	0,08 0,7808
Туберкулезная интоксикация	0 0%	1 2%	0,53 0,4679	0,11 0,7376
Кавернозный туберкулез	0 0%	1 2%	0,53 0,4679	0,11 0,7376
Туберкулома	0 0%	1 2%	0,53 0,4679	0,11 0,7376

Примечание: табличное значение критерия Пирсона  $\chi^2$  табл.=3,84 при числе степеней свободы f=1.

Таблица 1. Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания

Признак	Основная группа (n=26) Абс. /%	Группа сравнения (n=50) Абс. /%	Критерий Пирсона ( $\chi^2$ ) и уровень значимости (p)	Поправка Йейтса и уровень значимости (p)
<b>ЦМВИ</b>				
0 (нет)	14 53,85	50 100%	27,40 0,0000	24,04 0,0000
1 (есть)	12 46,15%	0 0%	1,62 0,2025	0,43 0,5134
<b>Герпетическая инфекция</b>				
0 (нет)	23 88,47%	50 100%	6,01 0,0143	3,35 0,0673
1 (есть)	3 11,53%	0 0%	6,01 0,0143	3,35 0,0673
<b>Кандидоз ротовой полости</b>				
0 (нет)	23 88,46%	49 98%	3,12 0,0773	1,50 0,2205
1 (есть)	3 11,54%	1 2%	3,12 0,0773	1,50 0,2205

Примечание: табличное значение критерия Пирсона  $\chi^2$  табл.=3,84 при числе степеней свободы f=1.

**Таблица 2.** Сравнительный анализ оппортунистических инфекций у детей

Признак	Основная группа (n=26) Абс. /%	Группа сравнения (n=50) абс. /%	Критерий Пирсона ( $\chi^2$ ) и уровень значимости (p)	Поправка Йейтса и уровень значимости (p)
Туб. контакт не установлен	5 19,23%	29 58%	10,40 0,0013	8,89 0,0029
Туб. контакт с матерью	11 42,31%	16 32%	9,05 0,0026	7,39 0,0066
Туб. контакт с отцом	7 26,92%	3 6%	6,55 0,0105	4,85 0,0277
Туб. контакт с родственниками	3 11,54%	2 4%	1,58 0,2085	0,59 0,4413

Примечание: табличное значение критерия Пирсона  $\chi^2$  табл.=3,84 при числе степеней свободы f=1.

**Таблица 3.** Сравнительный анализ наблюдаемых групп по контакту с больным туберкулезом

$[(x)^2=0,43; p=0,05134]$ , по которым значимых различий не выявлено. При изучении сопутствующих заболеваний у детей почти у половины детей из группы изучения выявлены последствия перинатального поражения центральной нервной системы (ПППЦНС) (45,15%), в обеих группах были анемии  $[(x)^2=0,05; p=0,8229]$ , врожденный порок сердца (ВПС)  $[(x)^2=0,11; p=0,7673]$ , по которым значимых различий не отмечено. В группе изучения выявлены оппортунистические инфекции: цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) в 46,15% случаев (n=12), герпетическая инфекция в 11,53% (n=3), которых не было в группе сравнения. В обеих группах выявлялся кандидоз ротовой полости – в первой группе 11,54%, во второй 2% (таблица 2).

Вакцинацию BCG дети из первой группы не получили в связи с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции 84,62% (n=22). Вакцинация проведена в родильном доме только в 15,38% (n=4) случаев, так как ВИЧ-инфекция у женщин была выявлена после родов. Во второй группе было вакцинировано 78% (n=39). Причинами отсутствия вакцинации (n=11) были недоношенность 36,36% (n=4/11), когда масса тела при рождении менее 2000 г; в 63,64% (n=7/11) случаев от вакцинации отказались матери.

При сравнительном анализе эпидемиологического фактора выявлено, что контакт с больным туберкулезом в первой группе выявлялся в три раза реже (19,23%, n=5), чем во второй (58%, n=29)  $[(x)^2=8,89; p=0,0029]$ .

В первой группе достоверно значимым фактором был как контакт как с матерью  $[(x)^2=9,05; p=0,0026]$ , так и с отцом  $[(x)^2=4,85; p=0,0277]$ . Контакт с другими членами семьи достоверных различий в группах не выявил  $[(x)^2=0,59; p=0,4413]$  (таблица 3).

С использованием полученных результатов разработана логистическая модель для расчета вероятности развития туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией.

Для построения логистической регрессии были использованы предикторы заболевания туберкулезом у детей с ВИЧ-инфекцией (таблица 4).

По результатам логистического регрессионного анализа с использованием метода пошагового включения предикторов построена модель Z(x) функции:

$$Z(x) = 19,241 + 5,315 * x_1 + (-3,783) * x_2 + 5,154 * x_3 + (-2,615) * x_4 + 5,894 * x_5 + (-3,457) * x_6 + 4,564 * x_7 + (-2,245) * x_8 + (-2,867) * x_9.$$

Использование данной логистической модели врачом-инфекционистом позволяет прогнозировать развитие туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией. При показателях от 0,5 до 1 рекомендовано наблюдение и проведение химиопрофилактики у врача-фтизиатра.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение факторов риска развития туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией показало общие закономерности с развитием туберкулеза без ВИЧ-инфекции, прежде всего по социальным факторам. Основной формой туберкулеза был ТВГЛУ, но в основной группе

Показатели уравнения	Кoeffициенты регрессии	Стандартная ошибка коэффициентов регрессии	$\chi^2$ Вальда	Уровень значимости
туб. контракт (X1)	2,968	0,784	10,094	<0,001
ВИЧ-инфекция у матери (X2)	-0,509	0,017	6,214	<0,001
заболевание гепатобилиарной системы у матери (X3)	0,364	0,012	7,651	0,002
перинатальный контакт по ВИЧ у ребенка (X4)	22,225	5,694	16,549	<0,001
кандидоз ротовой полости у ребенка (X5)	-0,539	0,021	6,572	<0,001
ЦМВИ у ребенка (X6)	-0,317	0,011	5,985	0,003
хронический вирусный гепатит «С» у ребенка (X7)	1,585	0,564	14,119	<0,001
герпетическая инфекция у ребенка (X8)	-2,241	0,921	9,045	<0,001
анемия у ребенка (X9)	-1,578	0,457	10,586	<0,001
свободный член уравнения регрессии	-1,305	0,461	9,521	0,001

Примечание: значение правильной классификации – 94,7; значение теста согласия -2,312.

**Таблица 4.** Коэффициенты логистической регрессии

(65,4%) почти на 20% больше, чем в группе сравнения (48%) [ $(\chi)^2=23,41$ ;  $p=0,0000$ ]. ПТК также чаще диагностирован в основной группе, но достоверной разницы не выявлено [ $(\chi)^2=3,10$ ;  $p=0,0784$ ]. Инфильтративный туберкулез в 10 раз чаще был в группе сравнения, составив 30% против 3,8% в основной группе [ $(\chi)^2=5,55$ ;  $p=0,0184$ ].

Факторами, повышающими риск развития локальных форм туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией, являются заболевания матери во время беременности ХВГ «В» и «С», урогенитальными инфекциями, у детей —

ПППЦНС, оппортунистические инфекции (69,23%), в группе сравнения (2%). Основным фактором риска развития туберкулезной инфекции у детей является контакт с больным туберкулезом (бактериовыделителем), причем у детей с ВИЧ-инфекцией контакт выявлялся в 2 раза чаще, чем в группе сравнения — 80,76 и 42% соответственно. ■

**Конфликт интересов:** все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yastrebova EB, Gutova LV. [Children born with HIV: developmental challenges and opportunities for a healthy life]. *HIV infection and immunosuppression*. 2016;8(4):94. (In Russ.). Ястребова Е.Б., Гугова Л.В. Дети, рожденные с ВИЧ: проблемы развития и возможности для здоровой жизни. *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2016;8(4):94.
2. Ruperez M, Gonzalez R, Maculue S, et al. Maternal HIV infection is an important health determinant in non-HIV-infected infants. *AIDS*. 2017;31(11):1545–1553.
3. Yeremenko EP, Borodulina EA, Amosova EA. [HIV infection in children as a risk factor for tuberculosis]. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2017;95(1):18–21. (In Russ.). Еременко Е.П., Бородулина Е.А., Амосова Е.А. ВИЧ-инфекция у детей как фактор риска туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(1):18–21.
4. Mansfeld M, Kirk O, Lundgren J, et al. Major differences in organization and availability of health care and medicines for HIV/TB coinfecting patients across Europe. *HIV Medicine*. 2015;16(9):544–552.
5. Borodulina EA, Borisova OV, Yeremenko EP, Borodulina EV, et al. [HIV infection and tuberculosis in children is a new reality]. *Allergology and Immunology in Pediatrics*. 2018;1(52):13–18 (In Russ.). Бородулина Е.А., Борисова О.В., Еременко Е.П., Бородулина Э.В. и др. ВИЧ-инфекция и туберкулез у детей — новая реальность. *Аллергология и иммунология в педиатрии*. 2018;1(52):13–18.
6. Lozovskaya ME, Klochkova LV, Vasilyeva EB, et al. [Tuberculosis in young children]. *Pediatrician*. 2017;8(51):194–195 (In Russ.). Лозовская М.Э., Ключкова Л.В., Васильева Е.Б. и др. Туберкулез у детей раннего возраста. *Педиатр*. 2017;8(51):194–195.
7. Borodulina EA, Santalova GV, Borodulin BE, Eremenko EP. [TB infection in children in modern conditions]. *Doctor*. 2016;8:2–5 (In Russ.). Бородулина Е.А., Санталова Г.В., Бородулин Б.Е., Еременко Е.П. Туберкулезная инфекция у детей в современных условиях. *Врач*. 2016;8:2–5.
8. Borisova OV, Agafonova OV, Yeremenko EP, Borodulina EV. [Features of the epidemiology of HIV infection in modern conditions (on the example of the Samara region)]. *Science and innovation in medicine*. 2017;2(6):10–14 (In Russ.). Борисова О.В., Агафонова О.В., Еременко Е.П., Бородулина Э.В. Особенности эпидемиологии ВИЧ-инфекции в современных условиях (на примере Самарской области). *Наука и инновации в медицине*. 2017;2(6):10–14.
9. Mikhailova SV, Krivozhikh VN. [The influence of social risk factors on infection of MBT in children from family foci of tuberculosis]. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2015;7:89–91 (In Russ.). Михайлова С.В., Кривожиж В.Н. Влияние социальных факторов риска на инфицирование МБТ у детей из семейных очагов туберкулеза. *Туберкулез и болезни легких*. 2015;7:89–91.
10. Slogotskaya LI, Litvinov VI, Seltsovsky PP, et al. [Use of a skin test with a recombinant tuberculous allergen (Diaskintest®) for the diagnosis of tuberculosis infection in patients with HIV-infection]. *Pulmonology*. 2011;1:60–64 (In Russ.). Слогодская Л.И., Литвинов В.И., Сельцовский П.П. и др. Применение кожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) для диагностики туберкулезной инфекции у больных с ВИЧ-инфекцией. *Пульмонология*. 2011;1:60–64.
11. Aksenova VA, Baryshnikova LA, Klevno NI, et al. [New possibilities of screening and diagnostics of various manifestations of tuberculosis infection in children and adolescents in Russia]. *Questions of modern pediatrics*. 2011;10:16–22 (In Russ.). Аксенова В.А., Барышников Л.А., Клевно Н.И. и др. Новые возможности скрининга и диагностики различных проявлений туберкулезной инфекции у детей и подростков в России. *Вопросы современной педиатрии*. 2011;10:16–22.
12. Slogotskaya LV, Bogorodskaya E, Ivanova D, et al. Sensitivity and specificity of new skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients with tuberculosis and individuals with non-tuberculosis diseases. *European Respiratory Journal*. 2013;42(57):1995.
13. Ovsyankina ES, Panova LV, Poluektova FA, et al. [Actual problems of tuberculosis in adolescents from foci of tuberculosis infection]. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2018;96(6):17–20. (In Russ.). Овсянкина Е.С., Панова Л.В., Полуэктова Ф.А. и др. Актуальные проблемы туберкулеза у подростков из очагов туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2018;96(6):17–20.
14. Abrams EJ, Strasser S. 90-90-90 — charting a steady course to end the pediatric HIV epidemic. *J. Int. AIDS Soc*. 2015;18:46–48.
15. Ruperez M, Gonzalez R, Maculue S, et al. Maternal HIV infection is an important health determinant in non-HIV-infected infants. *AIDS*. 2017;31(11):1545–1553.
16. Mamaev AN, Kudlai DA. [Data Visualization in Presentations, Reports and Studies]. М.: *Prakticheskaya meditsina*. 2011. (In Russ.). Мамаев А.Н., Кудлай Д.А. Визуализация данных в презентациях, отчетах и исследованиях. М.: *Практическая медицина*. 2011.