

Факторы риска туберкулеза у детей с нереализованной перинатальной ВИЧ-инфекцией

С.Н. Шугаева¹ (shugaeva_s@mail.ru), Е.Д. Савилов^{1,2} (savilov47@gmail.com)

¹ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»;

²ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», г. Иркутск

Резюме

Проведено когортное исследование с участием 177 детей от момента рождения до 18 месяцев жизни, из них 87 детей с нереализованным перинатальным инфицированием ВИЧ и 90 детей, не экспонированных перинатально ВИЧ. Среди детей без ВИЧ-инфекции, но рожденных больной ВИЧ-инфекцией матерью, распространенность факторов риска туберкулеза в 5,5 раза выше, чем у здоровых детей и тесно сопряжена с неблагоприятной социальной средой и отклонениями в состоянии здоровья. Дети с нереализованным перинатальным инфицированием ВИЧ являются группой риска по туберкулезу.

Ключевые слова: дети, ВИЧ-инфекция, туберкулез, факторы риска

Risk Factors of Tuberculosis in Children with Unrealized Perinatal HIV Infection

S.N. Shugaeva¹ (shugaeva_s@mail.ru), E.D. Savilov^{1,2} (savilov47@gmail.com)

¹Federal State Educational Institution of Additional Professional Education «Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education», Irkutsk, Russia

²Federal State Budgetary Institution of Science «Scientific Center of Family Health and Human Reproduction», Irkutsk

Abstract

The results of a cohort study of 177 newborns, from birth until they were 18 months old, are presented: the 87 children with unrealized perinatal HIV infection and 90 children were not exposed to HIV prenatally. Children who were free from HIV, but exposed to HIV prenatally, have 5.5 times higher prevalence of risk factors of tuberculosis, is associated with unfavorable social environment and health disorders. Children with unrealized perinatal HIV infection constitute a risk group of tuberculosis.

Key words: children, HIV infection, tuberculosis, risk factors

Введение

Туберкулез и ВИЧ-инфекция – распространенные и тесно связанные социально значимые заболевания, представляющие собой серьезную проблему для здравоохранения России, масштабы которой особенно заметны в регионах с высокой распространенностью обеих инфекций. Их интеграция на территориях с напряженной эпидемиологической ситуацией привела к формированию и дальнейшему развитию нового эпидемического процесса – ВИЧ-ассоциированного туберкулеза [1, 2]. Например, Иркутская область, являющаяся одной из наиболее неблагополучных российских территорий по ВИЧ-инфекции и туберкулезу, в 2010 году стала лидером и по распространенности ВИЧ-ассоциированного туберкулеза (70,5 на 100 тыс. населения), напряженность ситуации сохраняется вплоть до настоящего времени [3, 4].

Успехи современной системы профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку привели к значительному сокращению числа детей с реализованным перинатальным инфицированием ВИЧ. Наряду с этим, отмечается стабильный рост числа рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями детей,

у которых не произошла внутриутробная передача вируса [3, 5]. Так, в Иркутской области за весь период регистрации указанного заболевания (по данным на 01.01.2015 г.) больными ВИЧ-инфекцией матерями рождено 8136 детей, из которых 590 детям (7,2%) поставлен диагноз «ВИЧ-инфекция» в результате вертикального пути передачи инфекции.

Таким образом, к настоящему моменту сформирована и ежегодно пополняется значительная когорта условно здоровых детей, проживающих в семьях больных ВИЧ-инфекцией (людей, максимально уязвимых по туберкулезу). При этом следует отметить, что заболеваемость туберкулезом детей полностью зависит от распространенности заболевания у взрослых лиц. С этих позиций становится очевидной более высокая вероятность, что ВИЧ-экспонированный ребенок будет проживать в контакте с больным активным туберкулезом по сравнению с детьми общей популяции. Ситуация усугубляется действующими на территории РФ ограниченными показаниями к противотуберкулезной вакцинации детей, имевших перинатальный контакт с ВИЧ-инфекцией. Перечисленные факты в совокупности с несовершенством иммунных ме-

ханизмов противотуберкулезной защиты у ребенка раннего возраста повышают возможность возникновения микобактериальной инфекции и создают предпосылки для трансформации латентной туберкулезной инфекции (носительства возбудителя) в активный туберкулез.

Несомненно, что в таких условиях задача эффективного противодействия эпидемическому распространению туберкулеза среди детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями становится архиважной. Решение этой задачи во многом зависит от эпидемиологической оценки детерминант и выявления маркеров риска туберкулеза в этой когорте детского населения. Тем не менее, до настоящего времени подобная тематика не нашла отражения в специальной литературе.

Цель исследования – оценка распространенности факторов (детерминант) риска и установления медико-социальных маркеров риска туберкулеза у детей с нереализованным перинатальным инфицированием ВИЧ для оптимизации комплекса противотуберкулезных мероприятий в учреждениях общей лечебной сети и фтизиатрической службы.

Материалы и методы

С согласия локального этического комитета проведено когортное исследование с участием 177 детей – жителей города Иркутска, рожденных в 2009 – 2013 годах. Все дети были разделены на две группы: основная группа – 87 рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями детей с нереализованной трансмиссией вируса и группа сравнения – 90 детей, рожденных женщинами без ВИЧ-инфекции. Срок наблюдения для обеих групп составил 18 месяцев от момента рождения детей. Группы сопоставимы по гендерным признакам (54,0% мальчиков и 46,0% девочек в основной группе, 52,5% мальчиков и 47,5% девочек в группе сравнения; $p > 0,05$).

Методы исследования: выкопировка медицинской документации (амбулаторные карты развития детей ф. № 112); анкетирование родителей детей и врачей-педиатров поликлинической службы г. Иркутска; клинический осмотр детей.

Исследование включало два этапа: на первом – проведен анализ общепринятых во фтизиатрии факторов (детерминант) риска туберкулеза у экспонированных и неэкспонированных ВИЧ детей (три признака); на втором – выявление социальных (10 признаков) и медико-биологических (11 признаков) маркеров риска туберкулеза у детей основной группы наблюдения, стратифицированных по признаку «детерминанты риска туберкулеза».

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакетов программ SPSS Statistic 17 и рекомендаций, изложенных в соответствующих руководствах [6, 7]. Данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных величин с доверительными интервалами (P [ДИ_{0,95}]), ДИ не рассчитаны при P менее 30

и более 70%. При сравнении частот встречаемости рассчитаны относительный риск и доверительные интервалы к нему (OR [ДИ_{0,95}]).

Для оценки меры взаимосвязи анализируемых признаков применен V -коэффициент Крамера, интерпретация его значений проведена согласно рекомендациям «Rea & Parker Research» [8].

Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез о существовании различий принят равным 0,05 (критерий χ^2 : при $P_{\text{абс}} < 10$ – χ^2 с поправкой Йетса, при $P_{\text{абс}} < 5$ – двусторонний точный критерий Фишера).

Термин социальная девиация использован в медицинском аспекте и применен по отношению к семьям, взрослые члены которых демонстрировали алкогольную и/или наркотическую зависимость.

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ частот встречаемости детерминант риска туберкулеза у детей анализируемых групп приведен в таблице 1. Статистически значимые межгрупповые различия при попарных сравнениях выявлены у всех взятых в разработку признаков и по всем позициям имел место односторонний эффект (большая распространенность признака в основной группе наблюдения).

Выявленное в 13 случаях (14,9%) отсутствие вакцинации БЦЖ-М у детей основной группы в большинстве случаев было обусловлено медицинскими отводами (10 детей, 76,9%). В трех случаях немедицинских отводов – оформлен отказ родителей от всех прививок, в том числе и БЦЖ-М. В группе сравнения не иммунизированы против туберкулеза трое детей: в двух случаях – отказ родителей, в одном – медицинский отвод. Взаимосвязь отсутствия вакцинации БЦЖ-М с другими детерминантами риска туберкулеза найдена лишь в основной группе наблюдения: с латентной туберкулезной инфекцией – относительно сильная мера связи (V -коэф. Крамера 0,570; $p = 0,003$), с установленным контактом с больным туберкулезом – сильная связь (V -коэф. Крамера 0,799; $p < 0,0001$).

Риск контакта с больным активным туберкулезом у детей раннего возраста, проживающих в семьях больных ВИЧ-инфекцией в 5,7 раза превышал таковой у детей из ВИЧ-негативных семей. Более половины контактирующих детей основной группы находились в условиях бациллярного окружения (шесть детей, 54,5%) и в условиях тесного семейного контакта – семь детей (63,6%). В группе детей, не экспонированных ВИЧ, контакт с активным больным туберкулезом установлен у двух детей: один ребенок находился в постоянном семейном контакте с бактериовыделителем, у другого установлен периодический контакт с больным, не выделяющим микобактерии туберкулеза во внешнюю среду.

Факт установления латентной туберкулезной инфекции, априорно представляющий максимальную

Таблица 1.

Сравнение частот встречаемости (Рабс./%) детерминант риска туберкулеза у детей анализируемых групп

Признак	Основная группа, n = 87	Группа сравнения, n = 90	χ^2 ; p	ОР [ДИ _{0,95}]
Отсутствие вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М	13/14,9	3/3,3	– 0,008	4,5 [1,3–15,2]
Контакт с больным туберкулезом	11/12,6	2/2,2	– 0,009	5,7 [1,3–24,9]
Латентная туберкулезная инфекция	7/8,0	0/0	5,57 0,0183	–
Наличие одного и более признаков	27/31,0	5/5,5	17,7 <0,0001	5,5 [2,2–13,7]

Примечания: Полу жирный шрифт – статистическая значимость межгрупповых различий по критерию χ^2

опасность развития болезни за счет анатомо-физиологических особенностей детей раннего возраста, установлен только у детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями. Контакт с больным туберкулезом выявлен у четырех из семи детей с диагностированной латентной туберкулезной инфекцией (57,1%), все они проживали в семьях больных туберкулезом, выделяющих микобактерии во внешнюю среду. Слабая, статистически незначимая связь между показателями «латентная туберкулезная инфекция» и «контакт с больным туберкулезом» (V-коэф. Крамера 0,197; $p = 0,305$) косвенно свидетельствует о недостатках раннего выявления туберкулеза в окружении детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями.

На втором этапе исследования проведен анализ частоты встречаемости 10 факторов социальной среды у детей основной группы, стратифицированных по признаку «детерминанты риска туберкулеза» (табл. 2). Как следует из таблицы, по всем позициям имел место однонаправленный эффект: большая распространенность признака у детей с установленными рисками туберкулеза, статистическая значимость различий при попарных сравнениях выявлена у 4 признаков.

В подгруппе детей с обнаруженными факторами риска туберкулеза с преобладающей частотой (более 50%) встречались четыре признака, частота встречаемости менее 20% – у одного признака, остальные пять показателей расположились в диапазоне частот от 20 до 50%. У детей с не выявленными рисками туберкулеза доминирующие частоты признаков социальной среды установлены для двух показателей: никотиновая зависимость взрослых членов и малобюджетность семьи. Остальные восемь признаков в равном соотношении пришлось на диапазоны до 20% и 20 – 50%.

Обращает внимание широкое распространение признаков низкой медицинской активности родителей детей, с установленными рисками туберкулеза (статистически значимо отличающиеся от когорты детей без установленных рисков): неадекватное наблюдение по беременности матери (59,3%) и уклонение от наблюдения ребенка в педиатриче-

ской сети (37,0%). Последний факт позволяет предположить, что вероятность гиподиагностики латентной туберкулезной инфекции, выявляемой при проведении проб Манту в поликлинических условиях, достаточно вероятна и высока. Кроме того, низкая приверженность медицинскому наблюдению со стороны членов семей больных ВИЧ-инфекцией (уклонение от профилактических ФЛГ-осмотров, непредставление информации о результатах лучевого обследования) приводит к накоплению численности неизвестных медицинским работникам контактирующих с больными туберкулезом детей. Соответственно дети, проживающие в условиях неизвестного контакта, не получают адекватных медицинских услуг по предотвращению и ранней диагностике туберкулеза.

Сравнительный анализ частоты встречаемости медико-биологических параметров, характеризующих отклонения в состоянии здоровья детей в изучаемых стратах основной группы наблюдения (табл. 3) показал, что у детей с установленными рисками туберкулеза вероятность развития болезни увеличивается за счет более частого развития отклонений в состоянии здоровья как в периоде новорожденности, так и в последующие 18 месяцев жизни.

Статистически значимые различия в стратах при попарных сравнениях выявлены в шести из 11 взятых в разработку признаков, при этом по девяти позициям имел место однонаправленный эффект (большая распространенность признака в страте детей, имевших риски туберкулеза). В результате исследования наиболее выраженные различия установлены для показателей периода новорожденности в страте детей с установленными рисками туберкулеза (четыре из семи признаков, взятых в разработку).

Риск развития абстинентного синдрома новорожденного у детей с выявленными факторами риска туберкулеза статистически высоко значимо превышал таковой у детей сопоставляемой страты (ОР = 6,7), что подтверждает более распространенное в данной когорте социопатическое поведение матери (как минимум в период

Таблица 2.

Сравнение частот встречаемости (Рабс/% [ДИ_{0,95}]) социальных признаков у детей основной группы наблюдения, стратифицированных по признаку «детерминанты риска туберкулеза»

Признак	Детерминанты риска туберкулеза		Статистические показатели	
	Есть, n = 27	Нет, n = 60	χ^2 ; p	ОР [ДИ _{0,95}]
Социальная девиация семьи:	12/44,4 [29,4 – 59,5]	16/26,7 [–]	2,7 0,1006	1,7 [0,9 – 3,0]
Никотиновая зависимость члена(ов) семьи	25/92,5 [–]	46/76,7 [–]	– 0,1323	1,2 [1,0–1,4]
Финансовое обеспечение ниже прожиточного минимума	23/85,2 [–]	35/58,3 [44,2 – 72,4]	– 0,015	1,5 [1,1 – 1,9]
Отсутствие работы у одного или обоих родителей	12/44,4 [22,1 – 66,8]	10/16,7 [–]	11,77 0,0006	2,7 [1,3 – 5,4]
Неполная нуклеарная семья	10/37,0 [15,2 – 58,9]	19/31,7 [18,3 – 45,1]	0,24 0,6230	1,2 [0,7 – 2,2]
Жилая площадь на 1 члена семьи менее 8 м ²	15/55,5 [33,2 – 77,9]	24/40,0 [26,0 – 54,0]	1,82 0,1770	1,4 [0,9 – 2,2]
Несоблюдение санитарно-гигиенического режима жилища	8/29,6 [–]	8/13,3 [–]	2,30 0,1290	2,2 [0,9 – 5,3]
Учет по беременности: поздняя постановка/отсутствие	16/59,3 [37,1 – 81,4]	13/21,7 [–]	11,84 0,001	2,7 [1,5 – 4,8]
Дефекты ФЛГ обследования взрослых членов семьи	5/18,5 [–]	11/18,3 [–]	– 1,0	1,01 [0,4 – 2,6]
Уклонение от медицинского наблюдения ребенка	10/37,0 [15,2 – 58,9]	10/16,7 [–]	4,36 0,0367	2,2 [1,05 – 4,7]

Примечание: Полу жирный шрифт – статистическая значимость межгрупповых различий по критерию χ^2 .

рождения ребенка). С выше изложенным взаимосвязано и трехкратное возрастание риска внутриутробных инфекций и нарушений постнатальной адаптации у детей с установленными рисками туберкулеза.

Суммационный эффект отклонений в состоянии здоровья в периоде новорожденности в страте детей с установленными рисками туберкулеза был в полтора раза выше, чем в сопоставляемой подгруппе (средняя арифметическая взвешенная суммы семь признаков составила 2,3 и 1,5 соответственно).

В первые 18 месяцев жизни дети страты с установленными рисками туберкулеза проявляли более высокую восприимчивость к различным инфекциям вирусной и бактериальной природы. Инфекционные заболевания (без учета острых респираторных инфекций и повторных пневмоний) были диагностированы у 44,4% детей против 21,7% детей сопоставляемой страты (ОР = 2,0). Особого внимания заслуживает высокий риск развития повторных пневмоний (как клинического проявления иммунной недостаточности) в 4,4 раза превышающий таковой у детей, не имевших рисков туберкулеза.

Таким образом, у детей с нереализованным перинатальным инфицированием ВИЧ, установлена широкая распространенность общепринятых фак-

торов риска туберкулеза, ассоциированная с влиянием неблагоприятной социальной среды и отклонениями в состоянии здоровья. Существующая на сегодняшний день в России система оказания медицинской помощи детям, родившимся свободными от ВИЧ-инфекции, но проживающими в семьях больных ВИЧ-инфекцией, не позволяет эффективно мониторировать уровень заболеваемости туберкулезом в данной когорте детского населения. В настоящее время медицинское сопровождение детей после снятия диагноза ВИЧ-инфекции и достижения ими 18 месячного возраста проводится по общим критериям.

Выводы

1. У каждого третьего ребенка (31%) свободного от ВИЧ-инфекции, но рожденного больной ВИЧ-инфекцией матерью, выявлены детерминанты риска туберкулеза, частота встречаемости которых значимо превышает этот показатель у детей из семей с ВИЧ-негативным статусом матерей (в 5,5 раза).
2. У детей с нереализованной трансмиссией ВИЧ наличие факторов риска туберкулеза сопряжено с неблагоприятным социальным фоном и отклонениями в состоянии здоровья.
3. Дети с неподтвержденным диагнозом «перинатальная ВИЧ-инфекция» являются медико-соци-

Таблица 3.

Сравнение частот встречаемости (Рабс./% [ДИ_{0,95}]) медико-биологических признаков у детей группы ЭВИЧ, стратифицированных по наличию факторов риска туберкулеза

Признак	Детерминанты риска туберкулеза		Статистические показатели	
	Есть, n = 27	Нет, n = 60	χ^2 ; p	ОР [ДИ _{0,95}]
Недоношенность	5/18,5	5/8,3	– 0,275	2,2 [0,7 – 7,0]
Задержка внутриутробного развития	10/37,0	16/26,7	0,956 0,328	1,4 [0,7 – 2,6]
Внутриутробная инфекция	10/37,0	7/11,7	6,09 0,014	3,2 [1,3 – 7,4]
Перинатальное поражение ЦНС	4/14,8	26/43,3	– 0,008	0,3 [0,1 – 0,8]
Абстинентный синдром новорожденного	9/33,3	3/5,0	– 0,001	6,7 [2,0 – 22,7]
Нарушения постнатальной адаптации	8/29,6	6/10,0	3,96 0,047	3,0 [1,1 – 7,7]
Врожденные пороки и малые аномалии развития	3/11,1	9/15,0	– 0,747	0,7 [0,2 – 2,2]
Острые респираторные инфекции	24/88,9	46/76,7	– 0,248	1,2 [1,0 – 1,4]
Повторные пневмонии	6/22,2	3/5,0	– 0,023	4,4 [1,2 – 16,5]
Другие инфекционные заболевания	12/44,4	13/21,7	4,718 0,03	2,0 [1,1–3,9]
Неинфекционные заболевания	8/29,6	21/35,0	0,06 0,806	0,8 [0,4 – 1,7]

Примечания: Полужирный шрифт – статистическая значимость межгрупповых различий по критерию χ^2 .

альной группой риска по туберкулезу и нуждаются в диспансерном наблюдении в учреждениях

противотуберкулезной службы по факту проживания в семье больного ВИЧ-инфекцией. ■

Литература

1. Покровский В.В. ВИЧ/СПИД в России: ситуация и прогноз. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2008; 3: 4 – 10.
2. Нечаева О.Б., Эйсмонт Н.В. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции в Российской Федерации. Доступно на: <http://vestnik.mednet.ru/>
3. Шугаева С.Н., Петрова А.Г., Москалева Е.В. ВИЧ-инфекция и туберкулез у детей. Клинические и иммунологические аспекты. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО; 2013.
4. Розенберг В.Я., Плотнокова Ю.К., Кошкина О.Г., Хартиков Ю.Н. Проблема туберкулеза и ВИЧ-инфекции в Иркутской области. Материалы науч.-практ. конференции: Актуальные проблемы фтизиатрии. Иркутск: РИО ГБОУ ДПО ИГМАПО; 2013: 51 – 53.
5. Петрова А.Г. Перинатальная ВИЧ-инфекция. Иркутск: РИО НЦРВХ СО РАМН; 2010.
6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиасфера; 2003.
7. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н., Заруднев Е.А. Эпидемиологический анализ: Методы статистической обработки материала. Новосибирск: Наука-Центр; 2011.
8. Rea L., Parker R. Designing and conducting research (4th Edition). San Francisco: Jossey-Bass. 2014.

References

1. Pokrovsky V.V. HIV/AIDS in Russia: situation and prognosis. Epidemiology and Infection Diseases. 2008; 3: 4 – 10 (in Russian).
2. Nechaeva O.B., Eysmont N.V. The epidemiological situation of tuberculosis and HIV infection in the Russian Federation. Available at: <http://vestnik.mednet.ru/>
3. Shugaeva S.N., Petrova A.G., Moskaeva E.V. HIV-infection and tuberculosis in children. Clinical and immunological aspects. Irkutsk: RIO GBOU DPO IGMAPO; 2013 (in Russian).
4. Rozenberg V.Ya., Plotnikova Yu.K., Koshkina O.G., Hartikov Yu.N. The problem of tuberculosis and HIV in the Irkutsk region. Proceedings of the scientific-practical conference: Aktualnye problemy ftiziatrii. Irkutsk: RIO GBOU DPO IGMAPO, 2013: 51 – 53 (in Russian).
5. Petrova A.G. Perinatal HIV-infection. Irkutsk: RIO NTsRVH SO RAMN; 2010 (in Russian).
6. Rebrova O.Yu. Statistic analysis of medical records. Applying STATISTICA program package. Moscow; Mediasfera; 2003 (in Russian).
7. Savilov E.D., Astaf'ev V.A., Zhdanova S.N., Zarudnev E.A. Epidemiological analysis: methods of statistic data processes. Novosibirsk: Nauka-Tsentr; 2011 (in Russian).
8. Rea L., Parker R. Designing and conducting research (4th Edition). San Francisco: Jossey-Bass. 2014.