

Факторы риска прогрессивного течения туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией: результаты когортного исследования

С.Н. Шугаева¹ (shugaeva_s@mail.ru),
Е.Д. Савилов^{1,2} (savilov47@gmail.com), А.Г. Петрова³ (rudial75@gmail.com)

¹ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования»

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

³ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет»

Резюме

Проведено когортное исследование 130 детей с моноинфекцией туберкулеза и коинфекцией ВИЧ. Выделены прогрессивный и регрессивный варианты течения туберкулеза у детей. В группе с коинфекцией ВИЧ прогрессивное течение туберкулеза встречается в 5,3 раза чаще, чем при моноинфекции. Установлены тесное сопряжение и высокая частота встречаемости эпидемиологических, социальных и медико-биологических факторов риска туберкулеза. Наибольшую предикторную значимость при прогрессивном течении туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей имеют: контакт с больным(ми) туберкулезом; дефекты наблюдения детей в общей педиатрической сети и флюорографического обследования взрослого окружения, являющиеся прямым следствием социально-девиантного поведения взрослых членов семьи больных детей.

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

Risk Factors of a Progradient TB Course in Children with Perinatal HIV-infection: the Results of a Cohort Study

S.N. Shugaeva¹ (shugaeva_s@mail.ru), E.D. Savilov^{1,2} (savilov47@gmail.com), A.G. Petrova³ (rudial75@gmail.com)

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

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

³State Budgetary Educational Institution State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Training «Irkutsk State Medical University»

Abstract

Cohort study of 130 children with monoinfection TB and co-infection of HIV was carried out. For the first time, both a progradient and a regradient TB course were identified. The progradient diseases pattern in a group of patients with HIV co-infection appears to be 5.3 times higher than in a group of patients with monoinfection. High frequency linkage of epidemiological, social, and medicobiological risk factors were recognized. Predictive significance of the progradient TB course in children with HIV-infection was observed in the following: a contact with TB infected individuals, imperfections in the pediatric observations and the evasion of fluorographic testing by adults interacting with the children and the social deviations of adult members of the family.

Key words: tuberculosis, HIV-infection, children, risk factors, progradient course

Введение

Согласно экспертным оценкам ВОЗ, Россия входит в число 22 стран с максимальным бременем туберкулеза [1], что позволяет отнести заболеваемость туберкулезом к наиболее актуальным проблемам практического здравоохранения страны. Рост всех основных эпидемиологических показателей туберкулеза (ТБ) в течение последних десятилетий, стагнация их на высоком уровне с умеренной тенденцией к снижению в настоящее время коснулись всех возрастных групп россиян [2 – 6].

Течение туберкулеза у детей по сравнению со взрослыми имеет ряд существенных отличий, наи-

более выраженное из них – возможность спонтанной регрессии патоморфологических изменений. И если у взрослых практически отсутствует механизм «самовыздоровления», то у детей в значительном числе случаев имеют место регрессия специфических проявлений и формирование остаточных изменений даже при естественном течении болезни. Клинические формы ТБ, имеющие высокую вероятность самопроизвольного выздоровления, регистрируются на территории Российской Федерации примерно в 80 – 90% случаев [3, 6].

Другой – противоположный – тип течения заболевания, встречающийся у детей значительно

реже, характеризуется отсутствием способности к спонтанному клиническому излечению. Без противотуберкулезной терапии, а иногда и на ее фоне (у иммунокомпрометированных больных) для этого варианта характерно прогрессивное течение, приводящее к хронизации и, в худшем случае, – к смерти ребенка. При таком варианте течения ТБ дети становятся источником микобактериальной инфекции, что негативно сказывается на эпидемиологической ситуации по ТБ.

Указанные типы течения ТБ имеют чрезвычайную важность для оптимизации комплекса противотуберкулезных мероприятий и в конечном итоге – для снижения уровня детской смертности от этого заболевания.

Учитывая, что до настоящего времени во фтизиатрии не было принято формализованного определения рассмотренных вариантов клинического течения ТБ, мы предлагаем первый вариант течения заболевания, имеющий высокую вероятность самопроизвольного излечения, обозначить как «регрессионный», а второй, без возможности спонтанной регрессии, – как «прогрессионный».

Максимальный риск реализации и прогрессионного течения ТБ, ухудшающий эффективность лечения, а в отдельных случаях и витальный прогноз, имеет место при перинатальном инфицировании ВИЧ [7 – 9]. Тем не менее вплоть до настоящего времени в специальной литературе отсутствует полная оценка факторов риска, влияющих на клиническое течение туберкулезного процесса у детей на фоне перинатальной ВИЧ-инфекции.

Цель исследования – изучение эпидемиологических, медико-биологических и социальных факторов риска туберкулеза при его прогрессионном течении у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией для оптимизации противоэпидемических мероприятий.

Материалы и методы

С одобрения локального этического комитета на базе Иркутской областной детской туберкулезной больницы и Иркутского областного противотуберкулезного диспансера проведено когортное исследование случаев заболевания 130 детей с момента установления диагноза туберкулеза. Вся указанная выборка была разделена на две группы: группа ВИЧ/ТБ (основная) – 65 детей, больных ТБ на фоне перинатальной ВИЧ-инфекции (сплошная выборка), и группа ТБ (группа сравнения) – 65 детей с моноинфекцией туберкулеза (попарная выборка по гендерно-возрастным признакам). Длительность наблюдения детей группы ВИЧ/ТБ составила пять лет, группы ТБ – три года. Средний возраст детей (по медиане) в основной группе наблюдения составил три года, а в группе сравнения – три года четыре месяца ($p > 0,05$). По гендерному признаку обе группы были полностью идентичны (48% мальчиков и 52% девочек).

Предварительный анализ первичного материала был посвящен сравнительной характеристике

клинической структуры туберкулеза на территории Иркутской области по выделенным нами типам течения заболевания и сопоставлению аналогичных показателей между изучаемыми группами детей (ВИЧ/ТБ и ТБ).

Дальнейшие исследования включали два этапа: первый – анализ факторов риска туберкулеза у детей с моноинфекцией и с коинфекцией ВИЧ; второй – выявление рисков прогрессионного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей с выделением подгрупп с регрессионным и прогрессионным типом течения ТБ. На первом этапе сравнение проведено по 16 признакам, сгруппированным по три блока (признаки, ассоциированные с туберкулезной инфекцией; клинические признаки иммунной недостаточности; социально ассоциированные признаки); на втором – дополнительно включены четыре признака, обусловленные ВИЧ-инфекцией. Признаки (16 + 4) приведены в таблице 1.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакетов Statistica10. Данные представлены в виде абсолютных (n) и относительных величин с доверительными интервалами (P , [ДИ 0,95]). При сравнении частот встречаемости признака рассчитаны относительный риск и доверительные интервалы к нему (OR , [ДИ 0,95]). Для исключения влияния других переменных на выявленные при парных сравнениях взаимосвязи применена логистическая регрессия как метод нелинейного регрессионного анализа для исследования связи бинарного признака с несколькими качественными прогностическими факторами. Результаты анализа представлены в виде коэффициентов b уравнения регрессии [10, 11].

Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез о существовании межгрупповых и популяционных статистических различий (p) принят равным 0,05 (z -критерий; критерии χ^2 : при $p_{abc} < 10$ – с поправкой Йетса, при $p_{abc} < 5$ – с двусторонним критерием Фишера).

Результаты и обсуждение

На предварительном этапе исследования установлено, что клиническая структура туберкулеза в группе сравнения (моноинфекция ТБ) не отличалась от регистрируемой на протяжении последних 10 лет ежегодной структуры первичных форм в популяции детей, проживающих на территории изучаемого региона, и соответствовала преимущественно регрессионному варианту течения специфического процесса (89,2% – в группе сравнения и 88,4% – среднегодовая частота в популяции детского населения Иркутской области; z -критерий, $p > 0,05$).

Сопоставление аналогичных показателей в изучаемых группах детей (ВИЧ/ТБ и группа ТБ) выявило высокозначимую превалирующую частоту встречаемости прогрессионного типа течения туберкулеза у детей основной группы наблюдения – 56,9% [43,4 – 70,5] по сравнению с детьми с моно-

Таблица 1.

Сравнение частоты встречаемости изучаемых признаков ($P_{абс.}/\%$ [ДИ 0,95]) у детей группы ВИЧ/ТБ при прогрессивном и регрессивном типах течения туберкулеза

Признак	Прогрессивное течение ТБ, n = 37	Регрессивное течение ТБ, n = 28	χ^2 ; p	ОР [ДИ 0,95]
<i>Признаки, ассоциированные с туберкулезной инфекцией</i>				
Установлен контакт с больным туберкулезом	35/95,0* [86,4 – 100]	14/50,0 [34,3 – 65,6]	14,76; 0,0001	1,9 [1,2 – 2,8]
Дефекты ФЛГ-обследования взрослого окружения ребенка	34/91,9* [82,6 – 100]	18/64,3 [49,1 – 79,4]	5,96; 0,0146	1,4 [1,1 – 1,9]
Отсутствие или низкая приверженность терапии ЛТИ до выявления ТБ	30/81,1* [68,9 – 93,2]	10/35,7 [20,6 – 50,9]	12,01; 0,0005	2,3 [1,3 – 3,8]
Возраст до 3-х лет при манифестации ТБ	29/78,4* [65,7 – 91]	8/28,6 [14,1 – 43]	14,16; 0,0002	2,7 [1,5 – 5]
Отсутствие вакцинации БЦЖ-М	15/40,5* [25,9 – 55,1]	3/10,7 [2,3 – 28,2]	5,67; 0,0173	3,8 [1,2 – 11,8]
Размер поствакцинального рубца менее 3 мм	7/31,8 [16 – 47,6]	3/12,0 [2,5 – 31,2]	– 0,968	2,6 [0,78 – 9,02]
<i>Признаки, ассоциированные с ВИЧ-инфекцией</i>				
Выраженный и тяжелый иммунодефицит на момент выявления ТБ	20/54,0* [39,3 – 68,8]	5/17,6 [6,1 – 36,9]	7,36; 0,0067	3,0 [1,3 – 7,1]
Естественное течение ВИЧ-инфекции	16/43,2* [28,5 – 57,9]	3/10,7 [2,3 – 28,2]	6,66; 0,0099	4,0; [1,3 – 12,5]
Вирусная нагрузка более 100 тыс. копий/мл на момент выявления ТБ; n = 45	24/80,0* [67 – 93]	6/40,0 [21,6 – 58,4]	12,38; 0,0004	2,9 [1,4 – 5,9]
Отсутствие полной профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку	15/40,5 [26 – 55,1]	6/40,0 [21,6 – 58,4]	1,09; 0,2967	1,3 [0,5 – 1,2]
<i>Клинические признаки иммунной недостаточности</i>				
Повторные пневмонии в анамнезе	27/80,0* [59,5 – 86,4]	7/25,0 [11 – 39]	10,44; 0,0012	2,9 [1,5 – 5,5]
Рецидивирующие трахеобронхиты в анамнезе	20/54,0 [39,3 – 68,8]	11/39,3 [23,9 – 54,7]	1,39; 0,2378	1,4 [0,9 – 2,2]
Кандидоз слизистых, ЖКТ, кожи (и/или)	17/45,9* [31,2 – 60,7]	5/21,7 [8,2 – 35,3]	4,43; 0,0353	2,6 [1,2 – 5,7]
Атопический дерматит	12/32,4 [17,8 – 47,1]	6/21,4 [4,9 – 37,9]	0,49; 0,4828	1,5 [0,7 – 3,1]
<i>Социально ассоциированные признаки</i>				
Дефекты медицинского наблюдения детей до выявления ТБ	34/91,9* [82,6 – 100]	14/50,0 [34,3 – 65,6]	12,39; 0,0004	1,8 [1,2 – 2,7]
Социально-девиантное поведение членов семьи	29/78,4* [65,7 – 91]	12/42,9 [27,3 – 58,4]	8,63; 0,0033	1,8 [1,1 – 2,9]
Низкая финансовая обеспеченность семьи	30/81,1 [68,9 – 93,2]	16/57,1 [41,6 – 72,7]	3,33; 0,0679	1,4 [0,99 – 2,0]
Неполная семья	18/48,6 [33,8 – 63,4]	17/60,7 [45,3 – 76,1]	1,09; 0,297	1,4 [0,7 – 2,4]
Неработающие родители или опекуны	27/73,0 [59,5 – 86,4]	17/60,7 [45,3 – 76,1]	1,10; 0,2953	1,2 [0,8 – 1,7]
Сиротство (в т.ч. социальное)	4/10,8 [0,6 – 21]	2/7,1 [0,9 – 23,5]	– 0,6918	1,5 [0,3 – 7,7]

Примечание: *Статистическая значимость различий по критерию χ^2 .

инфекцией ТБ – 10,8% [1,7 – 19,8]; ОР – 5,3 [2,5 – 11,0] (2, p < 0,0001).

Полученные данные позволили перейти к сравнительному анализу для выявления признаков,

имеющих маркерное значение (статистически отличное от группы сравнения) у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией (рис. 1).

По данным настоящего исследования, риск развития туберкулезного процесса у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией в основном связан с наличием контакта с больным(ми) активным туберкулезом (75,4% в основной группе и 58,5% – в группе сравнения; ОР – 1,3 [1 – 1,6], $p = 0,0403$), а также с низким охватом специфической вакцинацией (отсутствие вакцинации у 27,7 и 4,6% детей соответственно; ОР – 6,0 [2 – 18,1], $p = 0,0006$).

Вероятность развития ТБ в основной группе наблюдения напрямую связана прежде всего с проблемами в профилактической деятельности медицинской службы. К ним следует отнести дефекты флюорографического обследования (ФЛГ) взрослого окружения и ненадлежащее медицинское наблюдение детей в учреждениях общей лечебной сети (см. рис. 1). Оба этих фактора риска достаточно тесно сопряжены и являются прямым следствием социально-девиантного поведения взрослых членов семьи в очаге туберкулезной инфекции.

В этой связи следует отметить, что высокая частота встречаемости в обеих группах детей признаков, свидетельствующих о преимущественном развитии туберкулеза у детей в социально неблагополучных семьях (63,1% в основной группе и 30,7% в группе сравнения, ОР – 2,05 [1,4 – 2,9], $p = 0,0002$), является не только весьма характерной для рассматриваемого заболевания, но и относится к выраженному социальному предиктору туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией.

К факторам риска туберкулеза в обеих группах наблюдения следует также отнести такие известные социально ассоциированные признаки, как: низкая финансовая обеспеченность семьи (80,0% в основной группе и 75,4% – в группе

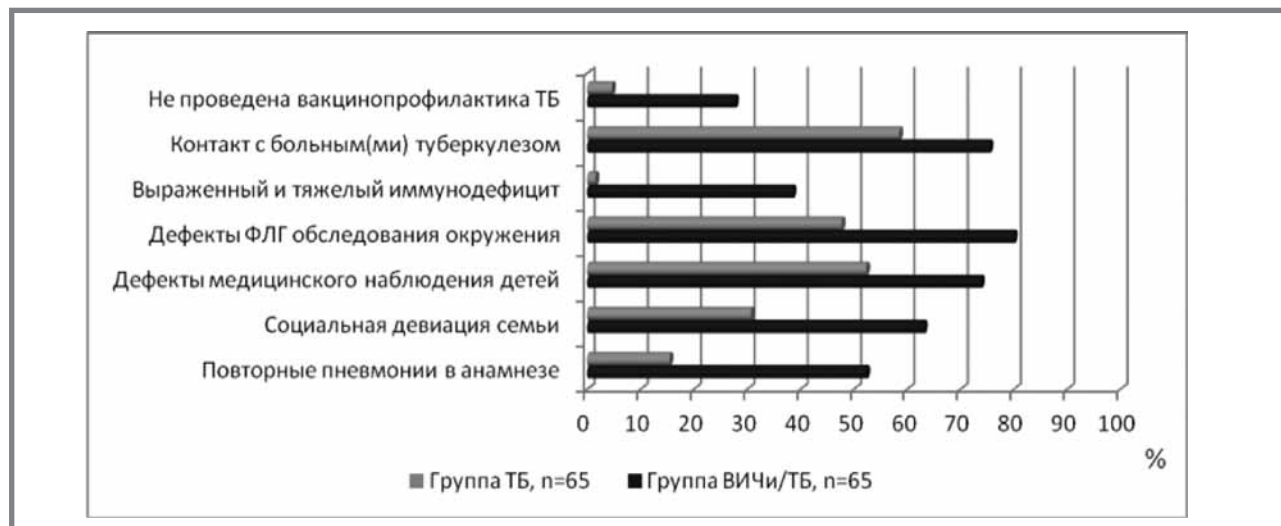
сравнения), неработающие родители или опекуны (67,7 и 56,9% соответственно) и неполная семья (43,1 и 47,7% соответственно). Все эти признаки не имели значимых различий между сравниваемыми группами. Тем не менее последняя группа факторов риска в совокупности с низкой приверженностью превентивной терапии латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) закономерно повышает риск активного туберкулеза у детей независимо от их ВИЧ-статуса.

Следующий этап работы посвящен выявлению признаков, ассоциированных с прогрессивным течением ВИЧ-ассоциированного туберкулеза у детей (табл. 1). Для повышения статистической надежности результатов указанный анализ был проведен среди детей единой субпопуляции (группа ВИЧ/ТБ) с выделением из нее двух подгрупп – с прогрессивным и регрессивным типом течения ТБ.

Анализ представленных данных позволил выявить три признака, встречающихся с доминирующей частотой (> 90%), в подгруппе детей с прогрессивным течением туберкулезного процесса. Это установленный контакт с больным(ми) активным туберкулезом, недостатки в ФЛГ-обследовании взрослого окружения и дефекты медицинского наблюдения детей до выявления ТБ. Наименьшая частота встречаемости среди рассмотренных признаков (10,8%) пришлось на сиротство. Остальные признаки вошли в промежуточную группу с частотой встречаемости от 31,8 до 81,1%.

Сравнение двух динамических рядов (прогрессивное и регрессивное течение заболевания), ранжированное по неблагоприятному типу развития ТБ, показало, что из 20 взятых в разработку признаков в 19 случаях имел место односторонний эффект (более высокие показатели в подгруппе прогрессивного течения ТБ). Такое распределение свидетельствует как о значимых различиях между сравниваемыми совокупностями

Рисунок 1.
Частота встречаемости факторов риска туберкулеза, имеющих значимые различия в группах детей с монотуберкулезом и коинфекцией ВИЧ



($p < 0,01$), так и об относительно равномерном распределении всех рассмотренных факторов риска на прогрессивное течение болезни.

Попарные сравнения признаков между группами выявили значимые различия лишь для 12 признаков (см. табл. 1). Необходимо отметить, что статистически обоснованные факторы риска в меньшей степени были связаны с социально ассоциированными признаками (2 из 6). Однако, как отмечено выше, в эту группу вошел такой признак, как «дефекты медицинского наблюдения детей до выявления ТБ» с частотой встречаемости 91,9%, тесно ассоциированный, в свою очередь, с социально-девиантным поведением членов семьи.

Значительное сопряжение рисков у детей с прогрессивным течением процесса подтверждено и расчетом суммарного эффекта действия рисков. Средняя арифметическая взвешенная суммы 12-ти статистически значимых признаков (каждый из которых условно принят за единицу) в подгруппе детей с прогрессивным вариантом течения составила 8,2 против 3,5 в подгруппе детей с регрессивным течением ТБ.

На последнем этапе исследования из 12-ти статистически значимых выделены девять сопровождающих прогрессивный вариант течения ТБ признаков, независимость и предикторная значимость которых подтверждена и скорректирована построением модели логистической регрессии (для модели в целом $\chi^2 = 62,567$, $p < 0,0001$).

По данным логит-регрессии установлена тесная связь типа течения ТБ со следующими прогностическими признаками: «установлен контакт

с больным(ми) туберкулезом» (регрессионный коэффициент $b = 2,86$, $p = 0,0009$), «дефекты наблюдения ребенка в общей лечебной сети» ($b = 3,58$; $p = 0,0015$), «социально-девиантное поведение членов семьи» ($b = 3,56$, $p = 0,0033$), «отсутствие или низкая приверженность к терапии латентной туберкулезной инфекции до выявления ТБ» ($b = 2,74$, $p = 0,0007$). Среди остальных включенных в модель признаков, подробно не рассматриваемых в данном сообщении, были выявлены значимые ($p < 0,05$), но менее выраженные связи с прогрессивным типом течения ТБ ($1,30 < b < 2,20$).

Выводы

1. У детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией прогрессивное течение туберкулеза регистрируется более чем в половине случаев (57%) и встречается в 5,3 раза чаще, чем у детей с моноинфекцией ТБ.
2. Наибольшую предикторную значимость при прогрессивном течении туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей имеют тесно сопряженные факторы риска: контакт с больным(ми) туберкулезом; дефекты наблюдения детей в общей педиатрической сети и флюорографического обследования взрослого окружения, являющиеся прямым следствием социально-девиантного поведения взрослых членов семьи больных детей.
3. Выявленные предикторы прогрессивного течения туберкулеза у больных ВИЧ-инфекцией детей могут быть минимизированы при интенсификации противотуберкулезных мероприятий в общей лечебной и фтизиатрической службах. ■

Литература

1. WHO. Global tuberculosis report 2013. Geneva: World Health Organisation, 2013. Доступно на: http://www.who.int/tb/publications/global_report.
2. Туберкулез в Российской Федерации, 2010 г. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. Доступно на: <http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tbreview2010>.
3. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Севастьянова Т.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания. Туберкулез и болезни легких. 2014; 3: 40 – 46.
4. Аксенова В.А., ред. Туберкулез у детей и подростков. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
5. Перельман М.И., ред. Фтизиатрия: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
6. Долгих В.В., Хантаева Н.С., Ярославцева Ю.Н., Кулеш Д.В. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу среди детского и подросткового населения. Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2013; 2: 159 – 164.
7. Клевно Н.И., Аксенова В.А. ВИЧ-инфекция и туберкулез у детей. Туберкулез и болезни легких. 2011; 88 (4): 192.
8. Батыров Ф.А., Киселевич О.К., Шамуратова Л.Ф., Фролова О.П., Климов Г.В. Проблемы туберкулеза у детей, рожденных от матерей, больных ВИЧ-инфекцией. Туберкулез и болезни легких. 2010; 1: 54 – 58.
9. 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.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: МедиаСфера, 2003;
11. Савилов Е.Д., Астафьев В.А., Жданова С.Н., Заруднев Е.А. Эпидемиологический анализ: методы статистической обработки материала. Новосибирск: Наука-Центр; 2011;

References

1. WHO. Global tuberculosis report 2013. Geneva: World Health Organisation, 2013. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report.
2. Tuberculosis in the Russian Federation, 2010. Analytic review of the statistic data used in the Russian Federation [electronic recourse]. Available at: <http://www.mednet.ru/images/stories/files/CMT/tbreview2010>.
3. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Sevastyanova T.A., Klevno N.I. Tuberculosis in children of the Russian Federation and phthisiatric and pediatric services on the prophylactics and early disease diagnosis. Tuberculosis and Lung Diseases. 2014; 3: 40 – 46 (in Russian).
4. Aksenova V.A., ed. Tuberculosis in children and adolescents. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in Russian).
5. Perelman M.I., ed. Phthisiatry: National manual. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in Russian).
6. Dolgih V.V., Hantaeva N.S., Yaroslavtseva Yu.N., Kulesh D.V. The Epidemiological TB situation among the population of children and adolescents. Byulleten VSNTs SO RAMN. 2013; 2 (90): 159 – 164 (in Russian).
7. Klevno N.I., Aksenova V.A. HIV-infection and tuberculosis in children. Tuberculosis and Lung Diseases. 2011; 88 (4): 192 (in Russian).
8. Batiyrov F.A., Kiselevich O.K., Shamuratova L.F., Frolova O.P., Klimov G.V. Problems of tuberculosis in children born to HIV-infected mothers. Tuberculosis and Lung Diseases. 2010; 1: 54 – 58 (in Russian).
9. 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).
10. Rebrova O.Yu. Statistic analysis of medical records. Appling STATISTICA program package. Moscow; Mediasfera; 2003 (in Russian).
11. Savilov E.D., Astafev V.A., Zhdanova S.N., Zarudnev E.A. Epidemiological analysis: methods of statistic data processes. Novosibirsk: Nauka-Tsentr; 2011 (in Russian).