



Н.В. Рымаренко

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», Симферополь  
КРУ «Центр профилактики и борьбы со СПИДом», Симферополь

## Особенности течения врожденной ко-инфекции ВИЧ/ТБ у новорожденных и детей грудного возраста

В статье представлены два случая наблюдения детей с врожденной ко-инфекцией ВИЧ и туберкулеза (ВИЧ/ТБ). Проанализированы основные клинико-лабораторные признаки и динамика течения заболеваний.

### Ключевые слова

Врожденный туберкулез, ВИЧ-инфекция, дети.

Согласно статистическим данным ВОЗ, в 2011 г. в мире зафиксировано 8,7 млн новых случаев заболевания туберкулезом (ТБ), кроме того, 1,4 млн человек умерли от этого заболевания и еще 430 тыс. случаев закончились летально от ВИЧ-ассоциированного ТБ. Такая же неутешительная статистика отмечается и у детей, а именно: за 2011 г. выявлено 0,5 млн случаев заболевания и 64 тыс. случаев смерти детей от ТБ. На долю детского туберкулеза приходится 6 % от всех случаев заболевания, и ежедневно от него умирает 200 детей [4].

В Украине, несмотря на фиксируемую тенденцию к снижению показателей заболеваемости всеми формами ТБ, заболеваемость детей в 2011 г. оставалась довольно высокой, составляя 8,0 на 100 тыс. детского населения (в 2010 г. — 7,8 на 100 тыс.) [5]. Продолжающаяся эпидемия ВИЧ-инфекции в свою очередь негативно влияет на показатели заболеваемости ТБ как взрослых, так и детей. Известно, что нарушение функции иммунной системы у ВИЧ-инфицированных детей приводит к более частому развитию у них активного туберкулеза, включая генерализованные и экстрапульмональные формы [7]. В настоящее время в Украине зарегистрировано 2906 детей с установленным

ВИЧ-статусом, из них у 3,13 % — ко-инфекцию ВИЧ/ТБ, что в 268 раз превышает соответствующий показатель в общей популяции детского населения, а количество детей с ВИЧ-ассоциированным ТБ в стране в 2011 г. увеличилось на 18 % [1, 2]. К сожалению, до сих пор проблемным вопросом остается отсутствие химиопрофилактики (ХП) туберкулеза или несвоевременное ее назначение этой категории детей.

С нашей точки зрения, появление каждого нового случая врожденной ко-инфекции ВИЧ/ТБ является закономерным следствием существующей ситуации. Врожденный ТБ встречается довольно редко (всего опубликовано до 1000 клинических случаев), однако нам пришлось дважды за последние два года диагностировать и лечить детей с врожденной ко-инфекцией ВИЧ/ТБ [3, 6]. Вероятно, увеличению случаев врожденного ТБ будет способствовать и возрастание заболеваемости ВИЧ/ТБ у женщин детородного возраста.

### Материалы и методы

Проведен анализ двух клинических случаев врожденной ко-инфекции ВИЧ/ТБ у детей раннего возраста, лечившихся в КРУ «Детская инфекционная клиническая больница» Симферополя в 2010–2012 гг.

**Первый случай.** Девочка родилась 13.11.2010 г. через естественные родовые пути от женщины, у

которой в родах выявлен положительный результат экспресс-теста на ВИЧ. Мать ребенка (возраст 31 год) вела асоциальный образ жизни, употребляла наркотические вещества, на учете по беременности не состояла. В целях профилактики вертикальной трансмиссии ВИЧ (ПВТ) ей в период родов был назначен NVP. При дообследовании женщины в ранний послеродовой период выявлены сифилис и милиарный туберкулез легких с деструкцией и бактериовыделением. Она скончалась 07.12.2010 г. на 24-е сутки после родов в противотуберкулезном стационаре.

Ребенок родился недоношенным (на 30–31-й неделе гестации) с массой тела 1800 г, ростом 42 см (оценка по шкале Апгар 8 баллов), без клинических признаков какой-либо генерализованной инфекции (кожа и слизистые оболочки розовые, в легких при аускультации выслушивалось пуэрильное дыхание, печень и селезенка не увеличены). С первого дня жизни девочка была отделена от матери, находилась на искусственном вскармливании, БЦЖ-вакцинация не проводили.

С 3-х по 38-е сутки жизни ребенок находился в отделении патологии новорожденных детской районной больницы, общее состояние оставалось стабильным, прибавка массы тела за этот период составила 820 г. В периферической крови отмечались нарастающая анемия (до 90 г/л) и лейкоцитоз ( $13,2 - 14,1 \cdot 10^9/\text{л}$ ). Начиная с первых суток жизни, девочке были проведены курс ПВТ препаратом AZT в течение 28 сут и профилактический курс лечения пенициллином (контакт по сифилису) в течение 21 сут. ХП изониазидом была начата только с 17-х суток жизни. С 30-х суток жизни ребенок получал Бисептол для профилактики пневмоцистной пневмонии. Первое исследование ПЦР ДНК ВИЧ в возрасте 1 мес выявило положительный результат, после чего в возрасте 39 сут девочку перевели в детскую инфекционную больницу с диагнозом: «ВИЧ-инфекция, II клиническая стадия. Недоношенность II степени. Анемия I степени. Контакт по ТБ». При объективном осмотре выявляли бледность и «мраморный рисунок» кожи, редкий сухой кашель, микрополиадению (пальпировались шейные, подмышечные, паховые группы лимфатических узлов), край печени определялся на 2 см ниже реберной дуги. Отмечалось ежедневное беспокойство во 2-й половине суток. В периферической крови обнаружены анемия (гемоглобин до 82 г/л), лейкоцитоз (до  $17,8 \cdot 10^9/\text{л}$ ), лимфоцитоз (58 %), нормальная СОЭ (11 мм/ч). На рентгенограмме органов грудной клетки (ОГК) — снижение прозрачно-

сти легочных полей справа в области верхних и средних отделов, что в первую очередь требовало дифференцирования с туберкулезом легких. Детский фтизиатр рекомендовал провести дополнительное обследование: проба Манту с 2 ТЕ, анализ промывных вод желудка (ПВЖ) на кислотоустойчивые бактерии (КУБ), повторное рентгенологическое исследование ОГК через 2 нед от начала курса неспецифической антибактериальной терапии и продолжить ХП изониазидом. Получены следующие результаты: реакция на пробу Манту с 2 ТЕ — отрицательная, микроскопия ПВЖ — отрицательная.

На 14-е сутки терапии цефтриаксоном (54-е сутки жизни) состояние ребенка ухудшилось, что проявлялось появлением «температурных свечей» до  $38,2-38,5$  °С с промежутком в 1–2 сут, усилением кашля, увеличением периферических лимфатических узлов до 0,6–0,8 см в диаметре. Живот заметно увеличился, край печени пальпировался на 3 см ниже реберной дуги, селезенка — на 2 см. Появились менингеальные знаки (запрокидывания головы, напряжение большого родничка), в связи с чем проведена люмбальная пункция. Анализ СМЖ: ликвор вытекал под повышенным давлением, прозрачность слабомутная, цвет ксантохромный, плеоцитоз — 693 клетки (85 % нейтрофилов, 15 % лимфоцитов), белок (1,089 г/л), хлориды (116 ммоль/л), глюкоза (0,4 ммоль/л), реакция Панди +++++. При микроскопии мазка ликвора выявлены КУБ.

Результаты исследования иммунного статуса следующие: количество CD4-лимфоцитов 25 % (абс. число 1331 клеток/мл), вирусная нагрузка (ВН) — 1 108 377 РНК копий/мл. На основании клинико-лабораторных данных выставлен окончательный диагноз: «ВИЧ-инфекция IV клинической стадии (СПИД), тяжелая иммуносупрессия. ВДТБ менингит (фаза инфильтрации, врожденная форма), МБТ+ М+ К– ГИСТ 0 Кат. 1 Ког. 1 (2011)». Назначена химиотерапия (ХТ) туберкулеза парентеральным введением Н + S и R + Z + E — орально. По жизненным показаниям начата антиретровирусная терапия (АРТ) по схеме ABC + AZT + ЗТС. Продолжены патогенетическая и симптоматическая терапия, однако состояние ребенка неуклонно ухудшалось, нарастала степень угнетения сознания, сохранялись менингеальные знаки (ригидность мышц шеи, выбухание большого родничка, гиперестезия), появились повторные судороги, отмечалась фебрильная лихорадка с подъемами температуры тела до 40 °С, увеличивались размеры печени, край которой пальпировался на 7 см ниже реберной дуги, а селезенки — на 4 см. На

77-е сутки жизни девочка умерла. После патологоанатомического исследования выставлен диагноз: «ВИЧ-инфекция с проявлениями генерализованной микобактериальной инфекции — специфическое гранулематозное воспаление в тканях головного мозга, печени, селезенки, легких, внутрибрюшных лимфатических узлов, кишечника, загрудинной железы, в стенке пупочной вены». Через 1 мес получены результаты посевов ПВЖ ребенка, которые свидетельствовали об полирезистентности МБТ, выявлена устойчивость к HRS.

**Второй случай.** Девочка родилась 29.12.2011 г. от ВИЧ-инфицированной женщины (возраст 30 лет), употребляющей наркотические вещества, ведущей асоциальный образ жизни, освобожденной из мест лишения свободы 2 года назад.

Из анамнеза известно, что при постановке на учет по беременности показатель CD4-лимфоцитов составлял 169 клеток/мл (10 %), в связи с чем начата АРТ по схеме AZT + ЗТС + LPV/г. Также было выяснено, что женщина имела контакт с больным туберкулезом (у которого в культуре была выделена МБТ). Однако рекомендованный ей курс ХП не окончила. Через 2 мес от начала приема АРТ женщина поступила в родильный дом с явлениями выраженной интоксикации, внегоспитальной пневмонии, правостороннего экссудативного плеврита. В 33 нед гестации проведено родоразрешение путем кесарева сечения, после чего мать направлена для дальнейшего лечения в противотуберкулезный диспансер с диагнозом: «ВДТБ, правосторонний экссудативный плеврит, МБТ+ М– К+ (из плевральной жидкости КУБ 3 +). РЕЗИСТ I+ (R) ГИСТ 0 Кат. 1 Ког. 1 (2012)». На момент родов показатель CD4-лимфоцитов составлял 309 клеток/мл (28 %).

Девочка родилась с массой тела 1790 г, ростом 49 см (оценка по шкале Апгар 7 баллов). Вакцинацию БЦЖ не проводили. Состояние после родов было очень тяжелым за счет развития синдрома дыхательных расстройств, в связи с чем переведена на ИВЛ, а также геморрагического и судорожного синдромов. В периферической крови: Hb — 105 г/л, лейкоциты —  $14,3 \cdot 10^9$ /л, тромбоциты —  $52 \cdot 10^9$ /л. На рентгенограмме ОГК выявлены инфильтративные тени в прикорневых зонах. В результате интенсивной антибактериальной, патогенетической и симптоматической терапии на фоне ПВТ двумя препаратами AZT + ЗТС состояние новорожденной стабилизировалось, и на 9-е сутки она переведена в отделение реанимации новорожденных Республиканской клинической больницы с диагно-

зом: «внутриутробная инфекция, двусторонняя пневмония ДН II, гепатолиенальный синдром, тромбоцитопения, анемия смешанного генеза. Неонатальная энцефалопатия. ОГМ, синдром угнетения. Недоношенность». Состояние ребенка оставалось стабильно тяжелым, сохранялась кислородозависимость ( $SpO_2$  без подачи кислорода составляла 55–65 %). Отмечались бледность кожи, петехиальная сыпь на груди и конечностях. При пальпации определялись увеличенные до 0,6–0,8 см в диаметре затылочные, шейные, подмышечные и паховые лимфатические узлы. При аускультации легких выслушивались мелкопузырчатые хрипы над всеми легочными полями. Живот значительно увеличен, край печени пальпировался на 5 см ниже реберной дуги, селезенки — на 3 см. Сохранялась тромбоцитопения до  $20–60 \cdot 10^9$ /л. В возрасте 16 сут девочка осмотрена педиатром Центра профилактики и борьбы со СПИДом, предположившим течение ВИЧ-инфекции с развитием пневмоцистной пневмонии и врожденного туберкулеза. Были по *cito* проведены исследования ПЦР ДНК ВИЧ, ВН, количества CD4-лимфоцитов, мокроты на пневмоцисту и неотложно начата терапия пневмоцистной пневмонии с помощью парентерального введения Бисептола. Результаты исследований следующие: обнаружена провирусная ДНК ВИЧ, ВН — 9255245 РНК копий/мл, количество CD4-лимфоцитов — 28 % ( $1026$  клеток/мл), при микроскопии мокроты выявлены пневмоцисты. Окончательный клинический диагноз: «ВИЧ-инфекция IV клинической стадии (СПИД), тяжелая иммуносупрессия. Пневмоцистная пневмония ДН II, персистирующая генерализованная лимфаденопатия, гепатоспленомегалия, тромбоцитопения, анемия. Врожденный туберкулез (?)».

Согласно полученным результатам исследований и диагнозу, на 22-е сутки жизни ребенок переведен в Республиканскую детскую инфекционную больницу, где ему начата АРТ по схеме AZT + ЗТС + NVP и продолжено лечение пневмоцистной пневмонии. В этот же день девочка осмотрена детским фтизиатром, который, учитывая результаты анамнеза (контакт с матерью), клинико-лабораторные данные, данные УЗИ органов брюшной полости (в паренхиме печени обнаружены множественные образования до 2 мм в диаметре, дающие эхоплотный сигнал), предположил течение врожденного туберкулеза с поражением печени, селезенки, внутригрудных лимфатических узлов. Была назначена ХТ препаратами Н + Е (вводили внутривенно) + Z + R (вводили орально). Лечение сопровождалось медленной, но четкой положительной клинической

кой динамикой. Улучшилось общее состояние, повысилась активность, прибавка в массе, уменьшилась одышка, нормализовались показатели периферической крови, снизилась ВН (на 38-е сутки жизни ВН — 6725 РНК копий/мл). Проведенные за этот период времени исследования (микроскопически и посевом) мокроты и ПВЖ на КУБ не дали положительных результатов. Однако, начиная с 39-х суток жизни, у девочки появились ежедневные «температурные свечи» до 38–39 °С. Менингеальные знаки не выявляли. К этому периоду количество тромбоцитов в периферической крови увеличилось до  $110 \cdot 10^9$ /л, что позволило провести люмбальную пункцию с исследованием ликвора. Анализ СМЖ: прозрачная, вытекала под повышенным давлением, цвет слабоопалесцирующий, плеоцитоз — 45 клеток (28 нейтрофилов и 17 лимфоцитов), белок — 0,363 г/л, глюкоза — 2,2 ммоль/л, хлориды — 112 ммоль/л. При микроскопии мазка в ликворе обнаружены КУБ (4–9 КСБ). При проведении КТ ОГК справа в S2 выявлена инфильтративная тень, распространяющаяся по ходу бронхов к корню легкого. На основании анамнестических и клинико-лабораторных данных в возрасте 1 мес 19 сут выставлен окончательный диагноз: «ВДТБ менингит (фаза инфильтрации), МБТ+ М+ К– ГИСТ 0, S2 правого легкого очаговый (фаза инфильтрации), МБТ– М– К– ГИСТ 0 Кат. 1 Ког. 1 (2012)». На КТ головного мозга, проведенной через 2 мес, определялась лейкомаляция в виде снижения плотности белого вещества больших полушарий в лобных и затылочно-теменных областях, также перивентрикулярно, у передних рогов боковых желудочков, обнаружены единичные кальцинаты размером 2 мм в диаметре.

В настоящий момент возраст девочки 1,5 года. Она окончила полный курс противотуберкулезной терапии. Каких-либо токсических реакций на терапию не отмечено. Ребенок развивается с выраженным отставанием в психомоторном развитии.

### Обсуждение

Анализируя развитие заболевания в обоих случаях, установлено, что дети родились от ВИЧ-инфицированных матерей с активным ТБ. В первом случае ТБ развился и прогрессировал у женщины, которая не лечилась по поводу как ВИЧ-инфекции, так и ТБ. Во втором случае роды протекали на фоне развития у женщины синдрома реконституции иммунной системы (после 2 мес приема АРТ), проявляющегося активизацией ТБ-инфекции. У обоих детей развились сразу две врожденные инфекции — ТБ и

ВИЧ, результатом чего явилось быстрое прогрессирующее течение ВИЧ-инфекции с развитием СПИДа уже на первых месяцах жизни. В первом случае период манифестации инфекции пришелся на начало 2-го месяца жизни ребенка, что свидетельствует о более вероятном интранатальном пути заражения, а во втором — на антенатальный период, так как клинические признаки генерализованной инфекции отмечались сразу после рождения.

Согласно данным литературы [3], для врожденного ТБ характерны: гепатоспленомегалия (76 %), респираторный дистресс (72 %), лихорадка (48 %), лимфаденопатия (38 %), увеличение живота (24 %), угнетение или возбудимость (21 %), выделения из ушей (17 %), папулезные высыпания на коже (14 %). В описанных нами детях отмечались проявления первых шести из перечисленных клинических признаков. Наличие гепатоспленомегалии как самого частого симптома врожденного ТБ объясняется гематогенным путем распространения инфекции, когда туберкулезные бактерии через пупочную вену проникают в печень и внутрибрюшные лимфатические узлы [3, 6].

Особенностью врожденной ко-инфекции ВИЧ/ТБ следует считать быстрое проникновение МБТ через гематоэнцефалический барьер с развитием менингита, что мы наблюдали у обоих детей. Причем в плеоцитозе преобладали нейтрофилы, что не характерно для классического течения туберкулезного менингита.

Особые трудности в диагностике создавала схожесть клинических симптомов врожденной генерализованной ТБ и ВИЧ-инфекции. При этом отрицательные результаты микроскопического и/или бактериологического исследований не исключают течения активного туберкулеза. Кроме того, реакция на пробу Манту у детей раннего возраста с тяжелой иммуносупрессией практически всегда бывает отрицательной, а культуральные исследования требуют времени, тогда как промедление с назначением специфического лечения ТБ в данном случае поистине «смерти подобно» [7]. Помимо этого, присоединение других оппортунистических инфекций с поражением различных органов и систем, например, пневмоцистной пневмонии в одном из описанных случаев, также затрудняют своевременную диагностику ТБ.

Успешность лечения врожденного ТБ у ВИЧ-инфицированных детей во многом зависит от назначения ХТ согласно чувствительности МБТ, выделенной у матери. В обоих случаях этот принцип не был соблюден. Необходимо также отметить, что даже своевременно начатое

лечение врожденной ко-инфекции ВИЧ/ТБ (как во втором клиническом случае) не позволило избежать развития у ребенка грубой инвалидизации, поэтому в подобных ситуациях необходимо направлять все возможные усилия на предотвращение таких заболеваний.

### Выводы

1. Неблагоприятная эпидемиологическая ситуация в Украине, обусловленная длительным сохранением довольно высокого уровня заболеваемости ВИЧ и ТБ, характеризуется и появлением случаев врожденной ко-инфекции ВИЧ/ТБ у детей.

2. Схожесть клинических симптомов врожденного ТБ и ВИЧ-инфекции (гепатоспленоме-

галия, респираторный дистресс, лихорадка, лимфаденопатия, увеличение живота, угнетение или возбудимость) создает трудности для своевременной диагностики обеих инфекций, поэтому при рождении ребенка от ВИЧ-инфицированной матери с проявлениями ТБ нужно активно искать и исключать развитие у него как ТБ, так и ВИЧ-инфекции.

3. Менингит при врожденной ко-инфекции ВИЧ/ТБ развивается рано, при этом в составе ликвора могут преобладать нейтрофилы.

4. Даже своевременно начатое лечение врожденной ко-инфекции ВИЧ/ТБ и хорошая переносимость ХТ не исключает грубой инвалидизации ребенка.

### Список литературы

1. Білогорцева О.І. Кількість українських дітей, хворих на туберкульоз і ВІЧ одночасно, зросло на 18 %. — 2012.— Режим доступу <http://www.unn.com.ua/ru/news/982892-kolichestvo-ukrainskih-detey-bolnyh-tuberkulezom-i-vich-odnovremennno-vozroslo-na-18proc>.
2. Білогорцева О.І., Фещенко Ю.І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу дітей та показники протитуберкульозної роботи серед дитячого населення в Україні у 2010 році // Укр. пульмонолог. журн.— 2011.— № 4.— С. 11—15.
3. Делягин В.М., Гаврилов А.А., Сосюра В.Х. и др. Туберкулез как общепедиатрическая проблема.— 2012.— Режим доступа <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=17804>.
4. Доклад о глобальной борьбе с туберкулезом. Европейское бюро ВОЗ.— 2012.— Режим доступа <http://www.who.int/tb/ru>.
5. Звіт про хворих на туберкульоз за 12 місяців 2011 року. МОЗ України.— 2012.— Режим доступу <http://dssz.gov.ua/index.php/uk/operativna-informaciya/statystyka/809-12-2011>.
6. Кочеткова С.И., Татаурова Т.Н. Случай врожденного туберкулеза у новорожденного ребенка. — 2002.— Режим доступа <http://www.medicum.nnov.ru/nmj/2002/3/26.php>.
7. Zeichner S.L., Read J.S. Textbook of Pediatric HIV Care.— USA: Cambridge University, 2005.— 600 p.

Н.В. Римаренко

ДУ «Кримський державний медичний університет імені С.І. Георгієвського», Сімферополь  
КРУ «Центр профілактики та боротьби зі СНІДом», Сімферополь

## Особенности перебігу вродженої ко-інфекції ВІЛ/ТБ у новонароджених і дітей грудного віку

У статті наведено два випадки спостереження за дітьми з вродженою ко-інфекцією ВІЛ і туберкульозу (ВІЛ/ТБ). Проаналізовано основні клініко-лабораторні ознаки і динаміку перебігу захворювань.

**Ключові слова:** вроджений туберкульоз, ВІЛ-інфекція, діти.

N.V. Rymarenko

SE «Crimea State Medical University named after S.I. Georgievsky», Simferopol, Ukraine  
Crimean AIDS Prevention and Control Centre, Simferopol, Ukraine

## Peculiarities of congenital HIV/TB co-infection course in newborns and infants

The article presents two cases of congenital HIV/TB co-infection in newborns and infants. The analysis describes the main clinical and laboratory features and the clinical course of the disease.

**Key words:** congenital tuberculosis, HIV infection, children.

### Контактна інформація:

Римаренко Наталія Вікторівна, к. мед. н., доц. кафедри педіатрії з курсом дитячих інфекційних хвороб КДМУ ім. С.І. Георгієвського, консультант КРУ «Центр профілактики та боротьби зі СНІДом»  
95000, м. Сімферополь, вул. Генерала Родіонова, 3. Тел. (0652) 63-88-22. E-mail: natadoc@yandex.ru

Стаття надійшла до редакції 9 липня 2013 р.