

Достижения и перспективы в области профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей

В.А. Аксенова

НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ, Москва, Россия

Advances and Prospects in the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Tuberculosis in Children

V.A. Aksenova

Research Institute of Phthisiopulmonology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Изучены основные эпидемиологические показатели по туберкулезу у детей и подростков в России за последнее двадцатилетие. Дана характеристика работы в группах риска и проанализирована ее эффективность. Подведен итог внедрения методики выявления туберкулеза у детей с использованием инновационных технологий в том числе в условиях скринингового обследования детского населения начиная с 8-летнего возраста.

Определены новые проблемы во фтизиопедиатрии, связанные с появлением множественной лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза, с развитием ВИЧ-инфекции у больных туберкулезом и необходимостью пересмотра подходов к профилактике в группах риска и лечению больных туберкулезом детей. Показана важность проблемы туберкулеза у детей и необходимость продолжения исследований.

Ключевые слова: дети, туберкулез, множественная лекарственная устойчивость микобактерии туберкулеза, ВИЧ-инфекция, скрининг, проба Манту, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, группы риска.

Для цитирования: Аксенова В.А. Достижения и перспективы в области профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 6–13. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-6-13

The main epidemiological indicators of tuberculosis were studied in children and adolescents in Russia over the past two decades, the work done in groups at risk for the disease was characterized, and its efficiency was analyzed. The results of introducing a procedure to detect tuberculosis in children were summarized using innovative technologies both in the antituberculosis service and during screening of the pediatric population older than 8 years of age.

The author defined new problems in phthisiopediatrics with the advent of multidrug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, HIV infection in patients with tuberculosis and with the necessity of revising the approaches to preventing it in the risk groups and to treating children with this disease. She showed the importance of the tuberculosis problem and the need for continuing researches of these issues.

Keywords: children, tuberculosis, multiple drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*, HIV infection, screening, Mantoux test, recombinant tuberculosis allergen test, risk groups.

For citation: Aksenova V.A. Advances and Prospects in the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Tuberculosis in Children. Ros Vestn Perinatol i Peditr 2016; 61: 5: 6–13 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-6-13

Туберкулез — широко распространенное в мире инфекционное заболевание. По данным ВОЗ, около 1/3 населения земного шара инфицированы микобактерией туберкулеза. Большая часть инфицированных людей переносит латентные формы туберкулеза. Активация латентной инфекции происходит в условиях иммунодефицитного состояния (стресс, голодание, длительная глюкокортикоидная терапия, ВИЧ-инфекция и др.). В свою очередь, возбудитель инфекции — микобактерия туберкулеза — способствует дальнейшему углублению иммунодефицита [1]. Все это приводит к сохранению актуальности проблемы туберкулеза, несмотря на все проводимые мероприятия в борьбе с данной инфекцией. Около

миллиона заболевших — дети в возрасте до 15 лет, или 11% всех новых случаев заболевания. В разных странах на долю детей приходится от 3 до 25% общего числа заболевших туберкулезом [2].

Заболеваемость детей туберкулезом считается важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим общую эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в регионе. Это связано с тем, что туберкулез у детей возникает чаще непосредственно после контакта с источником инфекции. К сожалению, в России смена общественно-политического строя коренным образом повлияла на социально-экономическую ситуацию. Произошедшие перемены не могли не сказаться негативным образом на заболеваемости туберкулезом. При этом дети, как наиболее уязвимая группа населения, ответили увеличением числа больных туберкулезом начиная с 1990 г. На первых этапах наблюдался рост заболеваемости туберкулезом во всех группах населения,

© Аксенова В.А., 2016

Адрес для корреспонденции: Аксенова Валентина Александровна — д.м.н., проф., рук. детско-подросткового отдела НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова
103030 Москва, ул. Достоевского, д. 4. E-mail: v.a.aksenova@mail.ru

независимо от возраста и социального статуса — это можно было объяснить тяжелыми экономическими условиями. В последующем улучшение уровня жизни населения и внимание со стороны государства к данной проблеме привели к стабилизации показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза. Далее появились новые проблемы, в том числе как следствие происходивших перемен — появление туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью и увеличение числа лиц с хроническим течением заболевания, излечение которых сопряжено с большими трудностями.

Общеизвестно, что борьба с заболеваемостью туберкулезом основывается на трех принципах: во-первых, быстром и раннем установлении диагноза; во-вторых, незамедлительном начале эффективного лечения, которое должно мониторироваться на протяжении жизни, и, в-третьих, прекращении передачи инфекции. Без решения этих проблем остановить распространение инфекции невозможно. Каково же положение с заболеваемостью туберкулезом в настоящее время в России? Какова эпидемиологическая ситуация? И что нового появилось в научных исследованиях во фтизиопедиатрии? Этим вопросам посвящено настоящее исследование.

Цель — определить особенности туберкулеза у детей в России в настоящее время, наметить новые подходы к профилактике и раннему выявлению туберкулеза.

В современной фтизиатрии активно используются новые научно-технические достижения для ранней диагностики заболевания: компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, иммунологические тесты *in vivo* и *in vitro*, ускоренные методы бактериологического подтверждения туберкулеза. Это способствует улучшению работы по раннему выявлению заболевания. Однако необходимо преодолеть объективные трудности, связанных с правильной интерпретацией получаемых данных, что напрямую влияет на показатели заболеваемости туберкулезом детей.

Один из наиболее сложных вопросов, которые нам необходимо было решить, — выяснить истинную эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в стране и определить факторы, на нее влияющие. Для этого проведен анализ эпидемиологических показателей по туберкулезу (источники: формы Федерального статистического наблюдения № 8 и № 33, формы № 1 и № 4) в период с 1990 по 2015 г. в целом по Российской Федерации.

Регистрируемая заболеваемость туберкулезом детей 0–14 лет за данный период имела значительные колебания: на первом этапе отмечен рост ее показателей более чем в 2 раза к 2002 г. (с 9,4 до 19,1 на 100 000 детского населения). В последующие 5 лет показатель заболеваемости практически не менялся, отмечались лишь небольшие колебания от 16,2 до 16,4

на 100 000 в пределах 95% доверительного интервала (ДИ). К 2008 г. заболеваемость снизилась до 15,3 на 100 000 детского населения. Последующие два года вновь отмечено стабильное увеличение показателя регистрируемой заболеваемости детей туберкулезом с 14,6 на 100 000 детей в 2009 г. до 16,6 на 100 000 детей в 2012 г. (3688 детей 0–14 лет с впервые выявленным туберкулезом). Лишь в последующие годы отмечена четкая тенденция к уменьшению числа выявленных детей с локальными формами туберкулеза.

Изучение возрастной динамики заболеваемости туберкулезом детей выявило преобладание среди заболевших детей 5–6 лет. Это связано, как правило, с наиболее качественным профилактическим обследованием перед поступлением в школу и необходимостью отбора детей для ревакцинации БЦЖ. Данный факт подтверждается особенностью течения туберкулеза у детей на фоне качественной вакцинопрофилактики со склонностью к «самоизлечению» и последующим формированием мелких петрификатов в лимфатических узлах и легочной ткани при недостаточно качественных профилактических осмотрах детского населения. Дети с остаточными посттуберкулезными изменениями выявляются только в связи с положительной чувствительностью к туберкулину при пробе с 2 ТЕ стандартного туберкулина и при использовании других иммунологических методов диагностики. В целом, по стране ежегодно регистрируется около 1500 детей 0–14 лет с остаточными посттуберкулезными изменениями. Однако в последние 4 года отмечена тенденция к увеличению числа таких детей (что можно объяснить улучшением работы фтизиатров по выявлению туберкулеза с использованием инновационных технологий). Только в 2015 г. выявлено 2776 детей с туберкулезом в фазе обратного развития (рис. 1).



Рис. 1. Динамика выявления детей 0–14 лет с активным туберкулезом и кальцинатами в РФ. (Составлено автором).

Таким образом, изучение официальных государственных статистических показателей по заболеваемости туберкулезом детей за последние два десятилетия показало, что если на первом этапе увеличение числа больных детей можно было объяснить только ухудшением экономических условий в стране,

то в последующем на фоне снижения показателей заболеваемости взрослого населения продолжающееся увеличение числа выявленных больных детей как с активным процессом, так и с туберкулезом в фазе обратного развития (с посттуберкулезными петрификатами) не может характеризовать эпидемиологическую ситуацию в стране, а больше свидетельствует о дефектах работы при скрининговых обследованиях детского населения на туберкулез.

В России последние 60 лет существует единая схема выявления туберкулеза у детей путем скринингового обследования всего детского населения методом туберкулинодиагностики с последующим обследованием у фтизиатра только лиц с положительными результатами на 2 ТЕ стандартного туберкулина как группы риска по заболеванию. Данные дети наблюдаются у фтизиатра в течение года и получают специфическую химиопрофилактику. На этапах внедрения этой схемы в сочетании с появлением противотуберкулезных препаратов, широко развитой системой изоляции и длительного лечения взрослых больных туберкулезом наблюдалось ежегодное снижение показателей заболеваемости туберкулезом в стране. В последующем, при появлении новых факторов риска, способствующих распространению туберкулеза в стране (появление ВИЧ, туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью, увеличение числа лиц с аутоиммунными и аллергическими заболеваниями и др.), данная схема скрининга детского населения на туберкулез не позволяла своевременно и качественно проводить противотуберкулезную работу.

Из всего вышесказанного следует, что туберкулез у детей и подростков в современных условиях остается серьезной проблемой. Сохраняющиеся высокие показатели заболеваемости, особенно в группах риска по туберкулезу, требуют как пересмотра существующих принципов формирования групп риска, так и серьезной коррекции всей системы противотуберкулезной помощи детям и подросткам.

Развитие генной инженерии, иммунологии, алергологии, молекулярной биологии в конце прошлого века позволило расшифровать механизм пробы Манту. Установлено, что туберкулин представляет собой суммарный экстракт антигенов *M.tuberculosis*, это определяет низкий уровень специфичности пробы. Обнаружить антигены, присущие только *M.tuberculosis*, удалось после завершения исследования по первичной структуре ее генома [3]. После того, как рядом исследований в области молекулярной биологии у микобактерий были установлены гены, делегированные у микобактерий вакцинного штамма *M.bovis* (BCG), область RD1 и специфичные в отношении микобактерий туберкулеза, были клонированы и получены соответствующие белки, в частности ESAT-6 и CFP-10. При использовании рекомбинантных антигенов ESAT-6 и CFP-10, специфично

присутствующих в *M.tuberculosis*, но отсутствующих у *M.bovis* (BCG) и у большинства непатогенных микобактерий, были созданы тесты для диагностики туберкулезной инфекции. За последние 7 лет в практику противотуберкулезной службы внедрены тесты QuantiFERON (QFT), T-SPOT.TB, «Тубиферон», основанные на применении Т-клеток, их продукции интерферона- γ (IGRA — Interferon-Gamma Release Assays) [4–7].

В 2008 г. в НИИ молекулярной медицины ММА им. И.М. Сеченова был разработан новый препарат для алергодиагностики туберкулеза — алерген туберкулезный рекомбинантный (АТР), кожный диагностический тест [8–11]. Производитель ЗАО «ЛЕККО», Россия. Регистрационный номер: ЛСР-006435/08. Представляет собой рекомбинантный белок, продуцируемый генетически модифицированной культурой *Escherichia coli* BL 21 (DE3) /CFP-ESAT. Содержит два связанных между собой антигена — CFP-10 и ESAT-6, присутствующих в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза, в том числе *M.tuberculosis* и *M.bovis*. Эти антигены отсутствуют в штаммах *M.bovis* (BCG), включая российский, из которого готовятся вакцины туберкулезные — БЦЖ и БЦЖ-М. Тест внедрен в работу противотуберкулезной службы с 2009 г. [12, 13]. Оценка эффективности применения алергена туберкулезного рекомбинантного в разных клинических ситуациях позволила обосновать возможность замены традиционной туберкулинодиагностики на диагностику алергеном туберкулезным рекомбинантным при массовом скрининге детей и подростков на туберкулезную инфекцию [9, 11, 14–18].

Поэтому в России наиболее перспективным для проведения скрининговых обследований населения на туберкулез является данный инновационный метод диагностики, который прост в постановке и не требует дополнительных затрат на дорогостоящее лабораторное оборудование. По итогам внедрения приказа Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109» в 2010 г. в 37 регионах РФ, а с 2011 г. во всех регионах страны данный метод стал использоваться при диагностике туберкулеза в условиях противотуберкулезной службы [8, 19].

С целью изучения результатов внедрения пробы с алергеном туберкулезным рекомбинантным как метода обследования на наличие туберкулезного процесса в группах риска нами проведено широкомасштабное ретроспективное сплошное наблюдение на 65 территориях РФ ($n=2262194$) с 2010 по 2012 г. Возраст пациентов составил от 0 до 17 лет. Больных активным туберкулезом (I группа диспансерного учета, ГДУ) было 7631, пациентов с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (III А ГДУ) — 2573, пациентов VI ГДУ — 595129.

Пациентов группы риска на участке педиатра обследовано 154418 на 26 территориях РФ. В эту группу вошли дети с хроническими неспецифическими заболеваниями (сахарный диабет, воспалительные заболевания органов дыхания, мочевого пузыря и др.). Изучены результаты пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным и частота выявления туберкулеза с использованием этого метода. Положительные реакции составили от 10,8 до 14,1%. За этот период выявление больных туберкулезом детей при помощи пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным составило 0,2%. Частота выявления туберкулеза среди лиц с положительными реакциями на пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным составила в 2010 г. 2,1%, в 2011 г. — 1,3%, в 2012 г. — 1,6% (табл. 1).

Таким образом, нами доказано, что внедрение нового инновационного метода обследования детей с целью идентификации туберкулезной инфекции и выявления локальных форм туберкулеза дает возможность формирования на участке фтизиатра групп наиболее высокого риска заболевания туберкулезом и обеспечивает проведение эффективного профилактического лечения среди лиц, наблюдающихся у фтизиатра в группах риска. Полученные результаты дали нам основание для дальнейшего внедрения пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в России как скринингового метода обследования на туберкулез всего детского населения старше 8 лет взамен общепринятой туберкулинодиагностики, что может позволить сократить ненужные расходы на обследование населения, значительно повысить качество диагностики туберкулезной инфекции и улучшить ситуацию по заболеваемости туберкулезом в целом.

С этой целью мы изучили эффективность применения для массовой диагностики туберкулезной инфекции у детей и подростков кожных проб Манту и с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в условиях общей лечебной сети одного из регионов страны (Ставропольского края) и оценили отдаленные результаты применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для скрининга туберкулезной инфекции. Период проведения исследования 2011–2015 гг. Все стадии исследования соответствовали законодательству РФ, одобрены комитетом по этике ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»

Минздрава России. Работа являлась фрагментом выполняемых в указанном учреждении исследований по теме: «Совершенствование противотуберкулезной помощи в России», номер государственной регистрации 01.2.012.61655. Объектом исследования были дети в возрасте от 8 до 17 лет, учащиеся города Ставрополя. За период с 2012 по 2015 гг. пробами Манту и с аллергеном туберкулезным рекомбинантным обследованы 97 634 человека. Нами также ретроспективно, сплошным методом оценены изменения численности и структуры контингентов, наблюдаемых на одном фтизиатрическом участке в противотуберкулезном диспансере, при использовании различных схем иммунодиагностики туберкулеза у детей старше 8 лет. Всего на данном участке в 2011 г. зарегистрированы 9334 ребенка в возрасте от 0 до 17 лет, в 2012 г. — 10 352, в 2013 г. — 10 337. На диспансерном учете у фтизиатра в группах риска по заболеванию туберкулезом состояли 437, 315 и 310 человек соответственно в 2011–2013 гг. В 2011 г. дети обследовались по традиционной методике. При скрининге с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в 2012 г. обследовано 4745 школьников, в 2013 г. — 4691.

Длительность применения скрининга с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в условиях общей лечебной сети в Ставрополе составляла 4 года, что позволило в заключение нашего исследования провести оценку отдаленных результатов применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для скрининга туберкулезной инфекции по случаям пропуска локальных форм туберкулеза. По нашим данным, при переходе на новую схему иммунодиагностики туберкулеза у школьников старше 8 лет уменьшается общее количество детей, состоящих на диспансерном учете у фтизиатра, с 4,6% всего детско-подросткового населения до 3%. Практически в 3 раза уменьшилось число детей в возрасте от 8 до 17 лет, взятых под наблюдение фтизиатра по результатам массового осмотра. Если при работе по традиционной методике шестая группа состояла в основном из VI А ГДУ (впервые инфицированные микобактерией туберкулеза), то при диагностике с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в поле зрения фтизиатра попадают в 94,2% случаев давно инфицированные дети и подростки. Фактически мы имеем дело с новой группой риска заболевания туберкулезом.

Таблица 1. Результаты обследования детей и подростков при помощи аллергена туберкулезного рекомбинантного на 65 территориях РФ (2010–2012 гг.)

Результат	Год			Всего (n=2262194)
	2010 г. (n=449353)	2011 г. (n=868606)	2012 г. (n=950235)	
Положительные реакции	48 735 (10,8)	122 758 (14,1)	129 012 (13,6)	300 505 (13,3)
Выявлено больных	1 033 (0,2)	1 598 (0,2)	2 109 (0,2)	4 740 (0,2)

Примечание. Представлено количество детей, абс. (%).

Таблица 2. Результаты обследования детей и подростков при помощи аллергена туберкулезного рекомбинантного на 65 территориях РФ (2010–2012 гг.)

Год наблюдения/метод скрининга	+ ПМ, + АТР, % от обследованных	Подлежат наблюдению ПТД, % от обследованных	Выявлено локальных форм туберкулеза, % от групп риска
2011/ПМ	93	2,1	0,14
2012/АТР	0,85	0,85	13,6
2013/АТР	0,7	0,4	14,1
2014/АТР	1,1	0,6	11,5
2015/АТР	1,0	0,7	6,7

Примечание. ПМ – проба Манту; АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный; ПТД – противотуберкулезный диспансер.

Оценка результатов применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для скрининга туберкулезной инфекции в Ставрополе в динамике на протяжении 4 лет представлена в табл. 2. Число детей в возрасте 8–17 лет, положительно реагирующих на указанную пробу при проведении массовых обследований, оставалось стабильным (от 0,85 до 1,0%, статистически незначимо). Число детей в возрасте 8–17 лет, взятых под диспансерное наблюдение в группу риска развития туберкулеза по результатам массовых обследований с применением пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, также стабильно.

Состав школьников год от года меняется. За время нашего исследования каждый год 1/4 детей принимали участие в скрининговом обследовании впервые по достижении школьного возраста. Заболевание туберкулезом выявлялось лишь у школьников, принимающих участие в скрининге с аллергеном туберкулезным рекомбинантным впервые. Всем школьникам с положительным результатом скрининга было проведено контролируемое превентивное лечение. При этом отмечена отчетливая тенденция к уменьшению доли выявленной специфической патологии при применении новой методики скрининга на протяжении нескольких лет (от 13,6 до 6,7%; $p=0,0216$). Случаев пропуска локальных форм туберкулеза при оценке отдаленных результатов применения аллергена туберкулезного рекомбинантного для скрининга туберкулезной инфекции у детей по достижении ими подросткового возраста при флюорографическом обследовании выявлено не было.

Резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что продолжающийся рост заболеваемости туберкулезом детей в России в последние годы с последующим снижением ее показателей к 2015 г. произошел благодаря внедрению новых методик диагностики в детском возрасте в регионах страны. Переход на скрининг с аллергеном туберкулезным рекомбинантным всего детского населения старше 8 лет позволяет улучшить качество ранней диагностики туберкулеза, способствует более полноценному лечению различных проявлений туберкулезной

инфекции у детей и подростков и повышению эффективности противотуберкулезной помощи детям и подросткам в целом.

Следующей требующей решения важной научной проблемой у фтизиатров всего мирового сообщества является множественная лекарственная устойчивость микобактерий при заболевании туберкулезом и ВИЧ-инфекция [10, 20]. При изучении структуры впервые выявленного туберкулеза у детей в России нами установлено, что клинические формы заболевания характеризуются преобладанием поражения внутригрудных лимфатических узлов без вовлечения в процесс легочной ткани. Поэтому доля бактериовыделителей среди детей 0–14 лет составляет не более 4%. Несмотря на то что число детей и подростков с бактериовыделением невелико, доля лиц, выделяющих микобактерии с множественной лекарственной устойчивостью, среди них высока, и в 2015 г. она составила 32,5%. На этом фоне число заболевших детей из туберкулезных очагов достигло 530 в 2015 г. (1/10 всех заболевших детей, количество непродетворенных случаев заболевания туберкулезом — 9,9%). Показатель заболеваемости детей из контактов с бактериовыделителями в последние годы превысил заболеваемость в этих возрастных группах в целом по России в 30 раз. Этот факт свидетельствует о появлении новой проблемы детского туберкулеза, требующей пересмотра подходов к лечению детей, даже при малых формах заболевания и без бактериовыделения.

По данным наших исследований, проведенных на базе клиники НИИ фтизиопульмонологии (НИИФП) «Первого МГМУ имени И.М. Сеченова», установлено: чаще всего дети и подростки заболевали при внутрисемейном контакте: в 51,8 и 80,4% случаев соответственно, причем в 19,3% случаев это были семейные очаги «смерти» от туберкулеза. Хотя периодические контакты также представляют потенциальную эпидемическую опасность: последние были отмечены у 37,0% детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом и у 19,6% заболевших подростков (по проведенному ретроспективному анализу историй болезней 203 подростков, лечившихся в НИИФП в период 2001–2005 гг.).

Дети с лекарственно-устойчивым туберкулезом (65 детей в возрасте 3–15 лет, лечившихся в НИИФП в период 2001–2008 гг.) практически в 100% случаев находились до выявления заболевания в очагах инфекции. Кроме того, установлено, что определенную роль в развитии у ребенка туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий играет факт пребывания его в очаге с проживанием больного, выделяющего устойчивые к действию противотуберкулезных препаратов штаммы *M.tuberculosis*, — более половины заболевших детей имели в анамнезе контакт с больным с установленной множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. При этом спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза у ребенка совпадал таковым у источника инфекции, а в отдельных случаях даже был шире (рис. 2). Кроме того, было показано, что пребывание ребенка в очаге «смерти» от туберкулеза увеличивает риск развития туберкулеза с лекарственной устойчивостью микобактерий в 2,7 раза, в условиях множественных контактов с бактериовыделителями — в 2,6 раза. Это закономерно, ведь инфицирование происходит наиболее вирулентными штаммами микобактерий туберкулеза, практически всегда с устойчивостью к противотуберкулезным препаратам.

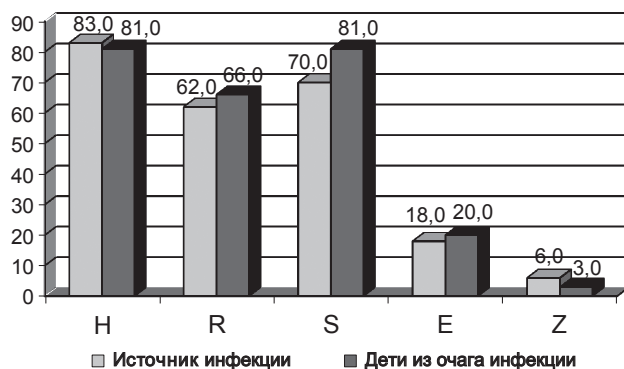


Рис. 2. Спектр лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к препаратам первого ряда у источника инфекции в очаге и у детей из очага туберкулезной инфекции. (Составлено автором)

Необходимо отметить, что большая часть (46%) детей до выявления заболевания находились в контакте 5 лет и более, 21% выявленных больных — в течение 2–3 лет и только 33% пациентов были выявлены в течение первого года нахождения в очаге инфекции. Видимо, фтизиатры недостаточно эффективно проводят работу как по выявлению самих очагов инфекции, так и по профилактике заболевания в очагах. Об этом говорит тот факт, что очаги (с детьми, заболевшими туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий) были представлены в 61,1% случаев больными с хроническими формами туберкулеза, в 5,0% — лицами с рецидивами туберкулеза и лишь в 33,9% случаев — с впервые выявленным туберкулезом.

Конечно, позднее выявление заболевания приводило к более тяжелому течению туберкулеза. Так, у детей с лекарственно-устойчивым туберкулезом деструктивные изменения в легочной ткани встречались почти в 2 раза чаще (в 46,9% случаев), чем у детей с сохраненной чувствительностью микобактерии к противотуберкулезным препаратам (в 25,8%; $p < 0,05$). Контакт с больным туберкулезом достоверно чаще был установлен у подростков с распространенными формами туберкулеза, чем у подростков с ограниченными формами (70,5 и 58,3% соответственно; $p < 0,01$). Причем распространенные специфические процессы диагностировались у подавляющего большинства подростков из очагов «смерти» (77,3%) и из семейных контактов с бактериовыделителями (74,5%).

Таким образом, не вызывает сомнения, что контакт с больным туберкулезом, особенно внутрисемейный, играет значимую роль в возникновении туберкулеза у детей и подростков, в том числе с множественной лекарственной устойчивостью микобактерий к противотуберкулезным препаратам.

Острой проблемой в стране становится заболеваемость детей туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Уровень распространения как туберкулеза, так и ВИЧ-инфекции среди детей 0–14 лет является отражением напряженности эпидемиологической ситуации по данным заболеваниям. В этом плане очень важны мероприятия по выявлению детей, больных как туберкулезом, так и ВИЧ-инфекцией, находящихся в контакте.

Ежегодно, согласно форме № 61, в РФ регистрируется от 720 до 800 детей 0–14 лет с впервые выявленной ВИЧ-инфекцией. Показатель регистрируемой заболеваемости ВИЧ-инфекцией среди детей в возрасте 0–14 лет составлял в 2012 г. 3,5 (95% ДИ 3,2–3,7) на 100 000 детского населения (в 17,8 раза меньше, чем у лиц старше 14 лет, — 62,0 на 100 000). При этом нужно отметить значительное превышение (в 7 раз) значения показателя для детей 0–7 лет по сравнению с детьми 8–14 лет: 5,6 (95% ДИ 5,2–6,0) и 0,8 (95% ДИ 0,6–1,0) на 100 000 соответственно.

Роль очага туберкулезной инфекции в развитии туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией, мы попытались установить в собственном исследовании с участием 166 детей 0–14 лет с сочетанной инфекцией. В табл. 3 и 4 представлены частота и характер установленных контактов у детей с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. Контакт с больным туберкулезом установлен более чем у 70% детей с сочетанной патологией.

В подавляющем большинстве (90,8%) случаев заболевшие туберкулезом дети с ВИЧ-инфекцией были из родственного (постоянного) контакта, из них в 79% случаев туберкулезом были больны родители. Причем источником заражения чаще являлись матери, нежели отцы: 36% против 16% ($p < 0,05$). Этот факт можно объяснить наличием ВИЧ-инфекции

Таблица 3. Частота установленных контактов у детей, больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией (n=166), абс. (%)

Контакт не установлен	Контакт установлен	Характер контакта*	
		МБТ (-)	МБТ (+)
47 (28,3)	119 (71,7)	38 (32,0)	81 (68,0)

Примечание. * – процент от числа известных контактов.
МБТ – микобактерия туберкулеза.

Таблица 4. Характеристика установленных контактов у детей, больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, абс. (%)

Характеристика установленных контактов								Из них из очага «смерти»
семейный			родственный		множественный	непостоянный (друзья, квартирный)	Всего детей	
мать	отец	мать+отец	бабушка, дедушка	тетя, дядя				
43 (36,0)	19 (16,0)	15 (12,6)	7 (5,9)	7 (5,9)	17 (14,4)	11 (9,2)	119 (100)	26 (22)

преимущественно у матерей больных туберкулезом детей, а ВИЧ-инфекция, как известно, является мощным фактором риска развития заболевания лиц, инфицированных микобактерией.

Таким образом, как оказалось, общая «беда» для всех детей, заболевших туберкулезом (без ВИЧ-инфекции, с ВИЧ-инфекцией), — не только контакт с больными туберкулезом, но и дефекты диспансерного наблюдения за детьми в очагах инфекции.

Заключение

Проведенный анализ эпидемиологической ситуации в стране показал, что туберкулез у детей в настоящее время приобрел отличия по сравнению с предыдущими годами. Наблюдается четкая тенденция преобладания малых его форм без поражения легочной ткани и со склонностью к самопроизвольному излечению. На этом фоне появились новые группы риска по развитию заболевания и проблемы с лечением детей из очагов, особенно с множественной лекарственной устойчивостью микобактерии и ВИЧ-инфекцией, при сохраняющихся высоких показателях заболеваемости детей из очагов туберкулезной инфекции.

Опыт использования современных инновационных диагностических методик раннего выявления туберкулеза и отбора групп риска для проведения

превентивного лечения и углубленного обследования в России показал их высокую эффективность и необходимость широкого внедрения. Приоритетом должна стать первичная вакцинопрофилактика в раннем детском возрасте и активное выявление туберкулезного процесса инновационными диагностическими методами у детей школьного и подросткового возраста. Скрининг с использованием аллелгена рекомбинантного для детского населения старше 8 лет позволяет уже на этапе общей лечебной сети целенаправленно выделить группы наиболее высокого риска заболевания туберкулезом.

По результатам данного широкомасштабного исследования в России в настоящее время пересмотрены подходы к раннему выявлению туберкулеза у детей и профилактическому лечению детей из групп высокого риска заболевания туберкулезом, согласно которым для лечения отобраны только наиболее угрожаемые по развитию заболевания пациенты. Изданы Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции в России и приказ Минздрава РФ № 951 [8].

Все вышеизложенное обосновывает необходимость пересмотра общепринятых противотуберкулезных мероприятий как в общей педиатрической службе, так и в работе фтизиатра.

(Конфликт интересов не представлен)

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Аксенова В.А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России. Пробл туберкулеза 2002; 1: 6–9. (Aksenova V.A. Infection and the incidence of children with tuberculosis as an indicator of the overall epidemiological situation of tuberculosis in Russia. Problemy tuberkuleza 2002; 1: 6–9. (in Russ))
2. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг.: аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации и в мире. М., 2015; 298. (Tuberculosis in the Russian Federation, 2012/2013/2014 years: analytical review of tuberculosis statistical indicators used in the Russian Federation and worldwide. Moscow, 2015; 298. (in Russ))
3. Cole S., Brosch R., Parkhill J. et al. Deciphering the biology of Mycobacterium tuberculosis from the complete genome sequence. Nature 1998; 393: 537–544.
4. Arend S.A., Franken W.P., Aggerbeck H. et al. Double-blind randomized Phase I study comparing rdESAT-6 to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculosis infection. Tuberculosis 2008; 88: 249–261.
5. Brosch R., Gordon S.V., Billault A. et al. Use of Mycobacterium

- tuberculosis H37Rv bacterial artificial chromosome library for genome mapping, sequencing, and comparative genomics. *Infect Immun* 1998; 66: 2221–2229.
6. *Harboe M., Oettinger T., Wiker H.G. et al.* Evidence for occurrence of the ESAT-6 protein in *Mycobacterium tuberculosis* and virulent *Mycobacterium bovis* and for its absence in *Mycobacterium bovis* BCG. *Infect Immun* 1996; 64: 16–22.
 7. *Dfel P., Nienhaus A., Loddenkemper R.* Cost effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germane. *Chest* 2007; 131: 1424–1434.
 8. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 29 декабря 2014 г. № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания»; <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc> (Order of the RF Ministry of Health on December 29, 2014 № 951 «On Approval of the recommendations on improving the diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis»; <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc> (in Russ))
 9. *Сокольская Е.А., Аксенова В.А.* Применение в клинической практике у детей и подростков с хронической неспецифической патологией кожного теста «Диаскинтест». Мат. Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом». СПб 2011; 381–382. (*Sokolskaya E.A., Aksenova V.A.* Application in clinical practice in children and adolescents with chronic nonspecific pathology skin test «Diaskintest». Proc of the All-Russian scientific-practical conference «Improving TB care.» St. Petersburg, 2011; 381–382. (in Russ))
 10. *Старшинова А.А.* Туберкулез у детей из семейного очага инфекции (диагностика, клиническое течение и профилактика). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2013; 38. (*Starshinova A.A.* Tuberculosis in children from the family hearth infection (diagnosis, clinical course and prevention). Avtoref. dis. ... dr. med. n. St. Petersburg, 2013; 38. (in Russ))
 11. *Слогоцкая Л.В.* Эффективность кожного теста с аллергеном туберкулезным, содержащим рекомбинантный белок, в диагностике, выявлении и определении активности туберкулезной инфекции. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2011; 45. (*Slogotskaya L.V.* The effectiveness of allergen skin test with tuberculous containing the recombinant protein in the diagnosis, detection and determination of the activity of TB infection. Avtoref. dis. ... dr. med. n. Moscow, 2011; 45. (in Russ))
 12. *Киселев В.И., Барановский П.М.* Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза. Проблемы туберкулеза и болезней легких 2009; 2: 11–16. (*Kiselev V.I., Baranovsky P.M.* Clinical trials of a new skin test «Diaskintest» for the diagnosis of TB. *Problemy tuberkulyoza i boleznej lyogkikh* 2009; 2: 11–16. (in Russ))
 13. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Под ред. М.А. Пальцева. М: ОАО «Издательство «Медицина»» 2011; 40–96. (Skin testing with the drug «Diaskintest» — new opportunities for identifying TB infection. М.А. Paltsev. (ed.). Moscow: Meditsina, 2011; 40–96. (in Russ))
 14. *Богданова Е.В.* Влияние семейного контакта на развитие туберкулеза у детей раннего и дошкольного возраста. Пробл туберкулеза 1997; 4: 9–11. (*Bogdanova E.V.* Influence of family contact in the development of tuberculosis in infants and preschool children. *Problemy tuberkuleza* 1997; 4: 9–11. (in Russ))
 15. *Бармина Н.А., Барышникова Л.А.* Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста. Туберкулез и болезни легких 2015; 5: 40–41. (*Barmina N.A., Baryshnikova L.A.* Screening examination of children and adolescents III, IV and V groups of health with the use of a new diagnostic test. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2015; 5: 40–41. (in Russ))
 16. *Барышникова Л.А., Сиротко И.И.* Новые возможности организации раннего выявления туберкулеза у подростков. Туберкулез и болезни легких 2014; 8: 19. (*Baryshnikova L.A., Sirotko I.I.* New possibilities of early detection of tuberculosis in adolescents. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2014; 8: 19. (in Russ))
 17. *Долженко Е.Н., Шейкис Е.Г.* Диагностические возможности аллергена туберкулезного рекомбинантного в скрининг-диагностике туберкулезной инфекции у детей подросткового возраста в Рязанской области. Туберкулез и болезни легких 2015; 6: 31–36. (*Dolzhenko E.N., Sheykis E.G.* The diagnostic capabilities of the recombinant allergen TB screening in the diagnosis of tuberculosis infection in children adolescents in the Ryzan region. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2015; 6: 31–36. (in Russ))
 18. *Ставицкая Н.В., Молчанова Н.В., Дудченко Д.В., Дорошенкова А.Е.* Оптимизация скрининга туберкулезной инфекции у детей. Туберкулез и болезни легких 2013; 12: 59–64. (*Stavitskaya N.V., Molchanova N.V., Dudchenko D.V., Doroshenkova A.E.* Optimizing Screening of tuberculosis infection in children. *Tuberkulez i bolezni legkikh* 2013; 12: 59–64. (in Russ))
 19. Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10. 2009 г. N 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21.03. 2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»; http://www.businesspravo.ru/Docum/Docum..._age_1.html (Order of the Health Ministry of Russia from 29.10. 2009 N 855 «On Amendments to the annex number 4 to the Ministry of Health order of Russia from 21.03. 2003 № 109 «On improvement of TB control activities in the Russian Federation»; http://www.businesspravo.ru/Docum/Docum..._age_1.html (in Russ))
 20. *Овсянкина Е.С., Кобулашвили М.Г.* Клинико-эпидемиологическая характеристика больных туберкулезом легких детей из очагов туберкулезной инфекции. Мат. VIII Российского съезда фтизиатров. М 2007; 260. (*Ovsyanikina E.S., Kobulashvili M.G.* Clinical and epidemiological characteristics of patients with pulmonary tuberculosis in children tuberculosis infection foci. Materials of the VIII Congress of Russian TB doctors. Moscow 2007; 260. (in Russ))

Поступила 09.07.2016
Received on 2016.07.09