

# Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики

В. А. Аксёнова<sup>1</sup>, Д. Т. Леви<sup>2</sup>, Н. В. Александрова<sup>2</sup>, Д. А. Кудлай<sup>3</sup>, Л. А. Барышникова<sup>4</sup>, Н. И. Клевно<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Минздрава России

<sup>2</sup> Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, г. Москва

<sup>3</sup> Институт повышения квалификации ФМБА России, г. Москва

<sup>4</sup> Самарский областной клинический противотуберкулезный диспансер имени Н. В. Постникова



Оригинальная  
статья

**Цель исследования:** изучение особенностей туберкулеза у детей и подростков в современных условиях и оценка новых возможностей профилактики и диагностики заболевания в результате внедрения инновационных технологий оказания противотуберкулезной помощи детям.

**Дизайн:** сравнительное постмаркетинговое исследование.

**Материалы и методы.** Проанализированы эпидемиологические показатели по туберкулезу в целом по Российской Федерации (1990–2016 гг.). Изучено влияние снижения жизнеспособности противотуберкулезных вакцин на протективные свойства препаратов по данным о количестве осложнений, зарегистрированных до (2006–2011 гг.) и после изменения их специфической активности (2014–2016 гг.). Исследована гиперчувствительность замедленного типа к туберкулину и препарату ДИАСКИНТЕСТ у детей и подростков и оценены результаты внедрения внутрикожной пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ в 65 регионах РФ.

**Результаты.** Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в нашей стране характеризуется положительными тенденциями. Уменьшение на  $\frac{1}{3}$  числа жизнеспособных клеток БЦЖ в прививочной дозе препарата в 12,6 раза уменьшает количество поствакцинальных лимфаденитов. ДИАСКИНТЕСТ позволяет выявлять лиц с наиболее высоким риском заболевания туберкулезом. В каждом третьем-четвертом случае у детей с измененной чувствительностью к туберкулину установлена положительная реакция на ДИАСКИНТЕСТ.

**Заключение.** Подтверждена результативность проведения скрининговых обследований детей и подростков с использованием препарата ДИАСКИНТЕСТ.

**Ключевые слова:** заболеваемость туберкулезом, скрининговые иммунологические пробы, вакцины БЦЖ и БЦЖ-М, показатель жизнеспособности БЦЖ, осложнения вакцинации.

## Pediatric TB: Modern Methods for Prevention and Early Diagnostics

V. A. Aksenova<sup>1</sup>, D. T. Levi<sup>2</sup>, N. V. Aleksandrova<sup>2</sup>, D. A. Kudlay<sup>3</sup>, L. A. Baryshnikova<sup>4</sup>, N. I. Klevno<sup>1</sup>

<sup>1</sup> I. M. Sechenov First Moscow State Medical University Russian Ministry of Health

<sup>2</sup> Scientific Centre for Medical Products Examination of the Ministry of Public Health of Russia, Moscow

<sup>3</sup> Advanced Training Institute of the Federal Medical and Biological Agency of Russia, Moscow

<sup>4</sup> Postnikov Regional Clinical Antituberculous Dispensary (Samara)



Original  
Paper

**Study Objective:** Study of modern TB features in children and teenagers and assessment of new capabilities for prevention and diagnostics as a result of introduction of innovative technologies for antituberculous therapy for children.

**Study Design:** Comparative post-marketing study.

**Materials and Methods:** All-Russia epidemiologic TB figures were analysed (1990–2016). Impact from tuberculous vaccine viability reduction over protective characteristics of drugs was studied on the basis of the rate of complications registered prior to (2006–2011) and after the changes in their specific activity (2014–2016). Deferred hypersensitivity to tuberculin and DIASKINTEST in children and teenagers was studied; the results of intracutaneously DIASKINTEST introduction in 65 RF regions were assessed.

**Study Results:** The epidemiological TB situation in Russia is characterised by positive trends.  $\frac{1}{3}$  reduction in the number of viable Calmette-Guerin bacillus cells in a vaccination dose causes 12.6 fold reduction in the rate of post-vaccination lymphadenitis. DIASKINTEST allows identifying people with the highest risk of TB. Every 3rd-4th child among children with modified sensitivity to tuberculin demonstrates positive reaction to DIASKINTEST.

**Conclusion.** The efficiency of screening of children and teenagers using DIASKINTEST was proven.

**Keywords:** TB morbidity, screening immunoassays, Calmette-Guerin bacillus vaccine and modified Calmette-Guerin bacillus vaccine, Calmette-Guerin bacillus viability, post-vaccination complications.

По данным ВОЗ, туберкулез до настоящего времени остается глобальной проблемой мирового здравоохранения. Около трети населения земного шара инфицировано микобактериями туберкулеза (МБТ), и в будущем 5–10% сегодняшних инфицированных заболеют туберкулезом. Около 1 млн (более 10%) новых случаев заболевания

Аксёнова Валентина Александровна — д. м. н., профессор, академик РАЕ, заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России; главный внештатный детский специалист — фтизиатр Минздрава России. 127994, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2. E-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Александрова Наталья Владимировна — к. м. н., главный эксперт Испытательного центра экспертизы качества медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. 127051, г. Москва, бул. Петровский, д. 8, стр. 2. E-mail: Aleksandrova@regmed.ru

Барышникова Лада Анатольевна — д. м. н., заместитель главного врача ГБУЗ «СОКПТД им. Н. В. Постникова». 443068, г. Самара, ул. Ново-Садовая, д. 154. E-mail: barishnikoval@gmail.com

(Окончание на с. 10.)

приходятся на детей в возрасте до 15 лет. В разных странах дети составляют от 3% до 25% от общего числа заболевших туберкулезом [1].

Заболеемость детей туберкулезом считается важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в регионе.

Туберкулез — не только инфекционная, но и в значительной мере социально-биологическая проблема. В условиях снижения иммунитета, связанного с низким уровнем жизни, стрессовой ситуацией, ВИЧ-инфекцией и др., несмотря на все мероприятия по борьбе с данной инфекцией, происходит активация ее латентной формы. В свою очередь, МБТ способствуют дальнейшему углублению иммунодефицитного состояния. Впервые это наглядно проявилось в конце прошлого века. В тот период на фоне значительного снижения заболеваемости в результате успешного применения новых эффективных противотуберкулезных препаратов ВОЗ выдвинула постулат: «К 1990 году туберкулез будет побежден». Однако вместо реализации этих радужных надежд мир столкнулся с драматическим ростом заболеваемости туберкулезом, который в ряде регионов был признан эпидемией. Эта проблема коснулась и нашей страны на фоне распада СССР [2, 3].

Дети, являясь наиболее уязвимой группой населения, первыми отвечают на негативные социально-экономические проблемы увеличением числа больных туберкулезом.

В настоящее время во фтизиатрии для ранней диагностики заболевания активно используются КТ, МРТ, иммунологические тесты *in vivo* и *in vitro*, ускоренные методы бактериологического подтверждения туберкулеза. Это способствует улучшению работы по раннему выявлению заболевания, стабилизации показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза и обосновывает необходимость пересмотра подходов к вопросам профилактики и раннего выявления туберкулеза в детском возрасте.

**Цель работы:** изучение особенностей туберкулеза у детей и подростков в современных условиях и оценка новых возможностей профилактики и диагностики заболевания в результате внедрения инновационных технологий оказания противотуберкулезной помощи детям.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ эпидемиологических показателей по туберкулезу в целом по Российской Федерации за период 1990–2016 гг. (источники: формы федерального статистического наблюдения (ФСН) № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом» и № 33 «Сведения о больных туберкулезом», отчеты по ФСН № 5 «Сведения о профилактических прививках» за период 2005–2015 гг.). Проанализированы возрастной состав больных, клинические формы туберкулеза, характеристики туберкулезного процесса.

В ходе исследования изучены сведения Федерального регистра осложнений после иммунизации вакциной БЦЖ, созданного на базе Республиканского центра по осложнениям противотуберкулезной вакцинации Минздрава

России при НИИ фтизиопульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И. М. Сеченова.

С целью изучения результатов внедрения внутрикожной пробы с 0,2 мкг аллергена туберкулезного рекомбинантного (ДИАСКИНТЕСТ®) нами проведено широкомасштабное ретроспективное наблюдение в 65 регионах РФ с 2010 по 2012 г. (n = 2 268 194).

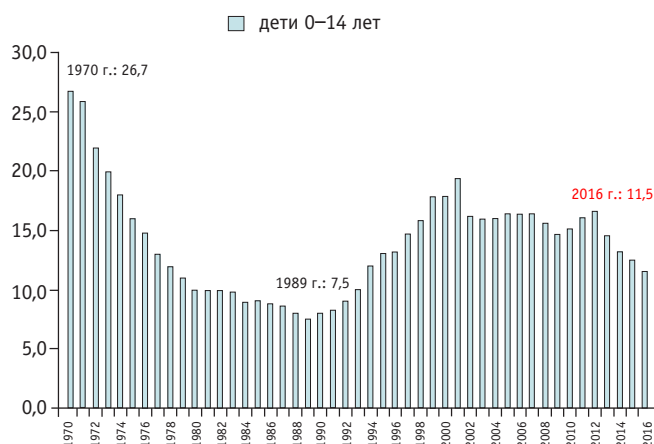
Статистическая обработка выполнена с использованием среднего арифметического значения и его стандартного отклонения, t-критериев Стьюдента для двух зависимых и двух независимых групп (для количественных данных); частоты (%), теста МакНемара для двух зависимых групп, критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона для двух независимых групп (для качественных данных). Нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ российских эпидемиологических показателей по туберкулезу показал рост регистрируемой заболеваемости у детей с 1992 по 2001 г. более чем в 2 раза (с 9,4 до 19,1 на 100 000 детского населения). В последующие годы этот показатель незначительно снизился и оставался в пределах 95%-го доверительного интервала на уровне 16,2–16,4 на 100 000 детей 0–14 лет, а к 2013 и 2014 гг. при волнообразном колебании достиг 14,3 и 13,2 соответственно (рис. 1) [4].

Современная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в нашей стране в целом и среди детей в частности характеризуется положительными тенденциями. Так, к настоящему времени отмечена четкая тенденция к уменьшению числа детей, заболевших туберкулезом: показатель заболеваемости в 2016 г. составил 11,5 на 100 000 детского населения (см. рис. 1). В структуре заболевших преобладают дети 6–8 лет, что связано, как правило, с более тщательным

Рис. 1. Заболеваемость детей туберкулезом в России (на 100 000 детского населения; источник: форма федерального статистического наблюдения № 33 «Сведения о больных туберкулезом»)



Клевно Надежда Ивановна — д. м. н., ведущий научный сотрудник отдела туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России. 127994, г. Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2. E-mail: n.i.klevno@mail.ru  
 Кудлай Дмитрий Анатольевич — д. м. н., профессор кафедры экономики и маркетинга в здравоохранении ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России. 123098, г. Москва, ул. Гамалеи, д. 15, корп. 1. E-mail: d62@lenta.ru  
 Леви Диана Тимофеевна — д. м. н., профессор, главный эксперт Центра экспертизы и контроля медицинских иммунобиологических препаратов ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России. 127051, г. Москва, бул. Петровский, д. 8, стр. 2. E-mail: Levi@regmed.ru  
 (Окончание. Начало см. на с. 9.)

профилактическим обследованием перед поступлением в школу, а также с отбором детей, подлежащих ревакцинации БЦЖ. По официальным статистическим данным (ФСН № 33), в 2016 г. показатель заболеваемости детей в возрасте 0–4 лет составил 10,7; 5–6 лет — 14,2; 7–14 лет — 10,7.

Особенностью течения туберкулеза у детей является способность организма к самоизлечению с последующим формированием петрификатов в лимфатических узлах и легочной ткани при недостаточно качественных профилактических осмотрах детского населения. В целом по стране ежегодно регистрируется около 3000 детей 0–14 лет с остаточными посттуберкулезными изменениями, выявляемыми при рентгенологическом обследовании по поводу положительной реакции на туберкулиновую пробу Манту (с 2 ТЕ) или на ДИАСКИНТЕСТ [5]. Общеизвестно, что самоизлечение от туберкулеза с формированием кальцинатов и рубцовых изменений в очаге поражения часто является неполноценным. У детей сохраняются признаки туберкулезной интоксикации, которые могут быть одной из причин развития хронически текущего первичного или вторичного туберкулеза в подростковом периоде и в молодом возрасте. В будущем возможна реактивация процесса (особенно у подростков и лиц молодого возраста), требующая хирургического лечения путем удаления больших остаточных посттуберкулезных изменений.

У подростков 15–17 лет преобладают вторичные формы туберкулеза с характерными рентгенологическими изменениями, нередко подтверждаемые бактериовыделением. Большая часть подростков проходит профилактические осмотры в связи с обучением в организованных коллективах и необходимостью определения пригодности к военной службе, поэтому заболеваемость туберкулезом у них регистрируется более достоверно, чем у детей 0–14 лет. Значение туберкулинодиагностики в этой возрастной группе невелико: большинство подростков уже встретилось с туберкулезной инфекцией и имеет положительную чувствительность к туберкулину. Основным методом выявления туберкулеза в данном возрасте является флюорографическое обследование. Так, в 2016 г., согласно официальным статистическим данным (ФСН № 33), при профилактических осмотрах обнаружили 747 подростков с туберкулезом, из них у 456 человек заболевание было выявлено методом флюорографии.

Клинические формы туберкулеза у детей характеризуются преобладанием поражения внутригрудных лимфатических узлов без вовлечения в процесс легочной ткани. При небольшом числе детей с бактериовыделением у этих больных обращает на себя внимание значительная доля лиц, выделяющих микобактерии с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), — 22,5% [6].

По данным ФСН № 33, заболеваемость детей, находящихся в контакте с бактериовыделителями, в последние годы превысила заболеваемость в данной возрастной группе в целом по России в 30 раз. На этом фоне в 2016 г. число случаев заболевания детей из туберкулезных очагов достигло 443,7 —  $\frac{1}{10}$  от всех заболевших детей, непредотвращенные случаи заболевания туберкулезом составили 9,9%. Высокая заболеваемость детей и подростков из туберкулезных очагов, частое выделение ими МБТ с МЛУ требуют пересмотра подходов к организации профилактических мероприятий у этих групп лиц.

Таким образом, хотя в нашей стране наблюдаются положительные тенденции в эпидемиологической ситуации по туберкулезу в целом и среди детского населения в частности и количество случаев выявления туберкулеза у детей

ежегодно уменьшается, возникают новые проблемы, которые подтверждают необходимость переосмысления вопросов профилактики и раннего обнаружения туберкулеза в детском возрасте.

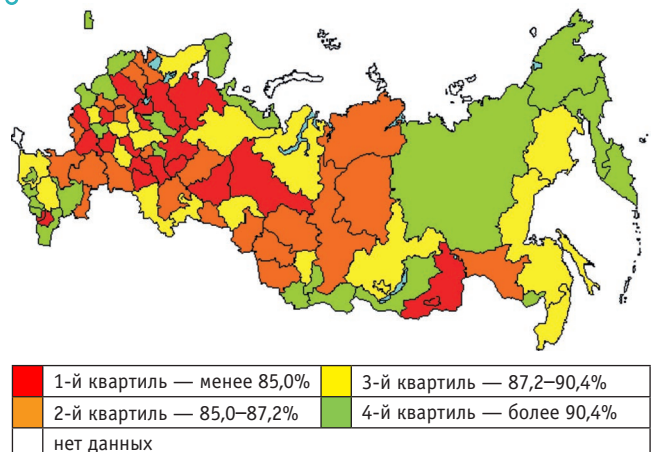
Основными методами специфической профилактики туберкулеза у детей являются вакцинация БЦЖ детей раннего возраста и проведение превентивного лечения лиц с латентной туберкулезной инфекцией. Эффективность вакцинации БЦЖ в последние десятилетия неоднократно подвергалась сомнению. По данным исследователей, в зависимости от технологии изготовления препарата и использованного в производстве субштамма БЦЖ, дозы вакцины, эпидемиологической ситуации по туберкулезу, возраста прививаемых и других факторов она колебалась от 0% до 90% [7, 8]. ВОЗ на основании наблюдений различных исследователей было установлено, что прививка БЦЖ не защищает взрослых от туберкулеза легких, однако вакцинация в наиболее ранний период после рождения позволяет предотвратить тяжелые генерализованные формы заболевания у детей и смерть малышей от туберкулеза. В настоящее время, по данным ФСН № 33, исследователи оценивают эффективность вакцинации БЦЖ на уровне 80%.

Охват иммунизацией БЦЖ новорожденных детей в Российской Федерации имеет тенденцию к снижению. Так, в 2009 г. в родильных домах были вакцинированы 95,7% новорожденных, а в 2014 г. — только 85,5%. В ряде регионов этот показатель не превышает 85% (рис. 2). Отказ от вакцинации связан, в частности, с некомпетентными публикациями в прессе о вредном воздействии любых вакцин на организм ребенка.

В экономически развитых странах новорожденных вакцинируют против туберкулеза только в том случае, если они относятся к группам риска, так как заболеваемость туберкулезом не превышает нескольких единиц на 100 000 населения и риск заражения невелик.

В нашей стране первой ревакцинации БЦЖ подлежат не более 10–15% детей в возрасте 6–7 лет. Крайне низкий охват ревакцинацией БЦЖ обусловлен высоким процентом туберкулиноположительных детей, не позволяющим

Рис. 2. Охват вакцинацией против туберкулеза детей в регионах РФ (источник: данные Республиканского центра по осложнениям противотуберкулезной вакцинации Минздрава России при НИИ фтизиопульмонологии Первого Московского государственного медицинского университета им. И. М. Сеченова, 2015 г.)



широко проводить специфическую вакцинопрофилактику. Вторая ревакцинация, которой подлежали не более 3% детей в возрасте 14 лет, была отменена в 2014 г. [9]. В связи с этим вакцинопрофилактика остается актуальной только для детей раннего возраста, которые еще не встретились с туберкулезной инфекцией.

Вакцина БЦЖ — живая вакцина, ее защитный эффект определяется остаточной вирулентностью субштамма, т. е. способностью БЦЖ размножаться внутриклеточно. Это же свойство вакцины приводит к реакции регионарных лимфатических узлов, в результате которой происходит их увеличение. Значительное увеличение лимфатического узла (до 1 см и более) является поствакцинальным осложнением — лимфаденитом. Частоту лимфаденитов в результате вакцинации принято считать маркером реактогенности вакцины.

Известно, что сильные вакцины (вакцины из субштаммов БЦЖ с выраженной остаточной вирулентностью) дают больший защитный эффект, но и чаще приводят к развитию лимфаденитов [7]. Значительное количество регистрируемых в стране поствакцинальных лимфаденитов и других осложнений, в том числе таких серьезных, как оститы, послужило основанием для проведения специального исследования. В результате этой работы была выявлена прямо пропорциональная зависимость между числом жизнеспособных клеток в прививочной дозе и количеством поствакцинальных осложнений. Было установлено, что серии вакцин БЦЖ и БЦЖ-М, показатели жизнеспособности которых находятся в пределах от среднего до верхнего допустимого лимита, вызывают в 2–4 раза больше осложнений, чем серии с умеренным или низким содержанием живых клеток БЦЖ в прививочной дозе.

Полученные данные позволили сделать вывод о необходимости значительного снижения верхней границы допустимого количества жизнеспособных клеток в противотуберкулезных вакцинах. На основании внесения изменений в спецификации фармакопейных статей на препараты с 2012 г. предприятия-изготовители приступили к выпуску вакцин с уменьшенным на  $\frac{1}{3}$  количеством жизнеспособных клеток БЦЖ. В прививочной дозе вакцины БЦЖ таковых в настоящее время содержится от 500 тысяч до 1,0 млн вместо 500 тысяч — 1,5 млн. Прививочная доза вакцины БЦЖ-М претерпела еще более значительные изменения: в ней стало 375–575 тысяч жизнеспособных клеток БЦЖ вместо 500–750 тысяч (табл. 1).

Хотя эти изменения не выходили за пределы официально принятых норм, предварительно были проведены

масштабные экспериментальные исследования на морских свинках. Испытания показали, что использование «новодозных» вакцин у этих чувствительных к туберкулезу животных не снижает защитный эффект вакцинации при последующем заражении вирулентными штаммами МБТ.

Результаты внедрения скорректированных показателей жизнеспособности противотуберкулезных вакцин были оценены нами путем сравнения данных о количестве осложнений, зарегистрированных до (2006–2011 гг.) и после изменения их специфической активности (2014–2016 гг.). Данные «Фармаконадзора» АИС Росздравнадзора РФ за 2012–2013 гг., свидетельствовавшие об уменьшении числа поствакцинальных осложнений, не были взяты в разработку, так как в тот период использовались оба варианта противотуберкулезных вакцин.

На рисунке 3 представлена установленная нами динамика среднегодового количества донесений в «Фармаконадзор» об осложнениях применения вакцин БЦЖ и БЦЖ-М (суммарно по обоим предприятиям — производителям препаратов: НПО «Микроген», г. Ставрополь, и филиалу «Медгамал», г. Москва). Оценка показала, что при снижении содержания жизнеспособных клеток БЦЖ в прививочной дозе произошло значительное уменьшение общего количества осложнений. Наибольшее влияние было оказано на число

Рис. 3. Среднегодовое количество осложнений при введении противотуберкулезных вакцин до (2006–2011 гг.) и после изменения их специфической активности (2014–2016 гг.) (по данным «Фармаконадзора» АИС Росздравнадзора).

Примечание. Суммарные данные по НПО «Микроген» (г. Ставрополь) и филиалу «Медгамал» (г. Москва)

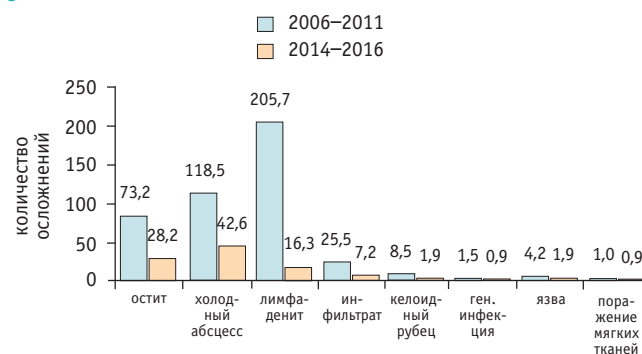


Таблица 1

Характеристики вакцин БЦЖ и БЦЖ-М до и после изменения показателя специфической активности, произведенного 01.01.2012

Характеристики	Вакцины	
	БЦЖ	БЦЖ-М
<b>Содержимое одной ампулы препарата</b>		
Количество микобактерий БЦЖ, мг	0,5	0,5
Количество доз	10	20
Общее количество микобактерий в дозе, мг	0,05	0,025
<b>В одной дозе препарата до 01.01.2012 содержалось</b>		
Количество живых БЦЖ	от 500 тыс. до 1,5 млн	от 500 тыс. до 750 тыс.
<b>В одной дозе препарата с 01.01.2012 содержится</b>		
Количество живых БЦЖ	от 500 тыс. до 1 млн	от 375 тыс. до 575 тыс.

поствакцинальных лимфаденитов: в среднегодовом исчислении оно сократилось в 12,6 раза (с 205,7 до 16,3). Как отмечено выше, частота этого осложнения является маркером реактогенности вакцины, показателем остаточной вирулентности штамма.

С 95%-й вероятностью количество инфильтратов снизилось в 3,5 раза, келоидных рубцов — в 4,5, а оститов и холодных абсцессов — в 2,6 и 2,8 раза соответственно.

Основным методом выявления туберкулеза у детей в настоящее время является массовая аллергодиагностика — внутрикожные пробы с аллергеном туберкулезным очищенным в стандартном разведении 2 ТЕ и с аллергеном рекомбинантным туберкулезным в стандартном разведении 0,2 мкг/0,1 мл (ДИАСКИНТЕСТ).

ДИАСКИНТЕСТ является высокоспецифичным препаратом, содержащим два связанных между собой антигена (ESAT6-CFP10). Эти антигены входят в состав только вирулентных микобактерий туберкулезного комплекса и отсутствуют у *Mycobacterium bovis* BCG. При проведении пробы Манту у детей до 7 лет положительная реакция на туберкулин может быть следствием как вакцинации БЦЖ, так и инфицирования туберкулезом. Для дифференциальной диагностики в таких случаях дополнительно проводится внутрикожная проба с препаратом ДИАСКИНТЕСТ, которую принято называть диаскинтестом. При отборе детей на ревакцинацию БЦЖ положительная реакция на туберкулиновую пробу является основанием для отвода от прививки.

Расширенные клинические исследования показали, что метод диагностики с помощью постановки внутрикожной пробы с высокоспецифичным препаратом ДИАСКИНТЕСТ

является перспективным для проведения скрининговых обследований на туберкулез [10–12]. Диаскинтест, как и проба Манту, прост в исполнении и не требует дополнительных затрат на дорогостоящее лабораторное оборудование, подобно тестам *in vitro* — IGRA (англ. interferon-gamma release assays).

Согласно приказу 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 в 2011 г. во всех регионах страны ДИАСКИНТЕСТ стал использоваться при диагностике туберкулеза в условиях противотуберкулезной службы [13].

С целью изучения результатов внедрения пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным нами с 2010 по 2012 г. проведено широкомасштабное ретроспективное наблюдение в 65 регионах РФ (n = 2 268 194) (табл. 2). Возраст пациентов составлял от 0 до 17 лет. Больных активным туберкулезом (I группа диспансерного учета — ГДУ) было 7631 человек, пациентов с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (IIIА ГДУ) — 2573, с измененной чувствительностью к туберкулину (VI ГДУ) — 595 129 человек (табл. 3).

Изучены результаты постановки пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ и частота выявления туберкулеза при использовании этого метода. Анализ применения препарата ДИАСКИНТЕСТ у детей, состоящих в I, IIIА и VI ГДУ (n = 465 102), показал, что у больных с активными формами туберкулеза (I ГДУ) частота положительных реакций составляет более 90%, у пациентов с впервые

Таблица 2

Результаты обследования детей и подростков при помощи пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ в 65 регионах РФ (2010–2012 гг.)

Результаты	Годы						Всего	
	2010		2011		2012			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Количество обследованных	449 353	100,0	868 606	100,0	950 235	100,0	2 268 194	100,0
Лица с положительными реакциями	48 735	10,8	122 758	14,1	129 012	13,6	300 505	13,2
Больные	1033	0,2	1598	0,2	2109	0,2	4740	0,2

Таблица 3

Результаты пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ в группах диспансерного учета (ГДУ)

ГДУ	Результаты	Годы					
		2010		2011		2012	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	Состоят в ГДУ	1983	100,0	2766	100,0	2882	100,0
	Обследованы	1460	73,6	2444	88,4	2754	95,6
	из них имеют положительные реакции	1344	92,1	2201	90,1	2555	92,8
IIIА	Состоят в ГДУ	399	100,0	912	100,0	1262	100,0
	Обследованы	339	85,0	885	97,0	1241	98,3
	из них имеют положительные реакции	201	59,3	549	62,0	834	67,2
VI	Состоят в ГДУ	169 031	100,0	214 219	100,0	211 879	100,0
	Обследованы	87 375	51,7	180 100	84,1	188 504	89,0
	из них имеют положительные реакции	24 282	27,8	48 253	26,8	54 742	29,0

выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (IIIA ГДУ) — около  $\frac{2}{3}$  случаев. У детей с измененной чувствительностью к туберкулину (VI ГДУ) положительные реакции на ДИАСКИНТЕСТ были обнаружены в каждом третьем-четвертом случае.

С 2010 г. проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в ряде территорий РФ используется в качестве скрининга на туберкулезную инфекцию детей, состоящих в группах риска на участке педиатра (больные сахарным диабетом, хроническими неспецифическими заболеваниями органов дыхания, мочевыводящей системы и др.). Пациенты групп риска на участке педиатра обследованы в 26 регионах РФ, общее число обследованных составило 154 418 человек. Частота положительных реакций на ДИАСКИНТЕСТ находилась в пределах от 3,7% до 6,0%, случаев выявления больных туберкулезом — от 0,4‰ до 0,5‰.

Отмечено, что ДИАСКИНТЕСТ также позволяет объективно и с высокой точностью выявлять лиц с наиболее высоким риском заболевания туберкулезом. Этот факт подтверждается официальными статистическими показателями. Использование в 26 регионах внутрикожной пробы диаскинтест для обследования всего детского населения (за исключением детей, состоящих на учете у фтизиатра) привело к выделению новых групп риска заболевания туберкулезом. Подлежавшие наблюдению по результатам скрининга с препаратом ДИАСКИНТЕСТ были инфицированы МБТ более 6 лет назад в 44% случаев, от 4 до 6 лет назад — в 26%, от года до 3 лет назад — в 22% случаев. Эти лица имели монотонные пробы Манту и не подлежали наблюдению у фтизиатра по результатам традиционной туберкулинодиагностики.

Полученные результаты явились основанием для дальнейшего внедрения препарата ДИАСКИНТЕСТ в России для скринингового обследования на туберкулез. Согласно приказу Минздрава России от 29.12.2014 № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания», обследованию с помощью пробы Манту с 2 ТЕ туберкулина (аллерген туберкулезный очищенный в стандартном разведении) подлежат все дети в возрасте до 7 лет (до первой ревакцинации БЦЖ), поскольку проба Манту позволяет судить о состоянии поствакцинного иммунитета и проводить отбор детей с отрицательной реакцией на ревакцинацию. Даны рекомендации о дополнительном проведении внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДИАСКИНТЕСТ) с целью дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии. С 7-летнего возраста скрининг на туберкулезную инфекцию у детей и подростков проводится с помощью диаскинтеста [9].

Таким образом, заболеваемость туберкулезом у детей и подростков в России остается на высоком уровне. У детей, находящихся в контакте с бактериовыделителями, она превышает заболеваемость в группе детей в целом в 30 раз. Для специфической профилактики туберкулеза у новорожденных используются живые вакцины БЦЖ и БЦЖ-М. С 2012 г. регламентирован выпуск серий вакцин БЦЖ и БЦЖ-М с уменьшенным на  $\frac{1}{3}$  количеством жизнеспособных клеток БЦЖ, что позволило существенно сократить число поствакцинальных осложнений.

Значение туберкулиновой пробы Манту как диагностического теста у детей старшего возраста и подростков невелико. Для скрининговых исследований у детей старше 7 лет и подростков используется препарат ДИАСКИНТЕСТ, состоящий из двух специфических для МБТ антигенов. Обоснован-

ность внедрения препарата подтверждена результатами постмаркетингового широкомасштабного ретроспективного наблюдения в 65 регионах РФ с 2010 по 2012 г. ( $n = 2\ 268\ 194$ ). По результатам исследования выделены новые группы высокого риска, требующие углубленного обследования и проведения профилактических и лечебных мероприятий.

### Выводы

1. Показатели заболеваемости детей туберкулезом во втором десятилетии XXI века в России уменьшились и имеют стойкую тенденцию к дальнейшему снижению. Заболеваемость детей из очагов туберкулезной инфекции сохраняется на высоком уровне.

2. Усовершенствованные вакцины БЦЖ и БЦЖ-М со сниженным содержанием живых БЦЖ в прививочной дозе вызывают в 12,6 раза меньше лимфаденитов.

3. Количество случаев поствакцинальных оститов, холодных абсцессов, инфильтратов при уменьшении содержания жизнеспособных клеток в противотуберкулезных вакцинах сократилось только в 2,6–3,5 раза, что подтвердило их зависимость в большей мере от техники введения препарата и состояния организма ребенка.

4. Широкое внедрение внутрикожной пробы с препаратом аллергена туберкулезного рекомбинантного (ДИАСКИНТЕСТ) для скрининга позволяет своевременно выявлять инфицированных МБТ детей, нуждающихся в превентивном лечении.

5. Использование препарата ДИАСКИНТЕСТ для обследования всего детского населения старше 7 лет привело к увеличению количества детей с впервые выявленными посттуберкулезными изменениями, что указывает на низкое качество диагностической работы при использовании пробы Манту в целях первичной диагностики туберкулеза. Переход на скрининг с препаратом ДИАСКИНТЕСТ позволяет уже на этапе общей лечебной сети целенаправленно выделить группы наиболее высокого риска заболевания туберкулезом.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу характеризуется благоприятными тенденциями. Отмечается снижение показателей заболеваемости туберкулезом во всех возрастных группах населения, в том числе среди детей. В детском возрасте туберкулез характеризуется преобладанием поражения внутригрудных лимфатических узлов, в единичных случаях встречаются милиарный туберкулез и поражение центральной нервной системы. Однако на фоне благоприятных тенденций сохраняется высокая доля детей, впервые выявляемых с остаточными посттуберкулезными изменениями (группа диспансерного учета IIIA), что свидетельствует об актуальности вопросов профилактики и раннего обнаружения заболевания. Для сохранения положительных тенденций необходимо дальнейшее повышение эффективности противотуберкулезных мероприятий, прежде всего работы по профилактике и раннему выявлению туберкулеза у детей и подростков.

Первые результаты применения новых организационных подходов к противотуберкулезной работе среди детско-подросткового населения показывают их эффективность.

Усовершенствованные вакцины БЦЖ и БЦЖ-М со сниженным содержанием живых БЦЖ в прививочной дозе вызвали в 12,6 раза меньше лимфаденитов на фоне сохранения благоприятной тенденции в эпидемиологической

ситуации по туберкулезу у детей. Скрининг детского и подросткового населения при помощи пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ позволяет наиболее точно сформировать VI группу диспансерного учета в современных условиях, исключая необходимость проведения дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии. Обследование детей при помощи этого метода дает возможность определить показания к проведению дальнейшего

диагностического поиска. При подозрении на туберкулез и наличии отрицательных результатов пробы с препаратом ДИАСКИНТЕСТ необходимо провести тщательное углубленное обследование ребенка. В алгоритме дифференциальной диагностики должны учитываться факторы, способствующие снижению клеточного звена иммунитета: наличие ВИЧ-инфекции, лечение сопутствующей патологии цитостатическими и иммуносупрессивными препаратами.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Global tuberculosis report 2016. URL: [www.who.int/tb/publications/global\\_report/en/](http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/) (дата обращения — 01.09.2017).
2. Аксенова В. А. Туберкулез у детей в России. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2014; 5: 6–14. [Aksenova V.A. Tuberkulez u detei v Rossii. Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolovaniya. 2014; 5: 6–14. (in Russian)]
3. Богородская Е. М., Белиловский Е. М., Пучков К. Г., Сенчихина О. Ю., Шамуратова Л. Ф. Заболеваемость туберкулезом детей раннего возраста в городе Москве и факторы, влияющие на нее. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2014; 5: 16–23. [Bogorodskaya E.M., Belilovskii E.M., Puchkov K.G., Senchikhina O.Yu., Shaturatova L.F. Zabolevaemost' tuberkulezom detei rannego vozrasta v gorode Moskve i faktory, vliyayushchie na nee. Tuberkulez i sotsial'no-znachimye zabolovaniya. 2014; 5: 16–23. (in Russian)]
4. Туберкулез в Российской Федерации, 2012/2013/2014 гг.: Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М.; 2015. 311 с. [Tuberkulez v Rossiiskoi Federatsii, 2012/2013/2014 gg.: Analiticheskii obzor statisticheskikh pokazatelei, ispol'zuemykh v Rossiiskoi Federatsii i v mire. M.; 2015. 311 s. (in Russian)]
5. Бармина Н. А., Барышникова Л. А., Шурыгин А. А., Рейхардт В. В. Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста. Туберкулез и болезни легких. 2015; 5: 40–3. [Barmina N.A., Baryshnikova L.A., Shurygin A.A., Reikhardt V.V. Skriningovoe obsledovanie detei i podrostkov III, IV i V grupp zdorov'ya s primeneniem novogo diagnosticheskogo testa. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2015; 5: 40–3. (in Russian)]
6. Аксенова В. А., Севостьянова Т. А. Туберкулез у детей и подростков в России. Лечащий врач. 2013; 1: 35–9. [Aksenova V.A., Sevostyanova T.A. Tuberkulez u detei i podrostkov v Rossii. Lechashchii vrach. 2013; 1: 35–9. (in Russian)]
7. Аксенова В. А., Леви Д. Т. Туберкулезные вакцины. В кн.: Зверев В. В., ред. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. Гл. 18: 371–412. [Aksenova V.A., Levi D.T. Tuberkuleznye vaksiny. V kn.: Zverev V.V., red. Vaksiny i vaksinatziya. Natsional'noe rukovodstvo. M.: GEOTAR-Media; 2011. Gl. 18: 371–412. (in Russian)]
8. Baily G.V.J. Tuberculosis prevention Trial, Madras. Indian J. Med. Res. 1980; 72 (Suppl.): S1–74.
9. Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания: Приказ Минздрав России от 29.12.2014 № 951. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (дата обращения — 01.09.2017). [Ob utverzhdenii metodicheskikh rekomendatsii po sovershenstvovaniyu diagnostiki i lecheniya tuberkuleza organov dykhaniya: Prikaz Minzdrav Rossii ot 29.12.2014 № 951. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/70749840/> (data obrashcheniya — 01.09.2017). (in Russian)]
10. Слогоцкая Л. В., Богородская Е. М., Леви Д. Т., Сельцовский П. П. 10 лет кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ДИАСКИНТЕСТ®) и 110 лет туберкулиновой пробе Манту — сравнение эффективности. БИО-препараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2017; 17 (2): 67–74. [Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Levi D.T., Sel'tsovskii P.P. 10 let kozhnoi probe s allergenom tuberkuleznym rekombinantnym (DIASKINTEST®) i 110 let tuberkulinovoi probe Mantu — sravnenie effektivnosti. BIO-preparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie. 2017; 17(2): 67–74. (in Russian)]
11. Diel R., Goletti D., Ferrara G., Bothamley G., Cirillo D., Kampmann B. et al. Interferon-γ release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur. Respir. J. 2011; 37(1): 88–99. DOI: 10.1183/09031936.00115110.
12. Diel R., Nienhaus A., Lodenkemper R. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germane. Chest. 2007; 131(5): 1424–34.
13. О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109: Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 № 855. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4089228/> (дата обращения — 01.09.2017). [O vnesenii izmeneniya v prilozhenie № 4 k prikazu Minzdrava Rossii ot 21 marta 2003 g. № 109: Prikaz Minzdravsotsrazvitiya Rossii ot 29.10.2009 № 855. URL: <http://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/4089228/> (data obrashcheniya — 01.09.2017). (in Russian)] ■

### Библиографическая ссылка:

Аксёнова В. А., Леви Д. Т., Александрова Н. В., Кудлай Д. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики // Доктор.Ру. 2017. № 15 (144). С. 9–15.

### Citation format for this article:

Aksenova V. A., Levi D. T., Aleksandrova N. V., Kudlay D. A., Baryshnikova L. A., Klevno N. I. Pediatric TB: Modern Methods for Prevention and Early Diagnostics. Doctor.Ru. 2017; 15(144): 9–15.