

Туберкулез у детей и подростков

Аксенова В.А.,¹ Леви Д.Т.²

¹НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М.Сеченова, Москва

²ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Москва

Tuberculosis in children and adolescents

Aksenova V.A.,¹ Levi D.T.²

¹Scientific Research Institute of Phthisiopulmonology of Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov, Moscow

²Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Проведенный анализ показал, что эпидемическая ситуация по туберкулезу в Российской Федерации остается напряженной, несмотря на положительные сдвиги за последние 5–6 лет. Туберкулез у детей и подростков представляет серьезную проблему. Несмотря на снижение показателя заболеваемости туберкулезом детей (0–14 лет), он остается в 2 раза выше, чем в 1999 г. Заболеваемость туберкулезом подростков (дети 15–17 лет) не имеет тенденции к снижению. С 1999 г. этот показатель возрос более чем в 2 раза. Показатель первичного инфицирования детей продолжает расти. Из каждых 100 впервые инфицированных туберкулезом детей у одного развивается активный туберкулез. Заболеваемость туберкулезом подростков и детей в небациллярных очагах в 7 раз, а в бациллярных очагах в 30 раз выше, чем общие показатели заболеваемости туберкулезом этой группы населения. Особенно высокий уровень заболеваемости наблюдается в социально неблагополучных семьях, где он в 1,5–2 раза выше. Вакцинация против туберкулеза остается основным методом специфической профилактики туберкулеза у детей. Одна из проблем иммунизации вакциной БЦЖ – риск возникновения осложнений после вакцинации. Методы профилактики и своевременного выявления туберкулеза, особенно в группах риска не позволяют полноценно оказывать противотуберкулезную помощь, защитить детей и подростков от заболевания туберкулезом, что требует пересмотра существующих организационных мероприятий по данной проблеме, включая широкое внедрение постановки диаскин-теста.

Ключевые слова: туберкулез, вакцинация БЦЖ, осложнения, эффективность.

Библиографическое описание: Аксенова В.А., Леви Д.Т. Туберкулез у детей и подростков // Биопрепараты. – 2012. – № 1. – С. 22–27.

The performed analysis revealed that the epidemiological situation of tuberculosis in the Russian Federation remains tense, despite some positive changes during the last 5–6 years. Tuberculosis in children and adolescents is a serious problem. Despite the decreasing morbidity of tuberculosis in children (0–14 years), it is still 2 times higher than in 1999. Tuberculosis morbidity in adolescents (children of 15–17 years) does not tend to decrease. Since 1999 the above-mentioned indicator has increased more than two-fold. The indicator of primary infection in children is still increasing. Out of every 100 children newly infected with tuberculosis, one develops active form of the disease. The incidence of tuberculosis in children and adolescents in non-bacillary nidus is 7 times higher and in bacillary nidus is 30 times higher than the overall incidence of tuberculosis in the mentioned population group. The morbidity rate is especially high in dysfunctional families (1.5–2 times higher). Vaccination against tuberculosis is the major method of specific prevention of tuberculosis in children. Post-vaccination complications risk is one of the problems of vaccination with BCG vaccine. Current methods of prevention and early detection of tuberculosis, especially in high-risk groups, do not guarantee the provision of full anti-tuberculosis care and protection of children and adolescents from this disease. This situation requires a review of existing measures of dealing with the problem, including the widespread introduction of Diaskin test.

Key words: tuberculosis, BCG vaccination, complications, efficacy.

Bibliographic description: Aksenova, V.A., Levi D.T. Tuberculosis in children and adolescents// Biopreparats (Biopharmaceuticals). –2012. –№ 1. –P. 22–27.

Для корреспонденции:

Леви Д.Т. – главный эксперт Управления экспертизы противобактериальных МИБП

ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.

Адрес: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России

119002, Москва, пер. Сивцев Вражек, 41,

e-mail: Levi@regmed.ru

Статья поступила 06.09.12 г., принята к печати 01.11.12 г.

Заболеваемость детей туберкулезом считается важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в регионе. Это связано с тем, что туберкулез у детей возникает чаще всего непосредственно после контакта с источником инфекции. В международной практике здравоохранения, не связанной с проблемой туберкулеза, принято включать в группу «дети» лиц от новорожденных до 17 лет 11 месяцев 29 дней. В отношении эпидемиологии туберкулеза приняты другие подходы. Для детей разных возрастов существенно отличаются как клинические проявления заболевания, так и возможности диагностики туберкулеза. Учитывая естественные биологические процессы роста и гормональной перестройки организма, а также резкое расширение сферы общения и социальной активности, в эпидемиологии туберкулеза целесообразно выделение группы подростков – детей в возрасте 15–17 лет. При заболевании в этом возрасте наблюдается принципиально другая локализация процесса. Если среди заболевших детей 0–14 лет туберкулез легких встре-

чается только в 18–20%, то у детей 15–17 лет (подростков) – уже почти в 85% случаев. Поэтому помимо суммарных данных по детям от 0 до 17 лет, приводится отдельная информация по туберкулезу среди детей от 0 до 14 лет и от 15 до 17 лет (для подростков).

В целом по Российской Федерации в период с 1992 по 2001 год показатель регистрируемой заболеваемости туберкулезом детей 0–14 лет вырос более чем вдвое (с 9,4 до 19,1 на 100 тыс. детского населения, рис. 1). В 1999–2001 гг. отмечен резкий рост заболеваемости детей, за которым последовало падение в 2002 году. Это связано с внедрением в эти годы для обследования детей компьютерной томографии, которое привело к гипердиагностике туберкулеза. Показатель заболеваемости в последующие пять лет изменялся незначительно в пределах 95% доверительного интервала (16,2–16,4 на 100 тыс.), а к 2009 г. снизился до 14,6 на 100 тыс.

Количество детей (0–14 лет) в структуре показателя заболеваемости всего населения (форма № 8) снизилось с 3,8% (1999 г.) до 2,7% (2009 г.). Снижение заболе-

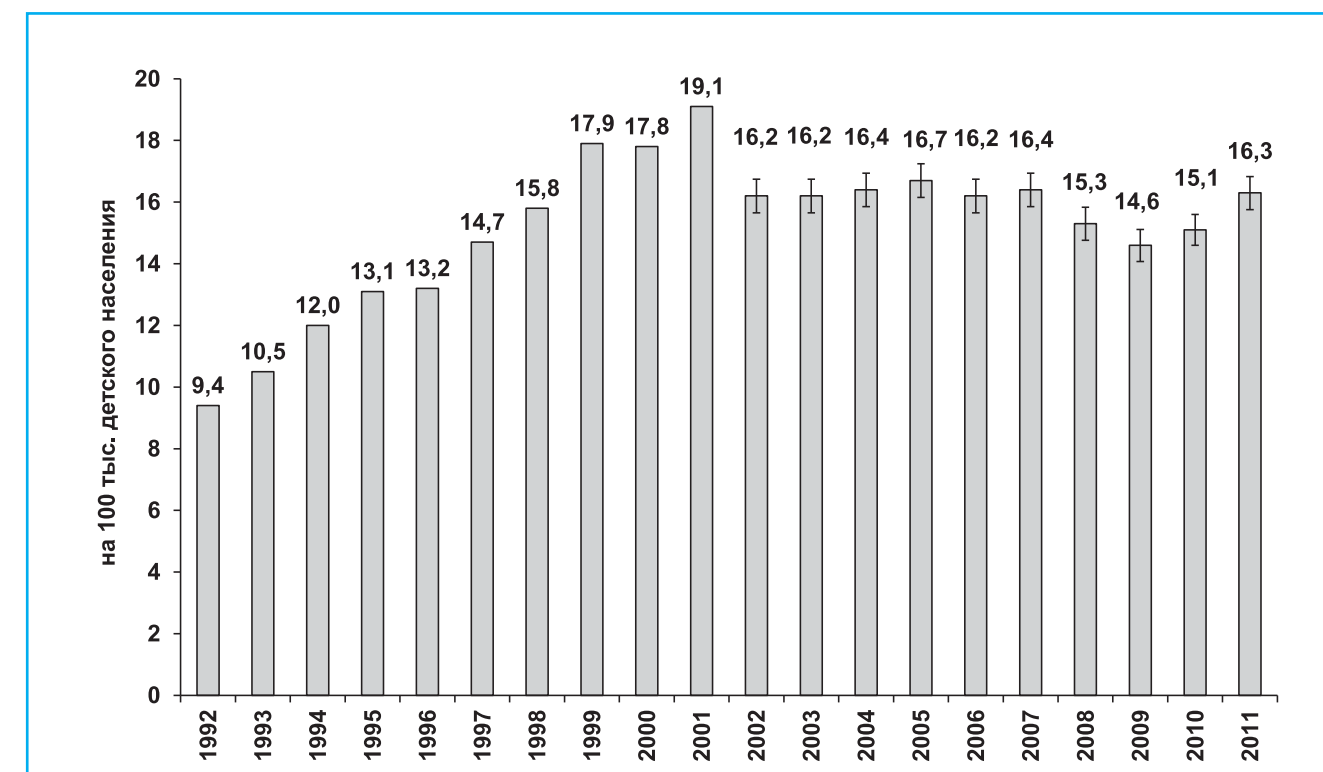


Рис. 1. Регистрируемая заболеваемость детей 0–14 лет, 1992–2011 гг. Российская Федерация (источники: форма № 8, население: формы № 1 и 4). Линиями разброса для 2002–2011 гг. указаны 95% доверительные интервалы.

ваемости коснулось почти всех возрастных групп детей. За последние 5–6 лет практически неизменным остается значение показателя заболеваемости туберкулезом детей до года и 5–6 лет, при этом у последних отмечаются наиболее высокие значения этого показателя.

На рисунке 2 представлены результаты регистрации заболеваемости детей туберкулезом по Федеральным округам. На востоке страны, в Сибирском и Дальневосточном Федеральных округах значение данного показателя почти вдвое выше, чем на Урале, в центральных, южных и западных субъектах Российской Федерации. Эти сведения еще раз подтверждают факт существенно более тревожной эпидемиологической ситуации по туберкулезу на востоке России, чем в других ее регионах, что может определяться также «организационно-методическими особенностями системы профилактических и лечебно-диагностических мероприятий», проводимых среди детско-подросткового населения.

Заболеваемость подростков в возрасте 15–17 лет регистрируется более достоверно, чем детей в возрастной группе 0–14 лет, поскольку у них преобладают выраженные формы туберкулеза, сопровождающиеся значительными рентгенологическими изменениями и нередко бактериовыделением. Показатель заболеваемости этой группы населения можно использовать для контроля полноты выявления туберкулеза среди взрослого населения территории, так как подростки систематически проходят профилактические осмотры в связи с обучением в организованном коллективе и с необходимостью обследования на предмет пригод-

ности к военной службе, туберкулез у них выявляется не только по обращаемости.

У подростков, в отличие от детей 0–14 лет, рост заболеваемости наблюдался до 2005 г. В период с 2002 по 2005 г. показатель заболеваемости подростков увеличился с 32,7 до 40,5 на 100 тыс. С 2006 г. этот показатель стабилизировался на уровне 37–38 на 100 тыс. подростков, незначительно меняясь в пределах 95% доверительных интервалов в последующие годы.

В группах риска по заболеванию туберкулезом в противотуберкулезных учреждениях страны к концу 2009 г. наблюдалось 678908 детей и подростков (2,6% населения данного возраста). Из них заболело туберкулезом 1125 детей и подростков или 163,7 на 100 тыс. Величина этого показателя в 8,6 раз превышает показатель заболеваемости туберкулезом среди всех детей от 0–17 лет.

Особенно высок показатель заболеваемости среди лиц, имеющих контакт с бактериовыделителями – более 600 на 100 тыс. (691 и 731,4 в 2002 и 2006 гг. соответственно). В последующие годы этот показатель постепенно уменьшился, достигнув в 2009 г. значения 605,7, что в 4,6 раз выше, чем аналогичный показатель для детей, контактирующих с пациентами, не выделяющими микобактерии туберкулеза (132,1 на 100 тыс. среднегодовой численности контактов, 2009 г.).

Первичное инфицирование детей микобактериями туберкулеза отражается в численности VIA группы диспансерного учета. В целом таких детей ежегодно выявляется чуть более 1% от населения от 0 до 17 лет (1,1% в 2009 г.). Как правило, это дети до 7-летнего

возраста, что свидетельствует о большой распространенности туберкулезной инфекции в стране.

Особенность детского организма заключается в возможности самопроизвольного излечения от туберкулеза путем отграничения очага воспаления с последующим формированием на месте поражения петрификатов или фиброза окружающей ткани. Излечение от туберкулеза с формированием кальцинатов и рубцовых изменений в очаге поражения часто является неполноценным. У многих из этих детей сохраняются признаки туберкулезной интоксикации, что свидетельствует о сохранении активности процесса. Возможная в будущем реактивация процесса (особенно в подростковом и молодом возрасте) требует хирургического лечения путем удаления больших остаточных посттуберкулезных изменений.

За последние два года было отмечено очередное увеличение показателя регистрируемой заболеваемости детей туберкулезом с 14,6 (в 2009 г.) до 16,3 на 100 тыс. детей в 2011 году (3545 впервые выявленных больных туберкулезом детей 0–14 лет). Рост показателя заболеваемости детей вслед за трехлетним падением показателя для всего населения в целом требует особого изучения. Это явление, видимо, связано не только с эпидемиологическими причинами, но и с реализацией в стране мероприятий по ранней диагностике туберкулезной инфекции с использованием препарата Диаскинтест® аллерегена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении.

Отчетная форма № 33 в 2011 году стала достаточно полно отражать информацию о доле больных детей, выявленных с использованием Диаскинтест® аллерегена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении. Согласно этой информации в 2011 году 35,7% детей 0–14 лет с впервые выявленным туберкулезом были из числа обследованных с применением диаскин-теста (так, в отличие от внутрикожной пробы Манту с 2ТЕ очищенного туберкулина детского фтизиатры решили называть внутрикожную пробу с 0,2 мкг препарата Диаскинтест®). Причем, в 42 субъектах Российской Федерации таких детей с впервые выявленным туберкулезом было более 30%, в 25 субъектах более 50%, а в Ростовской, Брянской, Новгородской, Ярославской и Томской областях, Забайкальском крае, республиках Алтай, Татарстан, Башкирия, Калмыкия и Удмуртия – свыше 80%. При этом, в субъектах, где доля больных туберкулезом детей, выявленных при обследовании диаскин-тестом, превышает уровень 30%, в 2010–2011 гг. отмечен статистически достоверный рост суммарного числа впервые выявленных больных 0–14 лет, в то время как в других территориях – снижение ($p < 0,01$).

Структура и локализация туберкулеза у детей существенно различается в различных возрастных группах, при этом структура впервые выявленного туберкулеза отражает качество работы территорий по профилактике и раннему выявлению заболевания. Клинические формы заболевания характеризуются преобладанием туберкулеза органов дыхания в виде поражения внутригрудных лимфатических узлов без распространения на легочную ткань.

У детей моложе 7 лет туберкулез органов дыхания протекает с поражением легочной ткани лишь в 6–7%, у детей 7–14 лет – в 28,8%, а у подростков – уже в 83,5% случаев. Доля бактериовыделителей у детей 0–14 лет составляет только 6%. Однако в связи с преимущественным поражением у детей внутригрудных лимфатических узлов, бактериовыделение не может быть основным критерием распространенности процесса. Несмотря на то, что число детей и подростков с бактериовыделением невелико (на учете в региональных диспансерах состояло к концу 2009 года 167 детей и 426 подростков), следует отметить высокий уровень множественной лекарственной устойчивости выявляемых у них микобактерий туберкулеза – 16,8 и 17,3% соответственно.

У детей до 14 лет преобладает туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (от 64 до 90%). Внегрудный туберкулез встречается реже – от 5 до 12% случаев в зависимости от возрастной группы, при этом его доля в течение последних пятнадцати лет имеет тенденцию к уменьшению, а сама патология выявляется в основном «по обращаемости».

Последние четыре года, после снижения к 2006 г., примерно на одном уровне сохраняется число случаев туберкулезного менингита, признанного индикатором эффективности вакцинации в территориях (в 1997 г. – 38 случаев, в 2005 г. – 27, то в 2006–2011 гг. – 22–23 случая).

Смертность от туберкулеза у детей невысока: для возраста 0–14 лет она составляет в последние годы около 0,08 на 100 тыс. детского населения (17 случаев по РФ в 2010 году). В девяностые годы прошлого столетия МЗ РФ ежегодно проводился анализ всех случаев смерти детей от туберкулеза (данную практику желательно возобновить). Умирают, как правило, дети до года жизни, не вакцинированные или некачественно вакцинированные в родильном доме, попавшие в «очаг» туберкулеза (до 80% случаев). Данный факт свидетельствует о важности вакцинопрофилактики в условиях родильного дома и обследования окружения новорожденных.

Охват иммунизацией БЦЖ новорожденных детей составил 88,0% от числа детей, родившихся живыми. В большинстве регионов России охват вакцинацией БЦЖ превышает 90%, однако имеются регионы с недостаточным охватом вакцинацией БЦЖ.

Наиболее низким был охват вакцинацией БЦЖ в Республике Кабардино-Балкария (58,3%), что было связано с недостаточным количеством вакцины БЦЖ, имевшейся в Республике. Кроме того, низкий охват вакцинацией отмечался в Ненецком АО (69,0%). Наиболее значимая причина снижения охвата вакцинацией БЦЖ в масштабе страны – наличие тех или иных медицинских противопоказаний к вакцинации, перечень которых содержится в Приказе МЗ РФ № 109 от 21.03.2003 года.

Одна из проблем иммунизации вакциной БЦЖ – риск возникновения осложнений после вакцинации. Вакцина БЦЖ и БЦЖ-М, как любая живая вакцина, может вызывать как местные, так и генерализованные формы. Дети с развившимися поствакцинальными осложнениями получают лечение противотуберкулез-

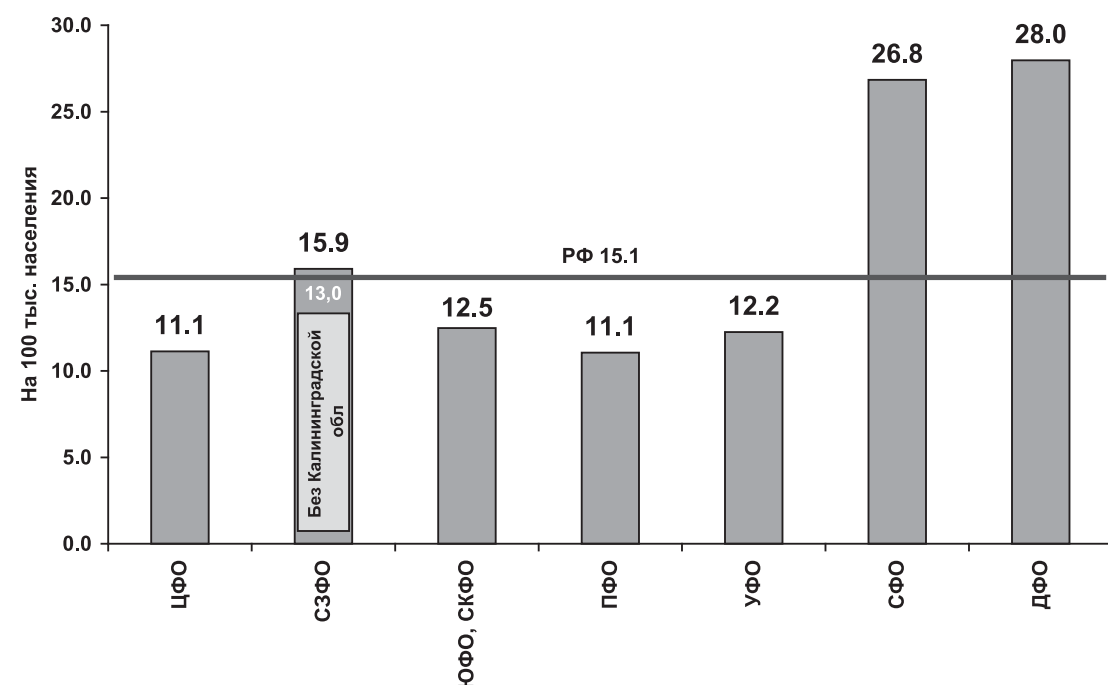


Рис. 2. Регистрируемая заболеваемость детей туберкулезом в федеральных округах Российской Федерации, рассчитанная за двухлетний период (2008–2009 гг.). Данные по СЗФО даны в целом и без Калининградской области (источники: форма № 8, население: форма № 4. Заболеваемость по РФ – 15,1).

ными препаратами, и поэтому должны наблюдаться у фтизиатра. Такие дети с 2005 г. включены в 5-ую группу диспансерного наблюдения. За последние 5 лет в среднем регистрировалось $631 \pm 63,2$ детей 0–17 лет с осложненным течением вакцинации против туберкулеза. Распространенность осложнений на введение вакцины БЦЖ у детей в возрасте 0–14 лет составляла 2,7–3,4 на 100000 детей этого возраста. Частота осложнений на ревакцинацию в несколько раз меньше, чем на вакцинацию. При этом на ревакцинацию в 14 лет отмечаются лишь единичные случаи осложнений. Тяжелые осложнения вакцинации БЦЖ (генерализованная и диссеминированная БЦЖ-инфекция, требующая лечения в условиях стационара) в течение последних 5 лет регистрировались в среднем у $168,2 \pm 72,9$ детей в возрасте 0–14 лет. У остальных детей регистрировались ограниченные и локальные поражения (холодные абсцессы и БЦЖ-лимфадениты).

Осложнения после введения вакцины БЦЖ возникли с самого начала ее применения. До 1962 года использовали пероральную вакцину БЦЖ, при этом в качестве осложнений описывались шейные лимфадениты. Эти осложнения носили распространенный характер и встречались в довоенные годы у значительно-го числа детей в разных городах СССР. Позже в качестве осложнений пероральной вакцины БЦЖ были описаны грануляционные отиты. Переход на введение вакцины накожным способом, а затем – внутрикожным изменил структуру осложнений после вакцинации БЦЖ.

По классификации, предложенной Международным союзом по борьбе с туберкулезом ВОЗ в 1984 году, осложнения, возникающие при вакцинации БЦЖ, подразделяются на четыре категории:

- 1-я категория – локальные поражения (подкожные фильтраты, холодные абсцессы, язвы) и регионарные лимфадениты;
- 2-я категория – персистирующая и диссеминированная БЦЖ-инфекция без летального исхода (волчанка, оститы);
- 3-я категория – диссеминированная БЦЖ-инфекция, генерализованное поражение с летальным исходом, которое отмечается при врожденном иммунодефиците;
- 4-я категория – пост-БЦЖ-синдром (узловатая эритема, кольцевидная гранулема, сыпи).

О реактогенности вакцин БЦЖ принято судить по числу гнойных лимфаденитов, регистрируемых после ее применения. Отечественные требования к российскому субштамму БЦЖ регламентируют частоту любых лимфаденитов (не только гнойных) менее 0,06%. Фактически этот показатель еще ниже – 0,03–0,04%.

В нашей стране частота регистрируемых осложнений значительно меньше, чем во многих странах. С одной стороны это связано с тем, что вакцины БЦЖ и БЦЖ-М приготовлены из субштамма BCG-1 (Россия) со средней реактогенностью, но с иммуногенностью на уровне сильных штаммов. С другой стороны, на показатель частоты поствакцинальных осложнений оказывают значительное влияние недостатки в диагностике и мониторинге поствакцинальных осложнений. Диагностика и мониторинг поствакцинальных осложнений –

это первый фактор, влияющий на частоту регистрируемых осложнений. Частота осложнений также зависит от состояния здоровья матери во время беременности и ребенка на момент вакцинации и формирования поствакцинального иммунитета, соблюдения техники прививки и качества вакцины.

Осложнения диагностируются у детей в различные сроки от момента введения туберкулезной вакцины. В среднем в первые 6 месяцев после прививки выявляется 68,7% осложнений, от 6 до 12 месяцев – 11,6%, через год и более после прививки – 19,7%.

Поскольку введение «живой» вакцины характеризуется длительным персистированием микобактерий БЦЖ в организме, велика вероятность того, что сопутствующая патология способствует возникновению осложнений. Проведенные исследования показали, что среди детей с поствакцинальными осложнениями 42,3% имели какую-либо патологию до прививки и/или в момент развития реакции на иммунизацию. Дети с патологией в постнатальном периоде, которые не вакцинировались в родильном доме в связи с медицинскими противопоказаниями (недоношенность, перинатальная энцефалопатия, гнойно-септическая инфекция), а также дети с неспецифическими заболеваниями, перенесенными до прививки или в момент развития местной прививочной реакции (острые инфекционные заболевания, анемия, рахит, экссудативно-катаральный диатез и другие аллергические проявления, поражения центральной нервной системы и т.д.), являются группой риска развития осложнений после прививки против туберкулеза. Таких детей необходимо вакцинировать препаратом для щадящей иммунизации – БЦЖ-М. Однако на практике большинство детей этой группы было привито вакциной БЦЖ. Среди детей с осложнениями после вакцинации в поликлинике было в два раза больше детей, имевших сопутствующую патологию, чем среди привитых в родильном доме или среди ревакцинированных.

В течение последних десятилетий появилось много работ, посвященных влиянию различных заболеваний матери на здоровье новорожденного. Сложившаяся ситуация существенно увеличивает риск развития поствакцинальных реакций и осложнений у новорожденного и требует более тщательного подхода к оценке состояния его здоровья перед вакцинацией против туберкулеза.

Среди детей с поствакцинальными осложнениями другая большая группа (37,8%) – это дети, у которых осложнения после прививки обусловлены нарушением техники внутрикожного введения вакцины медицинским персоналом, проводившим прививку.

Известно, что холодные абсцессы в большинстве случаев являются следствием нарушения техники внутрикожного введения вакцины. Поэтому важно регулярно проводить переаттестацию врачей-неонатологов и среднего медицинского персонала по теории иммунизации и технике проведения прививки против туберкулеза.

Несмотря на преобладание местных поствакцинальных осложнений, в последние годы участились случаи тяжелых генерализованных осложнений, преимуще-

ственно с поражением костной системы. Так, по сравнению с 1995 годом их число в 2005 году выросло с 0,5 до 10,3% от общего числа осложнений, что требует проведения специальных исследований.

Диагностика БЦЖ-оститов до настоящего времени остается сложной, прежде всего из-за особенностей течения болезни и трудности лабораторного подтверждения возбудителя, идентификация которого требует исследований, доступных не всем лабораториям. Отсюда отсутствие гарантии достоверности получаемых результатов. Это обусловлено не только техническим обеспечением лабораторных исследований, но и свойствами микобактерий, жизнеспособность которых снижается под действием ранее принимавшихся антибактериальных препаратов.

Как отмечено выше четвертым фактором, влияющим на частоту поствакцинальных осложнений, является качество вакцины и количество жизнеспособных единиц в прививочной дозе. Недавние исследования подтвердили это положение, что позволило рекомендовать производителям выпускать с 2012 г. вакцины БЦЖ и БЦЖ-М со сниженным верхним лимитом содержания жизнеспособных микобактерий БЦЖ в прививочной дозе. Оценить действенность этой меры на развитие серьезных осложнений возможно будет не ранее чем через 2 года.

Заключение

Туберкулез у детей и подростков, представляет серьезную проблему. Широкое внедрение с 2010 г. в ряде регионов страны обследования положительно реагирующих на пробу Манту детей с использованием препарата Диаскинтест® аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении, позволило выявить дополнительно значительное число детей, больных туберкулезом. Вакцинация против туберкулеза остается основным методом специфической профилактики этого заболевания у детей. Одна из проблем иммунизации вакциной БЦЖ – риск поствакцинальных осложнений. Основными причинами возникновения поствакцинальных осложнений являются качество используемого препарата, число жизнеспособных единиц в прививочной дозе, состояние организма ребенка на момент прививки и развития иммунитета, несоблюдение техники внутрикожного введения препарата и инструкции по его применению. Кроме того, важнейшим фактором, влияющим на показатель частоты поствакцинальных осложнений является регистрационно-статистический. Оценить действенность мероприятий, направленных на снижение серьезных осложнений, возможно, будет не ранее чем через 2 года.