

В.А. Аксенова, Т.А. Севостьянова, Н.И. Клевно, В.Н. Лапшина

НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

Туберкулез у детей и подростков в России (проблемы и пути решения в 21 веке)

Контактная информация:

Аксенова Валентина Александровна, доктор медицинских наук, профессор, главный детский фтизиатр Минздравсоцразвития России, руководитель детско-подросткового отдела НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Адрес: 103030, Москва, ул. Достоевского, д. 4, тел.: (495) 631-11-12, e-mail: v.a.aksenova@mail.ru

Статья поступила: 06.06.2011 г., принята к печати: 15.06.2011 г.

В статье подведен итог результатов многопрофильного эпидемиологического и клинического исследования, проведенного на территории Российской Федерации. Показаны особенности возникновения туберкулеза в современных эпидемиологических условиях, клинических проявлений заболевания и факторов риска его развития. Установлены новые группы риска заболевания туберкулезом — дети, нуждающиеся в наблюдении в условиях общей лечебной сети при лечении воспалительных ревматических заболеваний и другой хронической патологии, требующей назначения иммуносупрессивной терапии. Показана важность дифференцированного подхода в работе фтизиопедиатрической и общей лечебной служб в вопросах профилактики и раннего выявления заболевания.

Ключевые слова: дети, туберкулез, распространенность, факторы риска.

Проблемы противотуберкулезной помощи детям в России тесно связаны со сложившейся эпидемиологической ситуацией, которая с 1991 г. остается напряженной, несмотря на стабилизацию в последние годы. По данным официальной отчетной статистики, показатель заболеваемости туберкулезом в 2010 г. достиг 77,4 на 100 тыс. (в 1991 г. — 34,0) и находится на уровне 1970 г. [1]. Смертность населения от туберкулеза за последние десять лет возросла в 3 раза и достигла самого высокого из всех инфекций уровня — 16,2 на 100 тыс. населения [1].

Заболеваемость туберкулезом детей — важный прогностический эпидемиологический показатель. Ежегодно туберкулезной инфекцией заражается 280–290 тыс. детей и подростков (первичное инфицирование). Показатель первичного инфицирования составляет 1262 и

335 на 100 тыс. детского и подросткового населения, соответственно [1]. В целом по Российской Федерации (РФ) с 1992 по 2001 гг. показатель заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0–14 лет вырос в 2 раза (с 9,4 до 19,1 на 100 тыс. детского населения) и с тех пор практически не изменился (15,2 на 100 тыс. в 2010 г.) [1]. Согласно данным формы № 8 (2010), наиболее высокий уровень заболеваемости у детей в возрасте 3–6 лет — 20,9 на 100 тыс. детей этого возраста, несмотря на вакцинацию БЦЖ при рождении и ежегодную туберкулинодиагностику (охват — 85–95% детского населения) [1]. Указанный факт объясняется только большим эпидемиологическим очагом туберкулеза в стране. У детей в возрасте 15–17 лет заболеваемость выросла в 2005 г. до 40,5 на 100 тыс. среднегодовой численности подростков [1]. Последние три

V.A. Aksenova, T.A. Sevostyanova, N.I. Klevno, V.N. Lapshina

Scientific Institute of Phthisiology and Pulmonology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Tuberculosis in children and adolescents in Russia (problems and solutions in XXI century)

The article summarizes the results of diversified epidemiological and clinical study performed in Russian Federation. The peculiarities of tuberculosis infection in modern epidemiological situation, clinical symptoms of a disease and risk factors of its development are described. New risk groups of tuberculosis infection are children who need common observation within management of inflammatory rheumatic diseases and other chronic pathology treated with immunosuppressive agents. Authors show the necessity of differentiative approach to the prophylaxis and early diagnostics of tuberculosis within phthisiologic and common pediatric healthcare services.

Key words: children, tuberculosis, prevalence, risk factors.

года заболеваемость среди подростков стабилизировалась на уровне 36–38 на 100 тыс. (36,3 — в 2010 г.). В целом же ситуация с туберкулезом продолжает оставаться весьма напряженной. У подростков развиваются более тяжелые формы туберкулеза, чем у детей: распад легочной ткани определяется у 36,4%, бактериовыделение — у 28% [1].

Структура впервые выявленного туберкулеза у детей, как правило, отражает работу территорий по профилактике и раннему выявлению заболевания. Клинические формы заболевания у детей, по данным государственной статистики (статистические формы № 8 и 33), характеризуются преобладанием туберкулеза органов дыхания в виде поражения внутригрудных лимфатических узлов без распространения на легочную ткань. У подростков туберкулез органов дыхания часто протекает с поражением легочной ткани, отличается быстрым прогрессированием процесса и развитием осложнений, требующих в большинстве случаев оперативного лечения.

С целью изучения особенностей клинического проявления туберкулеза у детей в условиях ухудшения социально-экономической ситуации в стране нами был проведен анализ архивных статистических данных в ряде территорий России (Брянская, Рязанская, Самарская и Белгородская области, Краснодарский край, Республика Саха — Якутия) (неопубликованные данные). Установлено, что в структуре клинических форм туберкулеза органов дыхания у детей в настоящее время преобладают лимфадениты (туберкулез внутригрудных лимфатических узлов — 49%), на долю первичного туберкулезного комплекса приходится до 25%; на плевриты — 12%. В последние годы отмечено существенное изменение и в структуре осложненного туберкулеза: в доантибактериальный период у детей преобладали осложнения в виде острой легочной и внелегочной диссеминации с развитием туберкулезного менингита; в 1960–1970 гг. [2] — чаще экссудативный характер осложнений с поражением плевры и туберкулезом бронхов; в настоящее время увеличилось число детей с поражением лимфатических узлов средостения, приобретающим часто хроническое течение с формированием крупных кальцинатов и последующей инвалидизацией ребенка [1]. Неблагоприятным прогностическим фактом является также высокая доля больных туберкулезом детей с множественной лекарственной устойчивостью: 28 (16,8%) из 167 детей-бактериовыделителей, 74 (17,4%) из 426 подростков; у взрослых больных туберкулезом число больных с множественной лекарственной устойчивостью не превышает 14,4% (по данным 2010 г.) [1].

В РФ в течение многих десятилетий проводится большая планомерная работа по предупреждению туберкулеза у детей. Разработана и проводится целая система противотуберкулезных мероприятий. Оказание противотуберкулезной помощи детям и подросткам имеет в основном профилактическую направленность и нацелено на предупреждение заражения, своевременное выявление впервые инфицированных, диспансерное наблюдение детей и подростков с повышенным риском заболевания и больных туберкулезом с целью предупреждения прогрессирования болезни.

Изучение влияния факторов риска на общий показатель заболеваемости детей туберкулезом позволило выявить определенные закономерности, что вызвало особую тревогу. Так, несмотря на существующие методы профилактики туберкулеза в группах риска за последние годы, сохраняется высокая заболеваемость детей из туберкулезных очагов, которая достигла к 2010 г. 546,2 (1/10 всех заболевших детей) [1]. Показатель заболеваемости детей из контактов с бактериовыделителями в 2010 г. превысил заболеваемость в этих возрастных группах в целом по РФ в 30 раз, подростков — в 25 раз [1].

Острой проблемой в стране остается ВИЧ-инфекция. В современных условиях невозможно полностью защитить ребенка как от инфицирования ВИЧ, так и последующего заболевания туберкулезом. Еще 10 лет назад такая сочетанная патология встречалась в единичных случаях, в настоящее время только за период 2009 г. выявлен 101 ребенок [1].

Увеличилось число заболевших туберкулезом детей и из других наблюдаемых в противотуберкулезных диспансерах групп риска по заболеванию, что связано с увеличением резервуара инфекции — число впервые инфицированных микобактериями туберкулеза (МБТ) детей за последнее десятилетие увеличилось более чем в 2 раза (примерно 2% всего детского населения) [1]. Большой поток пациентов, направляемый в противотуберкулезные диспансеры, несомненно, затрудняет работу фтизиопедиатров и приводит к ошибкам в диагностике заболевания.

Следующей важной причиной развития заболевания является неэффективная химиопрофилактика, осуществляемая у детей и подростков, впервые инфицированных туберкулезом и из групп риска по заболеванию. Как подтверждение — высокая заболеваемость детей, впервые инфицированных МБТ, в течение 1 года после проводимого профилактического лечения (в 4 раза выше общей заболеваемости в РФ) и выявление туберкулеза в фазе обратного развития и кальцинации (до 30% общего числа впервые заболевших в РФ; только в 2010 г. выявлено 1055 детей с туберкулезом в фазе обратного развития) [1]. Главным фактором риска является измененная реактивность организма ребенка и сама микобактерия туберкулеза (патоморфоз туберкулеза). Химиопрофилактика одним противотуберкулезным препаратом амбулаторно и в короткие сроки оказывается недостаточной для предотвращения развития туберкулезного процесса. Наступает лишь отграничение специфического процесса, а формирование мелких кальцинатов при определенных обстоятельствах приводит к повторному развитию заболевания.

Кроме общепринятых групп риска заболевания детей туберкулезом, в условиях огромного резервуара инфекции в стране появилась новая категория детей, предрасположенных к развитию туберкулезного процесса — дети с различными хроническими неспецифическими заболеваниями и дети, получающие гормональные и иммуносупрессивные препараты по поводу иммунных аутоагрессивных ревматических заболеваний. Снижение общей сопротивляемости организма из-за основного процесса приводит к активизации латентной туберкулезной инфек-

Квантиферон – TB Gold

НОВАЯ ЭРА В ДИАГНОСТИКЕ ТУБЕРКУЛЕЗА

ТЕСТ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ ЛАТЕНТНОГО ТУБЕРКУЛЕЗА



- *Test in Vitro* - нет противопоказаний
- Вакцинация BCG и реакция Манту не влияют на результат теста
- Отсутствие бустерного эффекта
- Отсутствует перекрестная реакция с большинством нетуберкулезных микобактерий
- Объективный ответ – «Да» или «Нет»
- Отсутствует вариабельность в интерпретации результатов между различными специалистами
- Тест рекомендован ВОЗ, включен в национальные руководства 17 стран (США, Канада, Великобритания, Япония, Франция, Испания, Италия, Германия, Корея, Австралия, Норвегия, Дания и др.)

В 6 раз точнее кожного теста прогнозирует развитие туберкулеза

КВАНТИФЕРОН – TB GOLD (QFT)



КОЖНЫЙ ТЕСТ (TST)



	Положительный результат	Доля пациентов с положительным результатом, у которых в течение 2 лет развился активный туберкулез
QFT	11% (66/601)	14,6%* (6 из 41 QFT положительных, отказавшихся от лечения)
TST	40,4% (243/601) (при 5 мм cut-off)	2,3%* (5 из 219 TST положительных нелеченых)

Diel et al. AJRCCM 2008

*($p < 0,003$)



ЗАО БиоХимМак / 119991 Москва, Ленинские Горы, МГУ имени М.В. Ломоносова, д.1, строение 11 / телефон (495) 647-27-40, 939-10-60 / факс (495) 939-09-97 / e-mail: info@biochemmack.ru / www.biochemmack.ru

ции и развитию туберкулезного процесса. Диагностика туберкулезной инфекции при указанных заболеваниях значительно затруднена из-за низкой информативности туберкулинодиагностики и других методов раннего выявления туберкулеза [3]. Ревматические заболевания относят к числу распространенных и тяжелых форм патологии человека, которые быстро приводят к инвалидности, а нередко — уменьшению продолжительности жизни пациентов [3]. Неблагоприятный жизненный прогноз определяется прогрессирующим поражением внутренних органов, связанным как с тяжестью самого заболевания, так и нежелательными эффектами медикаментозного лечения. В настоящее время накоплен достаточно обширный опыт применения при ревматических заболеваниях столь мощных средств воздействия на иммунное воспаление, как глюкокортикостероидные и цитотоксические препараты, а в последние годы — и биологические препараты, блокирующие медиаторы воспаления (цитокины). Применение этих препаратов в режиме монотерапии или различных сочетаниях способно обеспечить стойкую ремиссию ревматических заболеваний и значительно повысить качество жизни больных. В то же время, чем эффективнее и длительнее иммуносупрессивное действие лекарственных препаратов, тем больше опасность снижения устойчивости организма больных к различным инфекциям, среди которых важное место принадлежит туберкулезу. Нежелательные эффекты лечения с применением биологических препаратов могут быть обусловлены как их собственной химической структурой (все они — крупные белковые молекулы), так и основным их действием. В настоящее время в реальной клинической практике случаи активного туберкулеза у взрослых отмечаются при применении всех генно-инженерных биологических препаратов. По этой причине всем больным этой категории показан тщательный скрининг на туберкулез. Повышенный риск развития инфекций — очевидное нежелательное явление, специфичное для всей группы биологических препаратов, в том числе и для блокаторов фактора некроза опухоли (ФНО) α . Наличие данного нежелательного явления не зависит от конкретного механизма блокады ФНО α , происхождения препарата, технологии его производства, способа введения и других характеристик. Вместе с тем, не отмечено статистически значимой разницы в частоте и риске возникновения инфекций на различных блокаторах ФНО α [4, 5]. Этот результат подтвержден в 3 из 5 национальных европейских регистров (испанский, итальянский, шведский) [5–9]. Повышенный риск развития туберкулеза у больных, получающих блокаторы ФНО α , был обнаружен уже на стадии клинических исследований этих препаратов и подтвержден исследователями во многих странах мира. Это является прямым и неотъемлемым следствием воздействия блокаторов ФНО α на важнейшие звенья противотуберкулезного иммунитета. Однако, на примере испанского регистра BIOBADASER можно увидеть, что внедрение жесткого скрининга на латентный туберкулез снижало заболеваемость до общепопуляционного уровня [6, 7]. Опасность развития туберкулеза на фоне биологической терапии находится в прямой связи с распространенностью туберкулезной инфекции в популяции, показатель

которой в России особенно высок. По этой причине проблема снижения риска развития активного туберкулеза у ревматологических больных особенно актуальна. Данная категория детей и подростков не подлежит обязательному наблюдению у фтизиатров, отсюда — нет официальных статистических показателей о частоте встречаемости у них туберкулезного процесса.

К сожалению, большинство применяемых в России методов не позволяют диагностировать туберкулез на ранней стадии развития болезни — в период латентной туберкулезной инфекции. Единственным методом, выявляющим туберкулез на раннем этапе, является туберкулинодиагностика. В условиях массовой вакцинации детей против туберкулеза возникают трудности дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии, так как в том и другом случае реакция на пробу Манту с 2ТЕ может быть положительной [1].

Все вышеизложенное обосновывает поиски новых методов раннего выявления заболевания при обследовании групп риска по заболеванию туберкулезом. Многие годы ведется интенсивный поиск антигенных детерминант, присущих только *Mycobacterium tuberculosis* и позволяющих дифференцировать вакцинальный иммунитет, развивающийся в результате вакцинации БЦЖ, иммунные реакции на непатогенные микобактерии и инфекцию, вызванную *M. tuberculosis*. Обнаружить антигены, свойственные только *M. tuberculosis*, удалось лишь после завершения исследования по первичной структуре генома микроорганизма. Было установлено, что *M. tuberculosis* кодирует синтез двух секреторных белков ESAT 6 и CFP 10, которые отсутствуют у *M. bovis* и большинства непатогенных микобактерий [10, 11]. Комбинация двух антигенов — CFP 10 и ESAT 6, присутствующих в вирулентных штаммах микобактерий туберкулеза и отсутствующих в вакцинном штамме БЦЖ и штаммах других непатогенных микобактерий, делают внутрикожный тест с этим препаратом высокоспецифичным [10, 11]. Как результат, внедрение в медицинскую практику нового метода диагностики туберкулезной инфекции, характеризующегося высокой специфичностью (за счет использования секреторных белков ESAT 6 и CFP 10) и простотой постановки (как и реакция Манту), позволит резко повысить уровень диагностики туберкулезной инфекции, сократить расходы и повлиять на ситуацию с заболеваемостью туберкулезом в целом. Примерами новых методов диагностики латентной туберкулезной инфекции являются Диаскинтест, квантифероновый и T-Spot тесты [4, 6].

С целью изучения частоты развития туберкулезного процесса на фоне терапии нами проведено обследование детей, инфицированных МБТ, перед назначением блокаторов ФНО α . В 2009–2010 гг. обследовано 126 детей, инфицированных МБТ, с различными аутоиммунными ревматическими заболеваниями, получающих гормональные и иммуносупрессивные препараты. В условиях НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И. М. Сеченова проводилась дифференциальная диагностика активной латентной туберкулезной инфекции и локального туберкулезного процесса.

При обследовании детей были использованы разрешенные в России диагностические иммунологические тесты

(Диаскинтест и квантифероновый тест), дополнявшие комплекс общепринятых методов диагностики: туберкулинодиагностики, обзорной рентгенографии органов дыхания и УЗИ органов брюшной полости. При выявлении активной латентной туберкулезной инфекции (положительный результат Диаскинтеста и/или квантиферонового теста) проводилась компьютерная томография органов грудной клетки.

При обследовании с использованием квантиферонового теста и Диаскинтеста активная туберкулезная инфекция установлена у 27 (21,4%) детей. Все дети в соответствии с результатами туберкулинодиагностики не подлежали дообследованию у фтизиатра и проведению курса химиопрофилактики. Однако проведение современных иммунологических тестов позволило выявить активную туберкулезную инфекцию. Всем детям проведена противотуберкулезная терапия на фоне лечения ювенильного ревматоидного артрита блокаторами ФНО α в течение 6 мес. Дальнейшее наблюдение показало, что у всех детей было предотвращено развитие туберкулезного процесса. В 6 (4,8%) случаях при обследовании фтизиатром на фоне положительного результата квантиферонового теста был выявлен активный локальный распространенный туберкулезный процесс, требующий длительного специфического лечения в условиях специализированной клиники. Полученные результаты позволили сделать заключение о необходимости обследования фтизиатром с использованием современных иммунологических тестов для выявления активной туберкулезной инфекции у данной группы пациентов перед назначением основного курса лечения. В современных условиях, по мере появления новых лекарственных препаратов для лечения воспалительных ревматических заболеваний и другой хронической патологии, требующей назначения иммуносупрессивной терапии, появилась новая группа риска по заболеванию туберкулезом. Для успешного внедрения в России методов биологической терапии ревматологических заболеваний представляется абсолютно необходимым создание системы мероприятий по выявлению, диагностике

и профилактике туберкулеза у данной группы больных, которые официально должны быть выделены как особая группа медицинского риска развития туберкулеза. Решение этой задачи требует объединения усилий ревматологов и фтизиатров.

Заключение

Проблема туберкулеза у детей в 21 веке отличается от подобных проблем в предыдущие годы и требует пересмотра общепринятых мероприятий как в общей педиатрической службе, так и у фтизиатров. Важен дифференцированный подход в работе фтизиопедиатрической и общей лечебной служб в вопросах профилактики и раннего выявления заболевания. В настоящее время закладывается здоровье нации на несколько поколений вперед. Предупреждение заражения туберкулезом детей и подростков — одна из важнейших задач здравоохранения и государства. В связи с этим необходимо разработать соответствующие проекты, направленные на предупреждение заражения туберкулезом и улучшение диспансерного наблюдения детей и подростков. Появление и бурное развитие нового класса медицинских препаратов для лечения широкого круга заболеваний, в основе которых лежит иммунное воспаление, заставило клиницистов в очередной раз вернуться к проблеме туберкулезной инфекции. Лечение любыми из используемых препаратов является существенным фактором, повышающим риск развития туберкулеза как в результате первичного инфицирования *M. tuberculosis*, так и вследствие оживления эндогенной инфекции. Чем эффективнее воздействие на механизмы иммунопатологического воспаления, тем выше риск развития туберкулеза. Эта проблема может быть решена путем скрининговых обследований на туберкулез с помощью Диаскинтеста и квантиферонового теста перед началом терапии (для выявления больных активным туберкулезом и с латентной туберкулезной инфекцией), контрольных обследований в ходе лечения (для раннего выявления заболевших) и проведения превентивного противотуберкулезного лечения.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Туберкулез в Российской Федерации. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу. — М., 2009. — 223 с.
2. Фирсова В.А. Туберкулез у детей и подростков: диагностика, клиника, лечение // Пробл. туб. — 2003; 3: 23–26.
3. Борисов С.Е., Аксенова В.А., Леви Д.Т. и др. Диагностика туберкулезной инфекции при планировании и проведении терапии блокаторами ФНО α у больных ревматическими заболеваниями. Пособие для врачей. — М., 2008. — 39 с.
4. Dfel P., Nienhaus A., Loddenkemper R. Cost effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in German // Chest. — 2007; 131: 1424–1434.
5. Dixon W.G., Symmons D.P., Lunt M. et al. Serious infection following anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis: lessons from interpreting data from observational studies // Arthritis Rheum. — 2007; 56 (9): 2896–2904.
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. Gomez-Reino J.J., Carmona L., Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection // Arthritis Rheum. — 2007; 57 (5): 756–761.
8. Favalli E.G., Desiati F., Atzeni F. et al. Serious infections during anti-TNF α treatment in rheumatoid arthritis patients // Autoimmun. Rev. — 2009; 8 (3): 266–273.
9. Askling J. Risk for tuberculosis following treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF therapy — the Swedish experience 1998–2008. EULAR, 2009; FRI0200 (Abstract).
10. Arend S.A., Franken W.P., Aggerbeck H. et al. Double-blind randomized Phase I study comparing rESAT6 to tuberculin as skin test reagent in the diagnosis of tuberculosis infection // Tuberculosis. — 2008; 88: 249–261.
11. 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.