

## Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции

В. А. Аксенова<sup>1</sup>, Д. Т. Леви<sup>2</sup>, Н. В. Александрова<sup>2</sup>, Д. А. Кудлай<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, 127994, Российская Федерация, Москва, ул. Достоевского, д. 4

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», 125371, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91

Поступила 19.06.2017 г. Принята к публикации 04.07.2017 г.

Проведено изучение основных эпидемиологических показателей по туберкулезу у детей и подростков в России. Установлено, что показатель заболеваемости туберкулезом этой группы населения, несмотря на снижение, остается на высоком уровне. Показатель заболеваемости детей из контактов с бактериовыделителями превышает заболеваемость детей в целом по России в 30 раз, подростков — в 25 раз. У значительной доли заболевших детей и подростков из туберкулезных очагов выявляются микобактерии туберкулеза (МБТ) с множественной лекарственной устойчивостью, что требует пересмотра подходов к организации профилактических мероприятий у этой группы лиц. Значение туберкулиновой пробы Манту как диагностического теста у подростков невелико. Для скрининговых исследований у подростков и детей старше 7 лет используется Диаскинтест®, состоящий из двух специфичных для МБТ антигенов. Специфическая профилактика туберкулеза новорожденных проводится вакцинацией детей живыми вакцинами БЦЖ-М и БЦЖ. С целью уменьшения риска поствакцинальных осложнений, которые в значительной мере связаны с остаточной вирулентностью субштамма БЦЖ, проведено усовершенствование профилактического препарата: на 30 % снижено количество жизнеспособных клеток БЦЖ в 1 мг вакцины. С 2012 года регламентирован выпуск серий вакцины БЦЖ, содержащих в прививочной дозе от 500 тыс. до 1 млн., а серий вакцины БЦЖ-М — от 375 тыс. до 575 тыс. жизнеспособных клеток БЦЖ.

**Ключевые слова:** заболеваемость туберкулезом; микобактерии туберкулеза (МБТ); скрининговые иммунологические пробы (Манту и диаскинтест); вакцина БЦЖ; осложнения вакцинации.

**Библиографическое описание:** Аксенова ВА, Леви ДТ, Александрова НВ, Кудлай ДА. Современное состояние вопроса заболеваемости детей туберкулезом, препараты для профилактики и диагностики инфекции. Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2017; 17(3): 145–151.

По данным Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) туберкулез до настоящего времени продолжает оставаться глобальной проблемой здравоохранения в мире. Около трети населения земного шара уже инфицировано микобактериями туберкулеза, в будущем (по состоянию проблемы на сегодняшний день) 5–10 % из них заболеют туберкулезом. Около 1 миллиона заболевших — это дети в возрасте до 15 лет, что составляет более 10 % от всех новых случаев заболевания. В разных странах на долю детей приходится от 3 до 25 % общего числа заболевших туберкулезом [1].

Заболеваемость детей туберкулезом считается важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу в регионе. Туберкулез — проблема не только инфекционная, но в значительной мере проблема социально-биологическая. В условиях снижения иммунитета, связанного с низким уровнем жизни, стрессовой ситуацией, ВИЧ-инфекцией и др., несмотря на все проводимые мероприятия в борьбе с данной инфекцией, происходит активация латентной инфекции. В свою очередь, возбудитель

инфекции — микобактерия туберкулеза (МБТ) — способствует дальнейшему углублению иммунодефицитного состояния. К основной биологической проблеме относится способность микобактерий туберкулезного комплекса приспосабливаться к противотуберкулезным препаратам, довольно быстро приобретать устойчивость к большинству из них. Впервые это наглядно проявилось в конце прошлого века, когда на фоне значительного снижения заболеваемости в результате успешного применения новых эффективных противотуберкулезных препаратов ВОЗ выдвинула постулат «К 1990 году туберкулез будет побежден». Однако вместо этих радужных надежд мир имел драматический рост заболеваемости туберкулезом, который в ряде регионов был признан эпидемией. Коснулась эта проблема и нашей страны на фоне распада СССР. Помимо ухудшения социально-экономических условий, значительное влияние на рост заболеваемости в стране оказало значительное увеличение случаев туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) за счет способности микобактерий быстро приспосабливаться к противотуберкулезным препаратам. Это привело к

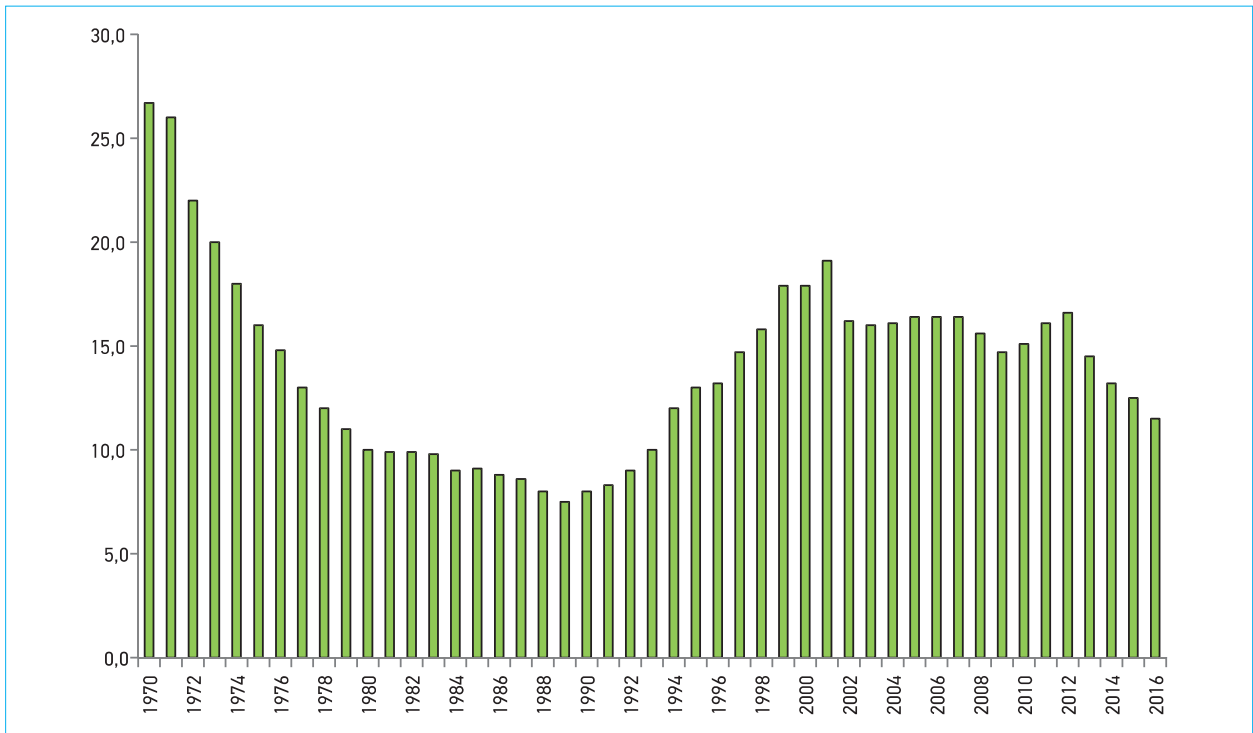


Рис. 1. Заболеваемость детей 0–14 лет, 1970–2016 гг. (Российская Федерация, источники: форма № 8, население — формы № 1 и № 4). По оси ординат — показатель заболеваемости детей на 100 тыс. детского населения.

увеличению числа лиц с хроническим течением заболевания, излечение которых сопряжено с большими трудностями [2, 3].

Дети как наиболее уязвимая группа населения первыми отвечают на негативные социально-экономические проблемы увеличением числа больных туберкулезом. В настоящее время во фтизиатрии для ранней диагностики заболевания активно используются новые научно-технические достижения: 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, стабилизации показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза.

Проведенный анализ эпидемиологических показателей по туберкулезу в период с 1992 по 2016 год в целом по Российской Федерации (источники: формы Федерального статистического наблюдения № 8 и № 33, население — формы № 1 и № 4) показал рост регистрируемой заболеваемости туберкулезом детей к 2002 г. в 2,2 раза (с 9,4 до 19,1 на 100 тыс. детского населения). В последующие пять лет этот показатель незначительно снизился и оставался в пределах 95 % доверительного интервала на уровне 16,2–16,4 на 100 тыс. детей 0–14 лет [2], а затем при волнообразном колебании снизился к 2013–2014 годам до 14,3 и 13,2 соответственно (рис. 1).

К настоящему времени отмечена четкая тенденция к уменьшению числа детей, заболевших туберкулезом — показатель заболеваемости в 2016 году составил 11,5 на 100 тыс. В структуре заболевших преобладают дети 6–8 лет, что связано, как правило, с более тщательным профилактическим обследованием детей перед поступлением в школу, а также с отбором детей, подлежащих ревакцинации БЦЖ.

Особенностью течения туберкулеза у детей является способность организма к «самоизлечению» и 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 — внутрикожную пробу с 0,2 мкг аллержена туберкулезного рекомбинантного (Диаскинтест®) [4].

У детей в возрасте 15–17 лет преобладают вторичные формы туберкулеза с характерными рентгенологическими изменениями, нередко подтверждаемые бактериовыделением. Основным методом выявления туберкулеза у подростков является массовая флюорография. Большая часть подростков проходит профилактические осмотры в связи с обучением в организованном коллективе и необходимостью определения пригодности к военной службе. Заболеваемость туберкулезом у них регистрируется более достоверно, чем у детей 0–14 лет. Значение туберкулинодиагностики как диагностического теста в этой возрастной группе невелико [5].

Общезвестно, что самоизлечение от туберкулеза с формированием кальцинатов и рубцовых изменений в очаге поражения часто является неполноценным. У детей сохраняются признаки туберкулезной интоксикации, что может быть одной из причин развития хронически-текущего первичного или вторичного туберкулеза в подростковом периоде и у лиц молодого возраста. В будущем возможна реактивация процесса (особенно в подростковом и молодом возрасте), требующая хирургического лечения путем удаления больших остаточных посттуберкулезных изменений. Все это подтверждает необходимость пере-

смотра подходов к раннему выявлению туберкулеза в детском возрасте [6].

Клинические формы заболевания у детей характеризуются преобладанием поражения внутригрудных лимфатических узлов без вовлечения в процесс легочной ткани. У детей моложе 7 лет туберкулез протекает с поражением легочной ткани лишь в 9,2 %, у детей 7–14 лет — в 3 раза чаще, а у подростков — чаще почти в 10 раз (в 86,5 % случаев). Доля бактериовыделителей у детей 0–14 лет составляет только 4,3 %. У детей преобладает поражение внутригрудных лимфатических узлов, поэтому бактериовыделение не является основным критерием диагностики. Несмотря на то, что число детей и подростков с бактериовыделением невелико, обращает на себя внимание высокая доля лиц среди них, выделяющих микобактерии с МЛУ — 22,5 и 20,4 % соответственно [6].

Показатель заболеваемости детей и подростков из контактов с бактериовыделителями в последние годы превысил заболеваемость в этих возрастных группах в целом по России в 30 раз. На этом фоне число заболевших детей и подростков из туберкулезных очагов достигло 443,7 случаев в 2016 г. (1/10 от всех заболевших детей, число не предотвращенных случаев заболевания туберкулезом составляет 9,9 %). Высокая заболеваемость детей и подростков из туберкулезных очагов, значительная доля из которых, выделяет МБТ с МЛУ, требует пересмотра подходов к организации профилактических мероприятий у этой группы лиц.

Анализ работы в территориях по вопросам профилактического лечения показал, что, как правило, химиопрофилактика проводится одним противотуберкулезным препаратом в амбулаторных условиях, лечение осуществляется в короткие сроки, что недостаточно для предотвращения развития локального туберкулезного процесса. Это приводит лишь к ограничению специфического воспаления с формированием мелких кальцинатов, что ежегодно подтверждается количеством детей, у которых выявляется туберкулез в фазе кальцинации [2, 6].

Основными методами выявления туберкулеза у детей в настоящее время является массовая аллергодиагностика — внутрикожные пробы с аллергеном туберкулезным очищенным в стандартном разведении (2 ТЕ/0,1 мл туберкулина) и с аллергеном рекомбинантным туберкулезным в стандартном разведении 0,2 мкг/0,1 мл (Диаскинтест®). Согласно Приказу Минздрава России от 29.12.2014 г. № 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 поствакцинозного иммунитета и проводить отбор на ревакцинацию лиц с отрицательной реакцией. Даны рекомендации о проведении дополнительно внутрикожной пробы с препаратом Диаскинтест® с целью дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии. С 7-летнего возраста скрининг на туберкулезную инфекцию у детей и подростков проводится также с помощью диаскинтеста [5].

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 *M. bovis* BCG. При проведении пробы Манту у детей до 7 лет положительная реакция на туберкулин может

быть как следствием вакцинации БЦЖ, так и инфицирования туберкулезом. Для дифференциальной диагностики в таких случаях дополнительно проводится диаскинтест. При отборе на ревакцинацию БЦЖ детей положительная реакция на туберкулиновую пробу является основанием для отвода от прививки.

Расширенные клинические и постмаркетинговые исследования показали, что метод диагностики с помощью постановки внутрикожной пробы с высокоспецифичным препаратом Диаскинтест®, которую в отличие от «пробы Манту» принято называть «диаскинтест», является перспективным для проведения скрининговых обследований на туберкулез [5]. Диаскинтест, как и проба Манту, прост в исполнении и не требует дополнительных затрат на дорогостоящее лабораторное оборудование, подобно тестам *in vitro* (тестам IGRA), высокая специфичность которых неоднократно подтверждалась [7–9]. Проведенные научные и клинические исследования показали, что диаскинтест также позволяет объективно и с высокой точностью выявлять лиц с высоким риском заболевания туберкулезом. Этот факт подтверждается официальными статистическими показателями.

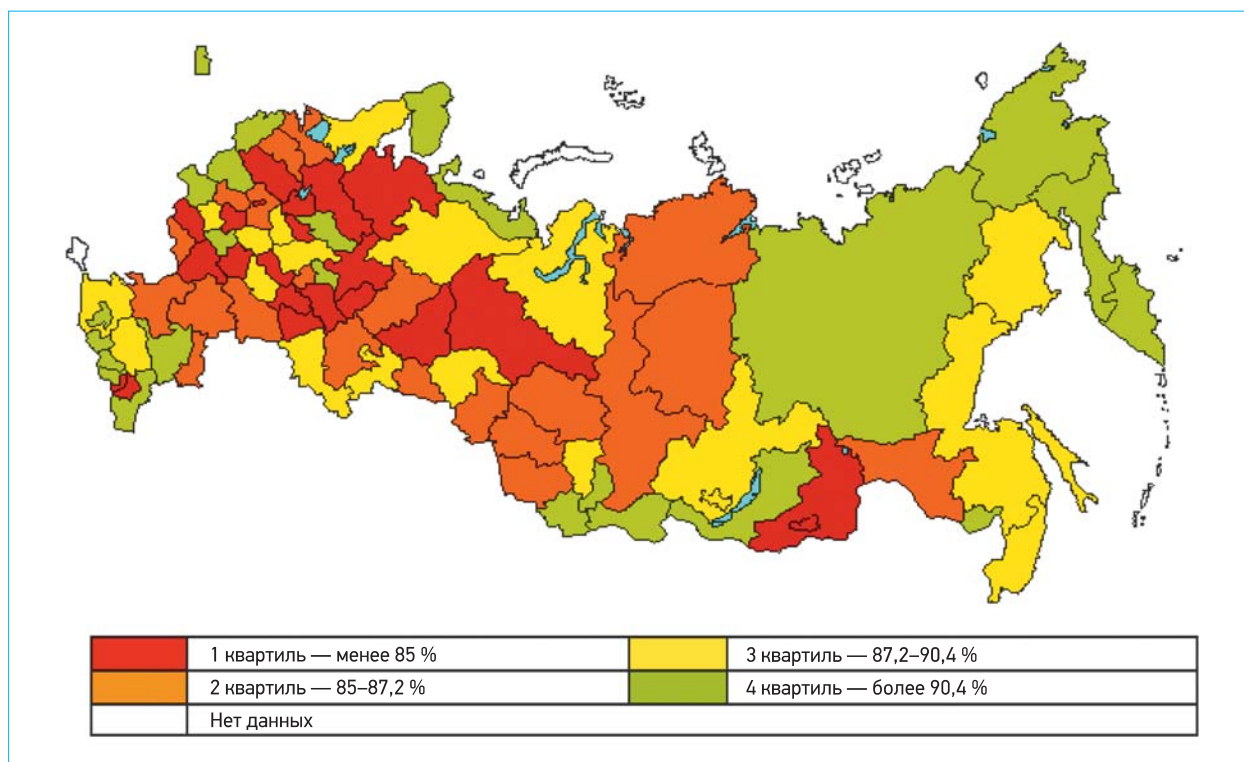
Так, по итогам внедрения приказа Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21 марта 2003 г. № 109» в 2010 г. в 37 регионах Российской Федерации, а в 2011 г. во всех регионах страны Диаскинтест® стал использоваться при диагностике туберкулеза в условиях противотуберкулезной службы. По данным ряда авторов [4, 5, 10], у детей с латентной туберкулезной инфекцией (ЛТИ) положительная реакция на Диаскинтест® прямо коррелировала с наличием контакта с больными-бактериовыделителями, в отличие от детей, контактировавших с больными без бактериовыделения.

Анализ результатов диаскинтеста у детей, состоящих в I, IIIA и VI группах диспансерного учета ( $n = 456102$ ) показал, что у больных с активными формами туберкулеза (I ГДУ) частота положительных реакций на диаскинтест составила более 90 %. У пациентов с впервые выявленными остаточными посттуберкулезными изменениями (IIIA ГДУ) — в 2/3 части случаев. У детей с измененной чувствительностью к туберкулину (VI ГДУ) положительные реакции выявлены в каждом третьем-четвертом случае [4].

Полученные результаты явились основанием для дальнейшего внедрения диаскинтеста в России как скринингового метода обследования на туберкулез [11].

Основным методом специфической профилактики туберкулеза у детей является вакцинация БЦЖ. Эффективность вакцинации БЦЖ за последние 2–3 десятилетия неоднократно подвергалась сомнению. Эффективность вакцинации колебалась по данным исследователей от 0 до 90 % в зависимости от технологии изготовления препарата и использованного в производстве субштамма БЦЖ, дозы вакцины, эпидситуации по туберкулезу, возраста прививаемых и др. [12, 13]. На основании данных различных исследователей ВОЗ 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 ребенка и смертность малышей от туберкулеза [14]. В настоящее время эффективность вакцинации БЦЖ исследователи оценивают на уровне 80 %.

Охват иммунизацией БЦЖ новорожденных детей в Российской Федерации имеет тенденцию к снижению.



**Рис. 2.** Охват вакцинацией против туберкулеза в родильном доме (Российская Федерация; Федеральный Центр мониторинга туберкулеза. Форма № 32. 2015 г.).

Так, в 2009 г. в родильных домах вакцинированы 95,7 % новорожденных, а в 2014 — 85,5 % детей [2]. В некоторых регионах этот показатель не превышает 75 % (рис. 2). Негативное влияние на отказ от вакцинации оказывают некомпетентные публикации в прессе о вредном воздействии на организм ребенка любых вакцин. В развитых странах вакцинируют против туберкулеза новорожденных только в группах риска, так как заболеваемость туберкулезом не превышает несколько единиц на 100000, поэтому риск заражения невелик.

В нашей стране первой ревакцинации подлежат 15,1 % детей в возрасте 6–7 лет. Крайне низкий охват ревакцинацией БЦЖ обоснован высоким уровнем туберкулиноположительных детей. Вторая ревакцинация, которой подлежали только 3 % детей в возрасте 14 лет, была отменена в 2014 году [11].

Вакцина БЦЖ — живая вакцина, ее протективные свойства тесно связаны с 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 (1 см и более) является поствакцинальным осложнением — лимфаденитом. Частоту лимфа-

денитов 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 вызывают больше лимфаденитов [13]. Значительное количество регистрируемых в стране поствакцинальных лимфаденитов и других осложнений, в том числе таких серьезных, как оститы, послужили основанием для проведения специального исследования. В результате этого исследования выявлена прямая пропорциональная зависимость между числом жизнеспособных клеток в прививочной дозе и количеством поствакцинальных осложнений [15]. Было установлено, что серии вакцины БЦЖ и БЦЖ-М, показатели жизнеспособности которых находились в пределах от среднего до верхнего допустимого лимита, вызывают в два-четыре раза больше осложнений, чем серии с умеренным или низким содержанием жизнеспособных клеток БЦЖ в прививочной дозе.

Полученные данные позволили сделать вывод о необходимости значительного снижения верхней границы допустимого количества жизнеспособных клеток в туберкулезных вакцинах. На основании внесения изменений в спецификацию фармакопейных статей препаратов с 2012 года предприятия-изготовители приступили к вы-

**Таблица 1.** Характеристика вакцин БЦЖ и БЦЖ-М, до и после изменения показателя специфической активности

Вакцина	В 1 ампуле препарата содержится			Количество жизнеспособных БЦЖ в одной дозе препарата	
	микобактерий БЦЖ, мг	количество доз	общее количество микобактерий в дозе, мг	содержалось до 01.01.2012 г.	содержится с 01.01.2012 г.
БЦЖ	0,5	10	0,05	от 500 тыс. до 1,5 млн.	от 500 тыс. до 750 тыс.
БЦЖ-М	0,5	20	0,025	от 500 тыс. до 1 млн.	от 375 тыс. до 575 тыс.

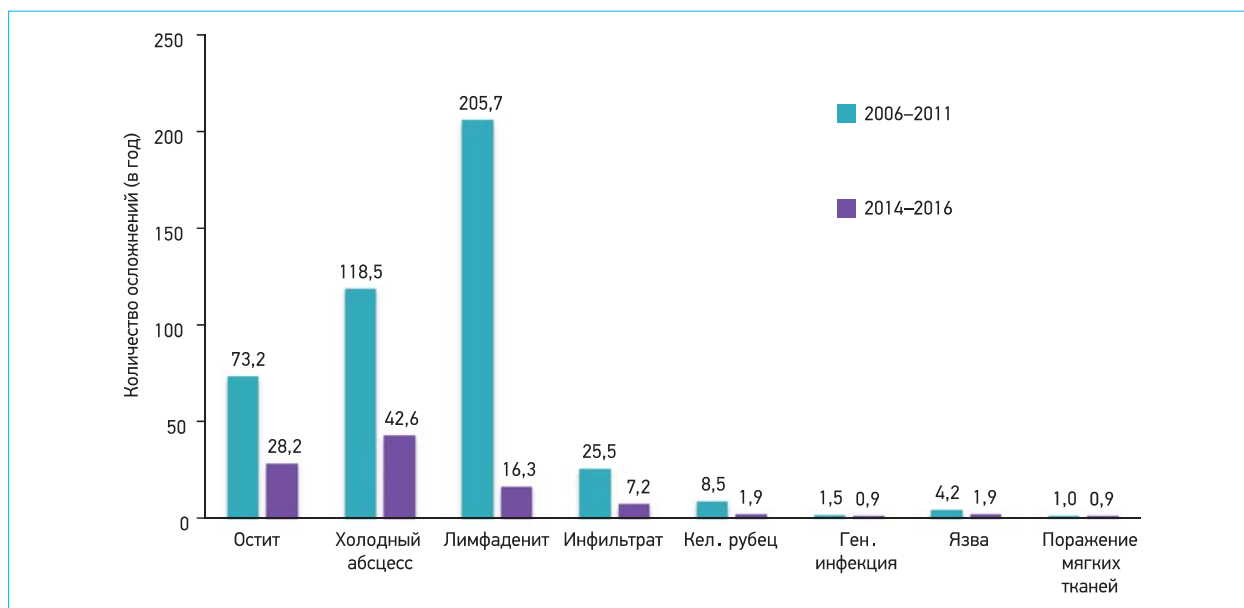


Рис. 3. Среднегодовое количество осложнений за 2 сравниваемых периода (по данным фармаконадзора).

пуску вакцин со сниженным на 1/3 количеством жизнеспособных клеток БЦЖ. В прививочной дозе вакцины БЦЖ в настоящее время содержится «от 500 тыс. до 1 млн.» вместо 500 тыс.–1,5 млн. жизнеспособных клеток БЦЖ.

Прививочная доза вакцины БЦЖ-М претерпела еще более значительные изменения: в прививочной дозе этого препарата содержится «от 375 тыс. до 575 тыс.» жизнеспособных клеток БЦЖ вместо «от 500 тыс. до 750 тыс.» (табл. 1). Несмотря на то, что эти изменения не выходили за пределы норм, принятых в НД, предварительно были проведены масштабные экспериментальные исследования на морских свинках. Эти испытания показали, что использование «новодозных» вакцин не снижает защитный эффект вакцинации при последующем заражении вирулентными штаммами МБТ у этих чувствительных к туберкулезу животных.

Оценка результатов внедрения этой коррекции показателя «Жизнеспособность вакцины БЦЖ» была проведена путем сравнения данных о количестве осложнений, зарегистрированных до (2006–2011 гг.) и после изменения характеристики специфической активности (2014–2016 гг.). Несмотря на отмеченное снижение числа поствакцинальных осложнений в 2012–2013 гг. данные фармаконадзора за эти годы не были взяты в разработку, так как в данный период на практике существовали одновременно оба варианта туберкулезных вакцин. На рисунке 3 представлены данные в виде среднегодового количества донесений в рамках фармаконадзора об осложнениях на вакцину БЦЖ и БЦЖ-М, суммарно по 2 предприятиям «НПО» Микроген» (г. Ставрополь) и филиала Мадгамал (Москва). Оценка этих результатов показала значительное снижение общего количества осложнений. Наибольшее влияние снижения жизнеспособных клеток БЦЖ в прививочной дозе оказало на регистрируемое количество поствакцинальных лимфаденитов. Известно, что лимфадениты являются маркером реактогенности вакцины, показателем остаточной вирулентности штамма. Среднегодовое количество лимфаденитов снизилось в 12,8 раз (с 205,7 до 16,3). Число инфильтратов уменьшилось в 3,5 раза, келоидных рубцов в 4, а оститов и холодных абсцессов — в 2,7 и 2,8 раза соответственно ( $p > 0,95$ ).

Эти меры привели к значительному сокращению числа регистрируемых осложнений на вакцинацию против туберкулеза, в том числе таких серьезных, как оститы.

Достоверность различий количества таких осложнений, как генерализованная инфекция, язва на месте введения, поражение мягких тканей в сравниваемые периоды доказать не удалось в связи с единичностью случаев. Обращает на себя внимание значительное снижение (в 12,8 раз) случаев поствакцинальных лимфаденитов, что подтверждает — лимфадениты зависят от остаточной вирулентности субштамма

Обращает на себя внимание значительное снижение (в 12,8 раз) случаев развития поствакцинальных лимфаденитов. Это подтверждает тот факт, что степень остаточной вирулентности субштамма оказывает влияние на частоту развития лимфаденитов, поэтому уменьшение жизнеспособных клеток БЦЖ в дозе значительно снизило показатель этой формы осложнений. Количество оститов и холодных абсцессов также уменьшился, но влияние на это осложнение жизнеспособных клеток БЦЖ не столь значительно. Несколько в большей степени влияние остаточной вирулентности проявилось при анализе числа инфильтратов и келоидных рубцов. Известно, что от состояния организма ребенка зависит развитие келоидных рубцов, а причиной холодных абсцессов и инфильтратов, в основном, является нарушение техники прививки (например, внутрикожное введение препарата произведено несколько глубже регламентированного).

Результаты этого исследования подтверждают также необходимость ревизии обучения вакцинаторов, которое проводится ежегодно.

## Выводы

1. Показатели заболеваемости туберкулезом детей во втором десятилетии XXI века в России и в мире снизились и имеют стойкую тенденцию к дальнейшему снижению.

2. Показатель заболеваемости детей из очагов туберкулезной инфекции продолжает сохраняться на высоком уровне. Значительно увеличилось число случаев впервые выявленного МЛУ туберкулеза.

3. Широкое внедрение внутрикожной пробы с препаратом аллерген туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест®) для скрининга позволяет своевременно выявлять инфицированных туберкулезом детей, нуждающихся в превентивном лечении.

4. Усовершенствованные препараты вакцины БЦЖ и БЦЖ-М со сниженным количеством жизнеспособных БЦЖ в прививочной дозе вызвали в 12,8 раз меньше лимфаденитов.

5. Количество оститов, холодных абсцессов, инфильтратов снизилось только в 2,7–3,5 раза, что еще раз подтвердило их зависимость в большей мере от техники введения препарата и состояния организма ребенка.

6. Необходима ревизия системы подготовки медперсонала, проводящего прививки против туберкулеза.

## Литература

1. *Global tuberculosis report 2016*. 1. Tuberculosis — epidemiology. 2. Tuberculosis, Pulmonary — prevention and control.
2. Аксенова ВА. Туберкулез у детей и подростков в России к началу XXI века. Медицинский альянс 2013; (1): 46–9.
3. Богородская ЕМ, Белиловский ЕМ, Пучков КГ, Сенчихина ОЮ, Шамуратова ЛФ. Заболеваемость туберкулезом детей раннего возраста в городе Москве и факторы, влияющие на нее. Туберкулез и социально-значимые заболевания 2014; (5): 15–22.
4. Бармина НА, Барышникова ЛА, Шурыгин АА, Рейхардт ВВ. Скрининговое обследование детей и подростков III, IV и V групп здоровья с применением нового диагностического теста. Туберкулез и болезни легких 2015; (5): 40–1.
5. Слогоцкая ЛВ, Богородская ЕМ, Леви ДТ, Сельцовский ПП. 10 лет кожной пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®) и 110 лет туберкулиновой пробе Манту — сравнение эффективности. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2017; 17(2): 67–77.
6. Аксенова ВА, Севостьянова ТА. Туберкулез у детей и подростков в России. Лечащий врач 2013; (1): 35–9.
7. Слогоцкая ЛВ, Иванова ДА, Кочетков ЯА, Куликовская НВ, Ванеева ТВ, Филиппов АВ. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, и лабораторного теста QuantiFERON-GIT. Туберкулез и болезни легких 2012; (10): 27–32.
8. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent Mycobacterium tuberculosis infection: a systematic review and meta-analysis. Eur Respir J. 2011; 37(1): 88–99.
9. Diel R, Nienhaus A, Lodenkemper R. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. Chest 2007; 131(5): 1424–34.
10. Поддубная ЛВ, Шилова ЕП, Степченко ИМ, Кононенко ВГ. Эпидемиологические факторы и иммунологические пробы в формировании групп риска по заболеванию туберкулезом. Туберкулез и болезни легких 2015; (5): 153–4.
11. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2014 года № 951 «Об утверждении методических рекомендаций по совершенствованию диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания».
12. Baily GV. Tuberculosis prevention Trial, Madras. Indian J Med Res. 1980; 72 Suppl: 1–74.
13. Аксенова ВА, Леви ДТ. Туберкулезные вакцины. В кн.: Зверев ВВ, Семенов БФ, Хаитов РМ, ред. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011. С. 371–411.
14. Леви ДТ, Александрова НВ, Севостьянова ТА, Подлипаева ИВ, Аксенова ВА, Рухамина МЛ. Осложнения после вакцинации против туберкулеза. Туберкулез и болезни легких 2013; (9): 10–5.
15. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children Second Edition 2014 <https://goo.gl/mDCvXy>.

## Об авторах

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии, 127994, Российская Федерация, Москва, ул. Достоевского, д. 4. Аксенова Валентина Александровна. Главный внештатный детский специалист фтизиатр Минздрава России, председатель профильной комиссии, зав. отделом туберкулеза у детей и подростков НИИ ФП ПМГМУ им. И. М. Сеченова, д-р мед. наук, профессор.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127051, Российская Федерация, Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2. Леви Диана Тимофеевна. Главный эксперт управления экспертизы противобактериальных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор. Александрова Наталья Владимировна. Главный эксперт лаборатории бактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы и контроля МИБП, канд. мед. наук.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», 125371, Российская Федерация, Москва, Волоколамское шоссе, д. 91.

Кудлай Дмитрий Анатольевич. Профессор кафедры экономики и маркетинга, д-р мед. наук.

Адрес для переписки: Леви Диана Тимофеевна; [Levi@expmed.ru](mailto:Levi@expmed.ru)

## Current tuberculosis incidence among children; medicines for prevention and diagnosis of TB

V. A. Aksenova, D. T. Levi, N. V. Aleksandrova, D. A. Kudlay

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Research Institute of Phthiopulmonology, 4 Dostoevskogo street, Moscow 127994, Russian Federation

<sup>2</sup> Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education «Professional Development Institution of the Federal Medical and Biological Agency», 91 Volokolamskoe Highway, Moscow 125371, Russian Federation

The article analyses main epidemiological parameters of tuberculosis (TB) in children and adolescents in Russia. It was demonstrated that the incidence rate in this population, though decreasing, is still high. The disease incidence in children and adolescents arising from contacts with people with active TB is 30 and 25 times higher than the overall incidence rate in children and adolescents in Russia, respectively. Analysis of TB lesions in a major proportion of children and adolescents shows multi-drug resistant strains of *Mycobacteria tuberculosis* (MTB), and this calls for revision of approaches to preventive actions for this population. The tuberculin Mantoux test is of limited value when it comes to diagnosing TB in adolescents. Screening in adolescents and children older than 7 years is performed using Diaskintest® containing two MBT-specific antigens. Specific TB prevention for newborns is performed by vaccination with BCG and BCG-M living vaccines. The product was modified by a 30 % reduction of the number of BCG living cells per 1 mg of vaccine in order to reduce postvaccinal complications largely associated with residual virulence of the BCG substrain. Since 2012 BCG vaccine lots have been standardized to contain from 500 thousand to 1 million viable BCG cells per BCG vaccine dose and from 375 thousand to 575 thousand viable BCG cells per BCG-M vaccine dose.

**Key words:** tuberculosis incidence; *Mycobacteria tuberculosis* (MTB); immunological screening tests (Mantoux and Diaskintest); BCG vaccine; postvaccinal complications.

**For citation:** Aksenova VA, Levi DT, Aleksandrova NV, Kudlay DA. Current tuberculosis incidence among children; medicines for prevention and diagnosis of TB. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2017; 17(3): 145–151.

## References

1. Global tuberculosis report 2016. 1. Tuberculosis — epidemiology. 2. Tuberculosis, Pulmonary — prevention and control.
2. Aksenova VA. Tuberculosis in children and adolescents in Russia at the beginning of the 21st century. *Medical Alliance* 2013; (1): 46–9 (in Russian).
3. Bogorodskaya EM, Belilovsky EM, Puchkov KG, Senchikhina OYu, Shamuratova LF. The incidence of tuberculosis in children of an early age in the city of Moscow and the factors influencing it. *Tuberculosis and Socially Significant Diseases* 2014; (5): 15–22 (in Russian).
4. Barmina NA, Baryshnikova LA, Shurygin AA, Reichardt VV. Screening of children and adolescents of III, IV and V health groups with the new medical test. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2015; (5): 40–1 (in Russian).
5. Slogotskaya LV, Bogorodsakaya EM, Levi DT, Seltsovsky PP. Comparison of efficacy of Diaskintest®, a skin test with a recombinant tuberculosis allergen, used for 10 years and Mantoux tuberculin sensitivity test used for 110 years. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2017; 17(2): 67–77 (in Russian).
6. Aksenova VA, Sevostyanova TA. Tuberculosis in children and adolescents in Russia. *Lechaschi Vrach* 2013; (1): 35–9 (in Russian).
7. Slogotskaya LV, Ivanova DA, Kochetkov YaA, Kulikovskaya NV, Vaneeva TV, Filippov AV. Comparative results of skin test with recombinant CFP-10|ESAT-6 fusion protein preparation and laboratory test QuantiFERON-GIT. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2012; (10): 27–32 (in Russian).
8. Diel R, Goletti D, Ferrara G, Bothamley G, Cirillo D, Kampmann B, et al. Interferon- $\gamma$  release assays for the diagnosis of latent *Mycobacterium tuberculosis* infection: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2011; 37(1): 88–99.
9. Diel R, Nienhaus A, Loddenkemper R. Cost-effectiveness of interferon-gamma release assay screening for latent tuberculosis infection treatment in Germany. *Chest* 2007; 131(5): 1424–34.
10. Poddubnaya LV, Shilova EP, Stepchenko IM, Kononenko VG. Epidemiologic factors and immunoassays in the formation of tuberculosis risk groups. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2015; (5): 153–4 (in Russian).
11. Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of 29.12.2014 № 951 «On approval of methodological recommendations for diagnosis and treatment of respiratory tuberculosis».
12. Baily GV. Tuberculosis prevention Trial, Madras. *Indian J Med Res*. 1980; 72 Suppl: 1–74.
13. Aksenova VA, Levi DT. Tuberculosis vaccines. In: Zverev VV, Semenov BF, Khaitov RM, eds. *Vaccines and vaccination. National guidance*. M.: GEOTAR-Media; 2011. P. 371–411 (in Russian).
14. Levi DT, Aleksandrova NV, Sevostyanova TA, Podlipaeva IV, Aksenova VA, Rukhamina ML. Complications after vaccination against tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases* 2013; (9): 10–5 (in Russian).
15. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children Second Edition 2014 <https://goo.gl/mDCvXy>.

## Authors

Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I. M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Research Institute of Phthysiology and Pulmonology, 4 Dostoevskogo street, Moscow 127994, Russian Federation.

**Aksenova VA.** Chief independent specialist in TB in children working part-time for the Ministry of Health of Russia, chair of the respective Specialist Commission, head of the Department of Tuberculosis in Children and Adolescents of the Research Institute of Phthysiology and Pulmonology of Sechenov University. Doctor of Medical Sciences, professor.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

**Levi DT.** Chief expert of the Division for Expert Evaluation of Antibacterial MIBPs of the Centre for Evaluation and Control of MIBPs. Doctor of Medical Sciences, professor.

**Aleksandrova NV.** Chief expert of the Laboratory of Bacterial Vaccines of the Testing Centre for Evaluation of MIBPs' Quality. Candidate of Medical Sciences.

Federal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education "Professional Development Institution of the Federal Medical and Biological Agency", 91 Volokolamskoe Highway, Moscow 125371, Russian Federation

**Kudlay DA.** Professor of the Department of Economics and Marketing. Doctor of Medical Sciences.

**Contact e-mail:** Levi Diana Timofeevna; Levi@expm.ru