



Роль факторов риска в развитии туберкулеза у детей из очагов с устойчивостью микобактерий к рифампицину

Н. А. НИКИФОРЕНКО^{1,2}, М. Э. ЛОЗОВСКАЯ¹, Г. А. НОВИК¹, А. В. ДЕРЕВЯНКО², Н. В. КОЧМАРЕВ³

¹ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» МЗ РФ, Санкт-Петербург, РФ

²СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный диспансер», Санкт-Петербург, РФ

³СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 16», Санкт-Петербург, РФ

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: выявление факторов повышенного риска развития заболевания туберкулезом (ТБ) у детей из тесного контакта с больным, выделяющим микобактерии туберкулеза (МБТ), устойчивые и чувствительные к рифампицину.

Материалы исследования. В ретроспективное исследование включены дети до 6 лет из бытового контакта с больным ТБ бактериовыделителем – 161 человек. Дети разделены на группы: 1-я группа ($n = 92$) – дети, не заболевшие ТБ; 2-я группа ($n = 69$) – дети, заболевшие ТБ. В каждой группе выделены две подгруппы: с лекарственной чувствительностью МБТ источника инфекции к рифампицину (ЛЧ МБТ к R) – 1А ($n = 40$) и 2А ($n = 43$) и с устойчивостью МБТ к рифампицину (ЛУ МБТ к R) – 1Б ($n = 52$) и 2Б ($n = 26$).

Результаты. ЛУ МБТ к изониазиду в очаге увеличивает риск ТБ у ребенка в 12 раз в отличие от ЛУ МБТ к R, которая не оказывает влияния на риск ТБ. Двойные и более контакты с больным ТБ повышают риск ТБ у ребенка в 2-14 раз. Вакцинация БЦЖ снижает риск ТБ у ребенка из очага в 2-13 раз.

Ключевые слова: туберкулез, дети, очаг туберкулеза, МЛУ, ШЛУ, превентивное лечение, БЦЖ

Для цитирования: Никифорова Н. А., Лозовская М. Э., Новик Г. А., Деревянко А. В., Кочмарев Н. В. Роль факторов риска в развитии туберкулеза у детей из очагов с устойчивостью микобактерий к рифампицину // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2021. – Т. 99, № 7. – С. 18-25. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-18-25>

The Role of Risk Factors in the Development of Tuberculosis in Children Exposed to Rifampicin Resistant Tuberculosis

N. A. NIKIFORENKO^{1,2}, M. E. LOZOVSKAYA¹, G. A. NOVIK¹, A. V. DEREVYANKO², N. V. KOCHMAREV³

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia

²Pushkin TB Dispensary, St. Petersburg, Russia

³TB Dispensary no. 16, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

The objective: to identify factors of a higher risk to develop tuberculosis in children exposed to tuberculosis cases resistant or sensitive to rifampicin.

Subjects 161 children under 6 years old exposed to tuberculosis in their families were enrolled in the retrospective study. The children were divided into 2 groups: Group 1 ($n = 92$) – children free of TB; Group 2 ($n = 69$) – children ill with TB. In each group, two subgroups were identified: those with index cases susceptible to rifampicin (RS) 1A ($n = 40$) and 2A ($n = 43$) and those with index cases resistant to rifampicin (RR) 1B ($n = 52$) and 2B ($n = 26$).

Results. Exposure to isoniazid resistant tuberculosis increases the risk of TB in the child by 12 times, on the opposite, drug resistance to rifampicin provides no impact on the risk to develop tuberculosis. If the child is exposed to 2 cases of tuberculosis and more, the risk to develop tuberculosis increases by 2-14 times. BCG vaccination of the child exposed to tuberculosis reduces the risk to develop tuberculosis by 2-13 times.

Key words: tuberculosis, children, tuberculosis focus, MDR, XDR, preventive treatment, BCG

For citations: Nikiforenko N.A., Lozovskaya M.E., Novik G.A., Derevyanko A.V., Kochmarev N.V. The role of risk factors in the development of tuberculosis in children exposed to rifampicin resistant tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2021, Vol. 99, no. 7, P. 18-25. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-7-18-25>

Для корреспонденции:

Никифорова Наталья Александровна
E-mail: nikiforenko.natalja@yandex.ru

Correspondence:

Natalya A. Nikiforenko
Email: nikiforenko.natalja@yandex.ru

В Российской Федерации проблема заболеваемости туберкулезом в очагах инфекции остается актуальной, несмотря на снижение общей заболеваемости в стране [1]. Риск развития нового случая заболевания при наличии контакта с больным туберкулезом увеличивается, по различным оценкам, в 8-32 раза как у взрослых, так у детей [2, 10, 11]. В то же время общепринятые методы расчета не позволяют дать оценку истинной заболеваемости туберкулезом в очагах [7, 10], что может создать ложное впечатление благополучия эпидемической

ситуации. В официальную статистику заболеваемости в очагах инфекции включаются только те дети, у которых туберкулез был выявлен при наблюдении в IV группе диспансерного учета. Таким образом, в статистику не попадают заболевшие дети из других групп наблюдения, несмотря на наличие у них установленного контакта с больным туберкулезом, а также дети, выявленные одновременно с источником инфекции в очаге.

Особое внимание в настоящее время уделяют очагам туберкулеза с лекарственной устойчивостью

возбудителя к рифампицину, к которым относятся очаги с множественной (МЛУ) и широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ). Это обусловлено низкой эффективностью лечения и высокой летальностью у больных рифампицин-устойчивым туберкулезом [9]. Однако к настоящему моменту не существует однозначного мнения относительно контактичности и вирулентности МЛУ микобактерий туберкулеза (МБТ) по сравнению с МБТ с сохраненной лекарственной чувствительностью [20]. Ряд исследователей утверждают, что МЛУ-штаммы имеют больше шансов вызвать заболевание у контактных в очагах туберкулеза [3, 14]. Другие авторы, наоборот, отмечают более низкие риски развития новых случаев туберкулеза в очаге при наличии МЛУ МБТ [12, 15, 17]. Неясной остается и частота латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ) у контактных с рифампицин-устойчивыми МБТ.

Поскольку эпидемическая опасность очагов рифампицин-устойчивого туберкулеза не установлена, не выработаны и рекомендации по профилактике туберкулеза у детей в таких очагах. Без сомнений необходимыми мерами являются изоляция больного туберкулезом и обследование контактных лиц. Но остается открытым вопрос о превентивном лечении контактных, а именно: показаниях к проведению лечения, выбору препаратов [19]. Дети из очагов туберкулеза с лекарственной устойчивостью к рифампицину требуют особого подхода к профилактике заболевания: с одной стороны, дети, в отличие от взрослых, имеют выраженный поствакцинальный иммунитет и более благоприятный прогноз при развитии заболевания [16], но с другой – большую восприимчивость организма к туберкулезу [5, 8], трудности в диагностике и возрастные ограничения при подборе противотуберкулезных препаратов.

Цель исследования: выявление факторов повышенного риска развития заболевания туберкулезом у детей из тесного контакта с больным, выделяющим МБТ, устойчивые и чувствительные к рифампицину.

Материалы и методы

Материалом исследования послужили медицинские карты (формы № 025/у) и данные собственного наблюдения пациентов детских отделений противотуберкулезных диспансеров, стационаров и санаториев Санкт-Петербурга. Дизайном ретроспективного исследования был выбран «случай-контроль». Статистическая обработка данных проведена в программах Microsoft Excel и Statistica с применением непараметрических критериев (χ^2 критерий Пирсона, точный критерий Фишера (p), критерий Манна – Уитни, Н-критерий Краскала – Уоллиса), с помощью расчета отношения шансов (ОШ) и границ 95%-ного доверительного интервала (95% ДИ), медианы и межквартильного

размаха (МКР). Критическим уровнем значимости различий принят уровень 5%.

В исследование включен 161 ребенок в возрасте от 0 до 6 лет из бытового (семейного или квартирного) контакта с больным туберкулезом бактериовыделителем. Критериями включения были диспансерное наблюдение детей в период 2014-2019 гг., наличие сведений о лекарственной чувствительности МБТ у источника заражения в очаге. Дети были разделены на две группы: 1-я группа – 92 человека – здоровые, не заболевшие туберкулезом; 2-я группа – 69 человек – заболевшие туберкулезом. В каждой группе выделены две подгруппы: с лекарственной чувствительностью МБТ источника инфекции к рифампицину – 1А ($n = 40$) и 2А ($n = 43$) и с устойчивостью МБТ к рифампицину – 1Б ($n = 52$) и 2Б ($n = 26$). Здоровые дети 1-й группы наблюдались в противотуберкулезном диспансере не менее 1 года с момента выявления у них контакта с больным туберкулезом.

Результаты и исследования

Возраст детей в группах на момент взятия на диспансерный учет статистически значимо различался ($H = 8,96$, $p = 0,03$): в 1А подгруппе медиана составила 40,5 мес. (24,75-58,00), в 1Б – 32 мес. (12-47), во 2А – 24 мес. (15-43), во 2Б – 19,5 мес. (9,5-41,0). В группе заболевших туберкулезом детей отмечалась тенденция к преобладанию более младшего возраста по сравнению с группой здоровых детей: статистически значимые различия были обнаружены только между 1А и 2А ($H = 7,02$, $p = 0,008$) подгруппами, между 1Б и 2Б подгруппами различий не было ($H = 0,69$, $p = 0,405$). Таким образом, сделать заключение о возрастной границе, определяющей риск развития туберкулеза у ребенка, затруднительно.

Соотношение мальчиков и девочек в группах практически не отличалось ($p = 0,52$): в 1А подгруппе оно составило 45 : 55%, во 2А подгруппе – 48,8 : 51,2%, в 1Б – 57,7 : 42,3%, во 2Б – 42,3 : 57,7%.

В подгруппах заболевших туберкулезом 2А и 2Б чаще встречались дети, не привитые БЦЖ, – 20,9% (9) и 30,8% (8) по сравнению с подгруппами здоровых детей 1А и 1Б – 2,5% (1) и 9,6% (5). Различия статистически значимы ($p = 0,005$) и демонстрируют снижение риска развития туберкулеза у вакцинированных БЦЖ детей от 2 до 13 раз (ОШ = 4,686, 95% ДИ 1,737-12,641), что указывает на значимость специфической противотуберкулезной вакцинопрофилактики и подтверждает ее актуальность в современных условиях.

Сопутствующая патология, относящаяся к группе медико-биологических факторов повышенного риска туберкулеза у детей, встречалась в исследовании в единичных случаях и статистически оценить ее влияние не представлялось возможным: в 1А подгруппе таких детей было 2 (5,0%), в 1Б подгруппе –

3 (5,8%), во 2А – 4 (9,3%), во 2Б – 3 (11,5%). Однако важно отметить в структуре сопутствующей патологии у заболевших туберкулезом детей наличие социально зависимых заболеваний: во 2А подгруппе 1 ребенок имел ВИЧ-инфекцию, еще 1 – хронический вирусный гепатит С, во 2Б подгруппе также 1 ребенок имел ВИЧ-инфекцию. У детей, не заболевших в очагах туберкулеза (1А и 1Б подгруппы), таких сопутствующих заболеваний не было ни в одном случае.

Социальное неблагополучие семьи обуславливает повышенный риск развития туберкулеза у детей [16], однако в современных условиях значение отдельных факторов может меняться [4]. В данном исследовании по совокупности всех социальных факторов риска у детей в группах не выявлено значимых различий ($p = 0,750$). Однако в структуре социальных факторов риска обнаружен ряд особенностей (табл. 1).

Дети из семей мигрантов из регионов с высокой распространенностью туберкулеза имели в 4 раза более высокий риск развития заболевания (ОШ = 4,095; 95% ДИ 1,046-16,039; $p = 0,017$). Пребывание заболевших туберкулезом членов семьи в местах лишения свободы несколько чаще встречалось во 2-й группе детей ($p = 0,056$). Многодетные и неполные семьи не были ассоциированы с повышенным риском развития заболевания у детей в очагах. Результаты аналогичных исследований также подтверждают, что при отсутствии дополнительных факторов многодетность семьи не является критерием ее социального неблагополучия [4]. Между рассматриваемыми группами детей из очагов туберкулеза не выявлено различий в частоте таких социальных факторов риска,

как асоциальное поведение и наркомания у членов семьи, проживание в многоквартирных (в том числе коммунальных) квартирах. Стоит отметить, что в нашем исследовании не было данных, позволяющих объективно оценить условия жизни, таких как индекс скученности (household crowding index) [22, 23] или уровень ежемесячного дохода семьи [4]. Таким образом, в настоящее время при определении риска туберкулеза у ребенка недостаточно общего указания на социальное неблагополучие семьи, но необходимо четко обозначить характер этого фактора риска.

Определить наличие или отсутствие ЛТИ у здоровых детей 1-й группы позволила кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) при условии исключения активного туберкулеза. Анализ результатов пробы Манту с 2 ТЕ не представлен в данной статье в связи с более низкой специфичностью этого теста у детей младшего возраста [6]. Охват пробой с АТР при первичном обследовании в 1А подгруппе составил 90,0% (36), в 1Б – 90,4% (47). ЛТИ на момент взятия на диспансерный учет выявлена у 17,5% (7) детей в 1А подгруппе и у 19,2% (10) – 1Б подгруппе. Таким образом, у здоровых детей из очагов с чувствительностью и устойчивостью МБТ к рифампицину частота выявления ЛТИ не различалась ($p = 1,0$).

Во всех группах источником туберкулезной инфекции для ребенка в очаге, как правило, оказывался кто-то из членов семьи (семейный контакт), но в некоторых случаях первым заболевшим в очаге являлся сосед по коммунальной квартире (квартирный контакт). Доля семейных контактов в 1А подгруппе составляла 90,0% (36), в 1Б – 84,6% (44), во 2А – 97,7% (42), во 2Б – 88,5% (23).

Таблица 1. Структура социальных факторов риска у детей из очагов туберкулеза

Table 1. The structure of social risk factors in children exposed to tuberculosis

Показатели	1А пгр. – здоровые дети, очаг с ЛЧ МБТ к Р (n = 40)	1Б пгр. – здоровые дети, очаг с ЛУ МБТ к Р (n = 52)	2А пгр. – заболевшие дети, очаг с ЛЧ МБТ к Р (n = 43)	2Б пгр. – заболевшие дети, очаг с ЛУ МБТ к Р (n = 26)	Уровень значимости различий между 1-й и 2-й группой
Принадлежность к группе социального риска	25 (62,5%)	24 (46,2%)	20 (46,5%)	15 (57,7%)	$p = 0,750$
Структура социальных факторов риска					
Многонаселенные квартиры	15 (60,0%)	9 (37,5%)	3 (15,0%)	7 (46,7%)	$p = 0,075$
Семьи мигрантов	1 (4,0%)	2 (8,3%)	6 (30,0%)	4 (26,7%)	$p = 0,017$
Многодетные семьи	7 (28,0%)	8 (33,3%)	5 (25,0%)	6 (40,0%)	$p = 0,951$
Неполные семьи	1 (4,0%)	2 (8,3%)	3 (15,0%)	1 (6,7%)	$p = 0,463$
Асоциальное поведение родителей	2 (8,0%)	5 (20,8%)	5 (25,0%)	2 (13,3%)	$p = 0,585$
Пребывание в МЛС ближайших членов семьи	1 (4,0%)	2 (8,3%)	3 (15,0%)	5 (33,3%)	$p = 0,056$
Наркомания у ближайших членов семьи	0	5 (20,8%)	3 (15,0%)	1 (6,7%)	$p = 1,0$

Примечание: ТБ – туберкулез, ЛЧ МБТ – лекарственно-чувствительные микобактерии туберкулеза, ЛУ МБТ – лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза, Р – рифампицин, МЛС – места лишения свободы, пгр – подгруппа

Как представлено в табл. 2, двойные контакты и более с больным туберкулезом более характерны для заболевших детей 2-й группы (ОШ = 5,059; 95% ДИ 1,886-13,570; $p = 0,0002$). Обращает на себя вни-

мание, что наличие двух заболевших туберкулезом и более в очаге не зависело от чувствительности МБТ к рифампицину. Частота летальных исходов в очагах («очаг смерти») 1Б и 2Б подгруппы была

Таблица 2. Характеристика очагов туберкулеза
Table 2. Characteristics of exposure to tuberculosis

Показатели	1А пгр. – здоровые дети, очаг с ЛЧ МБТ к R (n = 40)	1Б пгр. – здоровые дети, очаг с ЛУ МБТ к R (n = 52)	2А пгр. – заболевшие дети, очаг с ЛЧ МБТ к R (n = 43)	2Б пгр. – заболевшие дети, очаг с ЛУ МБТ к R (n = 26)
В очаге 2 больных ТБ и более	4 (10%)	2 (3,8%)	12 (27,9%)	8 (30,8%)
«Очаг смерти»	2 (5,0%)	5 (9,6%)	1 (2,3%)	4 (15,4%)
Коморбидность ВИЧ + ТБ в очаге	3 (7,5%)	15 (28,9%)	7 (16,3%)	6 (23,1%)

Примечание: ТБ – туберкулез, ЛЧ МБТ – лекарственно-чувствительные микобактерии туберкулеза, ЛУ МБТ – лекарственно-устойчивые микобактерии туберкулеза, R – рифампицин. Пгр – подгруппа

несколько выше ($p = 0,073$), но не влияла на риск развития туберкулеза у детей. Наличие у первого больного в очаге туберкулеза ВИЧ-инфекции было ассоциировано с повышенным риском устойчивости МБТ к рифампицину ($p = 0,029$; ОШ = 2,689, 95% ДИ 1,174-6,161). Коморбидность ВИЧ-инфекция/туберкулез у источника туберкулезной инфекции в очаге не оказывала значимого влияния на риск развития туберкулеза у ребенка.

По спектру лекарственной чувствительности МБТ в очагах туберкулеза не было обнаружено различий между подгруппами 1А и 2А, и между подгруппами 1Б и 2Б (рис. 1). С частотой около 70% в группах детей из очагов туберкулеза с чувствительностью МБТ к рифампицину ко всем остальным противотуберкулезным препаратам чувствительность также была сохранена. В очагах с устойчивостью МБТ к рифампицину более 80% составляла МЛУ МБТ. Стоит отдельно отметить долю устойчивости МБТ к изониазиду в каждой из подгрупп: 1А – изониазид-устойчивые штаммы МБТ составили 2,5% (1), во 2А – 23,3% (10), в 1Б – 98,1% (51), во 2Б – 96,2% (25). Приведенные данные позволяют сделать заключение о наличии прямой связи между устойчивостью МБТ к изониазиду (при сохраненной чувствительности к рифампицину) и повышенным риском развития туберкулеза у ребенка в очаге ($p = 0,008$; ОШ = 11,818%; 95% ДИ 1,437-97,215). Лекарственная устойчивость МБТ к пиразинамиду отмечена в 1А подгруппе в 2,5% (1) случаев, в 1Б подгруппе – в 9,6% (5), во 2Б подгруппе – в 15,4% (4). В остальных случаях перечисленных подгрупп и во 2А подгруппе устойчивость к пиразинамиду была сохранена или не определялась. Следовательно, при наличии устойчивости МБТ к рифампицину устойчивость к пиразинамиду встречалась чаще, чем при чувствительности МБТ к рифампицину ($p = 0,008$). Можно предположить, что в нашем исследовании прослеживается описываемая другими авторами связь увеличения частоты устойчивости к пиразинамиду и устойчивости МБТ к рифампицину

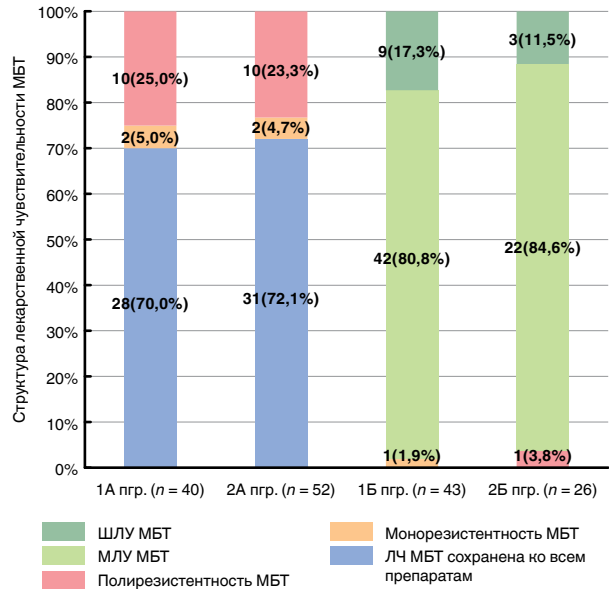


Рис. 1. Резистограмма МБТ в очагах
Примечание: МБТ – микобактерии туберкулеза. ЛЧ МБТ – лекарственная чувствительность, МЛУ – множественная лекарственная устойчивость, ШЛУ – широкая лекарственная устойчивость
Fig. 1. The resistance pattern of index cases
Note: MTB – tuberculous mycobacteria MTB DS – drug susceptibility, MDR – multiple drug resistance, XDR – extensive drug resistance

[18, 21]. При сравнении 1-й и 2-й групп обнаружена обратная зависимость между устойчивостью МБТ к рифампицину и увеличением риска развития туберкулеза у детей ($p = 0,018$; ОШ = 0,465, 95% ДИ 0,246-0,880). В настоящее время широко применяют способы быстрого определения генетических маркеров устойчивости МБТ к рифампицину, которые, как правило, ассоциированы с устойчивостью к другим противотуберкулезным препаратам, и меньше внимания уделяют определению чувствительности МБТ к изониазиду [13].

В исследовании также рассмотрен вопрос о значении проведенного превентивного лечения в предотвращении туберкулеза у детей. В группе 2 (заболевшие дети) заметна тенденция к преобладанию детей, которым не проводилось превентивное лечение (ПЛ) по контакту – они составляли по 60% во 2А и 2Б подгруппе по сравнению с 1А и 1Б, в которых только 40% детей не прошли курс ПЛ (рис. 2). При сравнении 1-й и 2-й групп выявлено статистически значимое снижение риска заболевания туберкулезом у детей при проведении ПЛ в 2 раза вне зависимости от спектра лекарственной чувствительности МБТ в очаге ($p = 0,008$; ОШ = 2,385; 95% ДИ 1,259; 4,517). Однако при сопоставлении

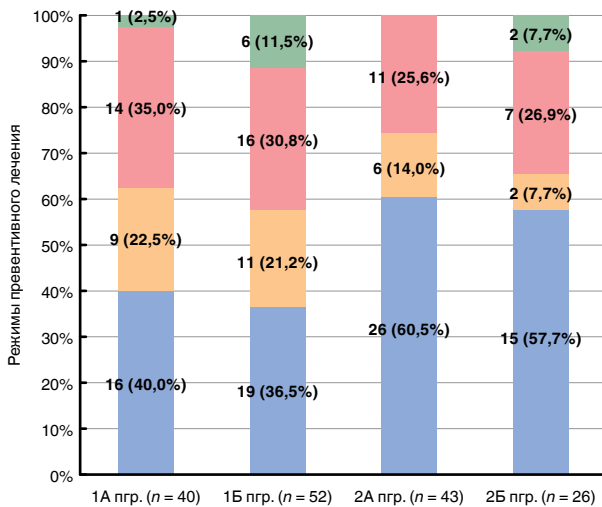


Рис. 2. Превентивное лечение детей

Fig. 2. Preventive treatment in children

подгрупп 1А и 2А, 1Б и 2Б эта зависимость не нашла статистически значимого подтверждения ($p = 0,061$). Во всех группах детям чаще всего назначали стандартный режим ПЛ двумя препаратами первого ряда (как правило, комбинацию изониазида и пиразинамида на 3-6 мес.), несколько реже – монотерапию изониазидом (3-6 мес.). Между схемами ПЛ одним препаратом или двумя не выявлено достоверно значимых различий ($p = 0,464$). Снижение риска активного туберкулеза у ребенка из очага в 2 раза кажется недостаточным, с учетом назначения специфических препаратов на продолжительный срок. В то же время в подгруппах 1Б и 2Б устойчивость МБТ к рифампицину почти во всех случаях сочеталась с устойчивостью к изониазиду (в составе МЛУ и ШЛУ), который входит в режим ПЛ. Стоит обратить внимание и на частоту устойчивости МБТ к пиразинамиду в очагах: в подгруппах 1Б и 2Б устойчивость к пиразинамиду определялась в 10-15% очагов, а в 1А и 2А подгруппах – в одном очаге (2,5%). При наличии лекарственной устойчивости МБТ в очаге в некоторых случаях детям ПЛ проводилось индивидуализированным режимом с учетом резистогаммы источника инфекции: в 1А

подгруппе – 1 ребенку, в 1Б подгруппе – 6 детям, во 2Б – 2 детям. Принимая во внимание малое количество таких случаев, провести статистический анализ эффективности индивидуализированного лечения не представляется возможным.

В структуре диагнозов у детей 2А подгруппы преобладали неосложненные формы туберкулеза – 67,4%, во 2Б подгруппе количество таких форм было несколько меньше – 53,8% (рис. 3). Частота туберкулеза внутригрудных лимфоузлов у детей 2А подгруппы была выше (86,0%) по сравнению с детьми 2Б подгруппы (65,4%). Частота первичного туберкулезного комплекса, наоборот, была ниже во 2А подгруппе (11,6%), чем во 2Б подгруппе

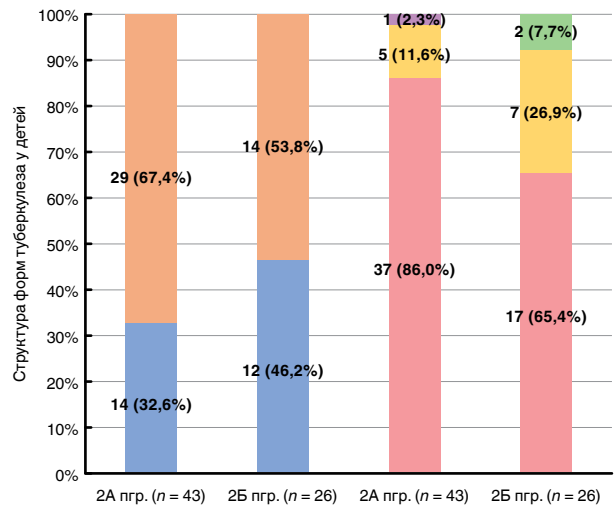


Рис. 3. Клинические формы туберкулеза у детей

Примечание: ТБ – туберкулез, ДТЛ – диссеминированный туберкулез легких, ПТК – первичный туберкулезный комплекс, ТВГЛУ – туберкулез внутригрудных лимфоузлов

Fig. 3. Clinical forms of tuberculosis in the children

Note: TB – tuberculosis, DPTB – disseminated pulmonary tuberculosis, PTBC – primary tuberculosis complex, CLTB – chest lymph node tuberculosis

(26,9%). Диссеминированный туберкулез установлен у 1 ребенка во 2А подгруппе, во 2Б подгруппе у 2 детей была генерализованная форма туберкулеза. По представленным данным можно заключить, что у заболевших детей из очагов туберкулеза с ЛУ к рифампицину структура клинических форм была менее благоприятной, поскольку осложненные и распространенные формы встречались чаще. Однако статистически не удалось подтвердить значимость различий между частотой осложненных и неосложненных форм ($p = 0,383$), ограниченных и распространенных форм в подгруппах ($p = 0,07$). В данном исследовании не зарегистрировано случаев летального исхода от туберкулеза у детей. Во 2А подгруппе у 53,5% (23) детей туберкулез выявлен одновременно с первым заболевшим в очаге, во 2Б подгруппе количество таких случаев соста-

вило 46,2% (12). У остальных заболевших детей от момента взятия на диспансерный учет по контакту до выявления туберкулеза во 2А подгруппе прошло от 6 до 24 мес. (Me = 14 мес., МКР 9,5-18,5), во 2Б подгруппе – от 6 до 34 мес. (Me = 15,5 мес., МКР 10,75-25,25; $p = 0,193$).

Бактериовыделение, подтвержденное методом посева, отмечалось у 1 ребенка из 2А подгруппы и у 2 детей из 2Б подгруппы. У всех 3 детей с бактериовыделением спектр чувствительности МБТ был идентичным спектру МБТ источника инфекции в очаге. Методом ПЦР была выделена ДНК МБТ у 1 ребенка из 2А подгруппы и у 1 – из 2Б подгруппы. Важным является то, что все 5 детей, у которых МБТ выделена культуральным или молекулярно-генетическим методом, не были привиты БЦЖ. На основании этого можно предположить, что вакцинированные БЦЖ дети с меньшей вероятностью являются бактериовыделителями, что снижает их эпидемическую опасность для окружающих.

Основным ограничением данного исследования является небольшой общий объем выборки, который не позволяет провести статистический анализ некоторых факторов риска. С другой стороны, преимуществом исследования является выборка заболевших детей 2-й группы (69 человек), так как она

максимально приближена к генеральной совокупности (дети от 0 до 6 лет, заболевшие туберкулезом в Санкт-Петербурге в 2014-2019 гг., в очагах туберкулеза с бактериовыделением источника).

Выводы

1. Устойчивость МБТ к рифампицину в очаге не увеличивает риск развития активного туберкулеза у детей в отличие от устойчивости к изониазиду, которая ассоциируется с увеличением риска заболевания детей в 12 раз.
2. Наличие в очаге двух случаев туберкулеза и более увеличивает риск туберкулеза у ребенка в 2-14 раз.
3. Превентивное лечение детей из очагов позволяет снизить риск развития туберкулеза у них в 2 раза вне зависимости от спектра лекарственной чувствительности МБТ.
4. Дети из семей, прибывших из регионов с высокой распространенностью туберкулеза, имеют в 4 раза более высокий риск туберкулеза.
5. По-прежнему важным фактором профилактики туберкулеза у детей в очагах является вакцинация БЦЖ – она снижает риск туберкулеза у ребенка в 2-13 раз.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В. А., Барышникова Л. А., Клевно Н. И., Кудлай Д. А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее // Туб. и болезни легких. – 2019. – Т. 97, № 9. – С. 59-67.
2. Пиреев Т. Г., Гусейнов Г. К., Ханалиев В. Ю., Пахиева Х. Ю., Тагирова П. И. Анализ заболеваемости в эпидемических очагах туберкулеза Республики Дагестан // Туб. и болезни легких. – 2017. – Т. 95, № 3. – С. 28-31.
3. Горбач Л. А. Заболеваемость туберкулезом детей в очагах туберкулезной инфекции // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2019. – Т. 64, № 4. – С. 302.
4. Золотова Н. В., Ахтямова А. А., Овсянкина Е. С., Петракова И. Ю., Хитева А. Ю. Социальный портрет семей детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания // Туб. и болезни легких. – 2018. – Т. 96, № 10. – С. 23-29.
5. Клинические рекомендации. Латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ) у детей. Общероссийская общественная организация «Российское общество фтизиатров». – 2016.
6. Кудлай Д. А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции // Туб. и болезни легких. – 2020. – Т. 98, № 8. – С. 63-74. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
7. Лозовская М. Э., Захарова О. П., Никифорова Н. А., Курова А. С. Влияние скрининга туберкулезной инфекции методом диаскинтеста на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу среди детского населения Санкт-Петербурга // Вестник Академии наук Молдовы. Медицина. – 2019. – Т. 3, № 63. – С. 92-96.
8. Обновленное сводное руководство по программному ведению случаев латентной туберкулезной инфекции [Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management]. – ВОЗ, 2018.
9. Профиль страны по туберкулезу: Российская Федерация. URL: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&lan=%22RU%22&iso2=%22RU%22&main_tabs=%22out_tab%22 (дата обращения: 27.05.2020)

REFERENCES

1. Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening of children and adolescents for tuberculosis infection in Russia: past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2019, vol. 97, no. 9, pp. 59-67. (In Russ.)
2. Gireev T.G., Guseynov G.K., Khanaliev V.Yu., Pakhieva Kh.Yu., Tagirova P.I. Analysis of tuberculosis incidence in the infectious foci in Dagestan Republic. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2017, vol. 95, no. 3, pp. 28-31. (In Russ.)
3. Gorbach L.A. Tuberculosis incidence in children exposed to tuberculous infection. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii*, 2019, vol. 64, no. 4, pp. 302. (In Russ.)
4. Zolotova N.V., Akhtyamova A.A., Ovsyankina E.S., Petrakova I.Yu., Khiteva A. Yu. Social features of families of children and adolescents suffering from respiratory tuberculosis. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2018, vol. 96, no. 10, pp. 23-29. (In Russ.)
5. *Klinicheskie rekomendatsii. Latentnaya tuberkuleznaya infektsiya (LTI) u detey*. [Guidelines. Latent tuberculosis infection (LTI) in children]. All-Russia Non-Commercial Organization of the Russian Society of Phthisiologists, 2016.
6. Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, vol. 98, no. 8, pp. 63-74. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
7. Lozovskaya M.E., Zakharova O.P., Nikiforenko N.A., Kurova A.S. The effect of screening for tuberculosis using Diakintest on tuberculosis epidemiological situation in the pediatric population of St. Petersburg. *Vestnik Akademii Nauk Moldovy. Meditsina*, 2019, vol. 3, no. 63, pp. 92-96. (In Russ.)
8. *Obnovlennoye svodnoye rukovodstvo po programmnomu vedeniyu sluchayev latentnoy tuberkuleznoy infektsii*. [Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management]. WHO, 2018.
9. Tuberculosis profile: Russian Federation. Available: https://worldhealthorg.shinyapps.io/tb_profiles/?_inputs_&lan=%22RU%22&iso2=%22RU%22&main_tabs=%22out_tab%22 (Accessed: 27.05.2020)

10. Репина О. В., Скорняков С. Н., Голубкова А. А. К вопросу о заболеваемости туберкулезом контактных в семейно-квартирных очагах туберкулезной инфекции // Вестник уральской медицинской академической науки. – 2015. – № 1. – С. 13-17.
11. РООИ Здоровье человека. URL: http://www.humanhealth.ru/images/conference/28_03_2018_Kalinigrad/Prezentacii/9.pdf (дата обращения: 27.05.2020).
12. Dayal R., Agarwal D., Bhatia R., Bipin C., Yadav N. K. et al. Tuberculosis burden among household pediatric contacts of adult tuberculosis patients // *Indian. J. Pediatr.* – 2018. – Vol. 85, № 10. – P. 867-871.
13. Dean A. S., Cox H., Zignol M. Epidemiology of Drug-Resistant Tuberculosis // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2017. – № 1019. – P. 209-220.
14. Fox G. J., Anh N. T., Nhung N. V., Loi N. T., Hoa N. B. et al. Latent tuberculous infection in household contacts of multidrug-resistant and newly diagnosed tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2017. – Vol. 21, № 3. – P. 297-302.
15. Golla V., Snow K., Mandalakas A. M., Schaaf H. S., Du Preez K. et al. The impact of drug resistance on the risk of tuberculosis infection and disease in child household contacts: a cross sectional study // *BMC Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 593.
16. Harausz E. P., Garcia-Prats A. J., Law S., Schaaf H. S., Kredt T. et al. Collaborative group for meta-analysis of paediatric individual patient data in MDR-TB. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis // *PLoS Med.* – 2018. – Vol. 15, № 7. – P. e1002591.
17. Hoang T. T. T., Nguyen V. N., Dinh N. S., Thwaites G., Nguyen T. A. et al. Active contact tracing beyond the household in multidrug resistant tuberculosis in Vietnam: a cohort study // *BMC Public Health.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 241.
18. Juma S. P., Maro A., Pholwat S., Mpagama S. G., Gratz J. et al. Underestimated pyrazinamide resistance may compromise outcomes of pyrazinamide containing regimens for treatment of drug susceptible and multi-drug-resistant tuberculosis in Tanzania // *BMC Infect. Dis.* – 2019. – Vol. 19, № 1. – P. 129.
19. Migliori G. B., Tiberi S., Zumla A., Petersen E., Chakaya J. M. et al. Members of the Global Tuberculosis Network. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – № 92. – P. S15-S25.
20. Nathavitharana R. R., Lederer P., Tierney D. B., Nardell E. Treatment as prevention and other interventions to reduce transmission of multidrug-resistant tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2019. – Vol. 23, № 4. – P. 396-404.
21. Njire M., Tan Y., Mugweru J., Wang C., Guo J. et al. Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Review and update // *Adv. Med Sci.* – 2016. – Vol. 61, № 1. – P. 63-71.
22. Okwara F. N., Oyore J. P., Were F. N., Gwer S. Correlates of isoniazid preventive therapy in child household contacts with infectious tuberculosis in high burden settings in Nairobi, Kenya – a cohort study // *BMC Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 623.
23. Tadokera R., Bekker L. G., Kreiswirth B. N., Mathema B., Middelkoop K. TB transmission is associated with prolonged stay in a low socio-economic, high burdened TB and HIV community in Cape Town, South Africa // *BMC Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 20, № 1. – P. 120.
10. Repina O.V., Skorniyakov S.N., Golubkova A.A. On the issue of tuberculosis incidence among those exposed to tuberculous infection in their families and places of accommodation. *Vestnik Ural'skoy Meditsinskoy Akademicheskoy Nauki*, 2015, no. 1, pp. 13-17. (In Russ.)
11. ROOI Zdorovye Cheloveka. [ROOI. Human health]. Available: http://www.humanhealth.ru/images/conference/28_03_2018_Kalinigrad/Prezentacii/9.pdf (Accessed: 27.05.2020).
12. Dayal R., Agarwal D., Bhatia R., Bipin C., Yadav N.K. et al. Tuberculosis burden among household pediatric contacts of adult tuberculosis patients. *Indian. J. Pediatr.*, 2018, vol. 85, no. 10, pp. 867-871.
13. Dean A.S., Cox H., Zignol M. Epidemiology of Drug-Resistant Tuberculosis. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2017, no. 1019, pp. 209-220.
14. Fox G.J., Anh N.T., Nhung N.V., Loi N.T., Hoa N.B. et al. Latent tuberculous infection in household contacts of multidrug-resistant and newly diagnosed tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2017, vol. 21, no. 3, pp. 297-302.
15. Golla V., Snow K., Mandalakas A.M., Schaaf H.S., Du Preez K. et al. The impact of drug resistance on the risk of tuberculosis infection and disease in child household contacts: a cross sectional study. *BMC Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 593.
16. Harausz E.P., Garcia-Prats A.J., Law S., Schaaf H.S., Kredt T. et al. Collaborative group for meta-analysis of paediatric individual patient data in MDR-TB. Treatment and outcomes in children with multidrug-resistant tuberculosis: A systematic review and individual patient data meta-analysis. *PLoS Med.*, 2018, vol. 15, no. 7, pp. e1002591.
17. Hoang T.T.T., Nguyen V.N., Dinh N.S., Thwaites G., Nguyen T.A. et al. Active contact tracing beyond the household in multidrug resistant tuberculosis in Vietnam: a cohort study. *BMC Public Health*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 241.
18. Juma S.P., Maro A., Pholwat S., Mpagama S.G., Gratz J. et al. Underestimated pyrazinamide resistance may compromise outcomes of pyrazinamide containing regimens for treatment of drug susceptible and multi-drug-resistant tuberculosis in Tanzania. *BMC Infect. Dis.*, 2019, vol. 19, no. 1, pp. 129.
19. Migliori G.B., Tiberi S., Zumla A., Petersen E., Chakaya J.M. et al. Members of the Global Tuberculosis Network. MDR/XDR-TB management of patients and contacts: Challenges facing the new decade. The 2020 clinical update by the Global Tuberculosis Network. *Int. J. Infect. Dis.*, 2020, no. 92, pp. S15-S25.
20. Nathavitharana R.R., Lederer P., Tierney D.B., Nardell E. Treatment as prevention and other interventions to reduce transmission of multidrug-resistant tuberculosis. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, 2019, vol. 23, no. 4, pp. 396-404.
21. Njire M., Tan Y., Mugweru J., Wang C., Guo J. et al. Pyrazinamide resistance in *Mycobacterium tuberculosis*: Review and update. *Adv. Med Sci.*, 2016, vol. 61, no. 1, pp. 63-71.
22. Okwara F.N., Oyore J.P., Were F.N., Gwer S. Correlates of isoniazid preventive therapy in child household contacts with infectious tuberculosis in high burden settings in Nairobi, Kenya – a cohort study. *BMC Infect. Dis.*, 2017, vol. 17, no. 1, pp. 623.
23. Tadokera R., Bekker L.G., Kreiswirth B.N., Mathema B., Middelkoop K. TB transmission is associated with prolonged stay in a low socio-economic, high burdened TB and HIV community in Cape Town, South Africa. *BMC Infect. Dis.*, 2020, vol. 20, no. 1, pp. 120.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный
педиатрический медицинский университет» МЗ РФ,
194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., д. 2.

Никифорова Наталья Александровна
аспирантка кафедры фтизиатрии.
E-mail: nikiforenko.natalja@yandex.ru

Лозовская Марина Эдуардовна
доктор медицинских наук, профессор,
заведующая кафедрой фтизиатрии.
Тел.: +7 (812) 321-33-36.
E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS:

St. Petersburg State Pediatric Medical University,
2, Litovskaya St.,
St. Petersburg, 194100.

Natalya A. Nikiforenko
Postgraduate Student of Phthisiology Department.
Email: nikiforenko.natalja@yandex.ru

Marina E. Lozovskaya
Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Phthisiology Department.
Phone: +7 (812) 321-33-36.
Email: lozovskaja-marina@rambler.ru

Новик Геннадий Айзикович

доктор медицинских наук,
профессор,
заведующий кафедрой детских болезней
им. проф. И. М. Воронцова ФП и ДПО.
Тел.: +7 (812) 295-14-04.
E-mail: ga_novik@mail.ru

Деревянко Алексей Валерьевич

СПб ГБУЗ «Пушкинский противотуберкулезный
диспансер», кандидат медицинских наук,
заведующий амбулаторно-поликлиническим отделением.
196607, Санкт-Петербург, г. Пушкин, Октябрьский б-р, д. 6.
Тел.: + 7 (812) 470-03-40.
E-mail: bronchology@me.com

Кочмарев Николай Владимирович

СПб ГБУЗ «Противотуберкулезный диспансер № 16»,
заведующий детским отделением.
198095, Санкт-Петербург, Оборонная ул., д. 33.
Тел.: +7 (812) 786-20-90.
E-mail: kochmarev.kolya@mail.ru

Gennady A. Novik

Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Pediatric Diseases Department Named
after Prof. I.M. Vorontsov, Faculty of Pediatrics and
Professional Development.
Phone: +7 (812) 295-14-04.
Email: ga_novik@mail.ru

Aleksey V. Derevyanko

Pushkin TB Dispensary,
Candidate of Medical Sciences,
Head of Out-Patient Department.
6, Oktyabrskiy Boulevard, Pushkin, St. Petersburg, 196607.
Phone: + 7 (812) 470-03-40.
Email: bronchology@me.com

Nikolay V. Kochmarev

TB Dispensary no. 16,
Head of Pediatric Department.
33, Oboronnaya St., St. Petersburg, 198095.
Phone: +7 (812) 786-20-90.
Email: kochmarev.kolya@mail.ru

Поступила 15.10.2020

Submitted as of 15.10.2020