

Туберкулез у детей с разным статусом вакцинации против туберкулеза на территории с высокой распространенностью заболевания

Л.Н. Мотанова^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9337-3452>, motanova-mail@mail.ru

М.Н. Кудря², <https://orcid.org/0000-0003-1280-0112>, hey1misha@mail.ru

¹ Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Приморский край, Владивосток, проспект Острякова, д. 2

² Приморский краевой противотуберкулезный диспансер; 690013, Россия, Приморский край, Владивосток, 15-я ул., д. 2

Резюме

Введение. Вакцинация против туберкулеза включена в программу иммунизации многих стран, многочисленные научные исследования доказывают ее высокую эффективность, особенно выраженную в территориях со сложной эпидемиологической ситуацией, при этом демонстрируют ограниченную эффективность ревакцинации.

Цель исследования. Оценить структуру клинических форм туберкулезного процесса у детей с различным статусом вакцинации БЦЖ в территории с высоким уровнем распространенности туберкулеза.

Материалы и методы. Дизайн – ретроспективное сплошное сравнительное исследование. Проанализированы данные учетных форм №089/у-туб детей от 0 до 17 лет с впервые выявленными формами активного туберкулеза (n = 450) за период 2017–2020 гг. в Приморском крае. Выделены группы пациентов: дети в возрасте 0–3 лет (n = 124), 4–6 (n = 88), 7–10 (n = 61), 11–14 лет (n = 75), подростки 15–17 лет (n = 102).

Результаты. Среди детей 0–3 лет значимым фактором риска является контакт с больным туберкулезом. При анализе структуры клинических форм инфекционного процесса в зависимости от наличия вакцинации БЦЖ среди детей от 0 до 17 лет выявлено статистически значимое преобладание первичных форм заболевания среди невакцинированных БЦЖ детей (60,7 и 84,2%, $\chi^2 = 8,234$, $p = 0,005$) и вторичных форм заболевания в группе вакцинированных (32,3 и 5,6%, $\chi^2 = 12,094$, $p < 0,001$). Установлена слабая степень связи при оценке между фактом вакцинации и развитием туберкулезного процесса различного генеза (коэффициент сопряженности Пирсона составил для первичных форм 0,134, для вторичных форм 0,162). Статистически значимых различий между развитием генерализованных и внелегочных форм от факта вакцинации не установлено, при этом внелегочные формы чаще встречались у детей, не вакцинированных БЦЖ (4,9 и 10,5%, $\chi^2 = 2,217$, $p = 0,137$). Факт ревакцинации статистически значимо не влиял на структуру клинических форм ТБ.

Выводы. Вакцинация БЦЖ сохраняет защитный эффект. Большое значение для профилактики заболевания приобретает выявление латентной туберкулезной инфекции с применением пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, с проведением превентивной терапии, препятствующей активации эндогенной инфекции и развитию вторичных форм заболевания. Убедительных данных о дополнительном защитном эффекте ревакцинации БЦЖ не получено.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, туберкулез, первичные формы заболевания, распространенность, дети

Для цитирования: Мотанова Л.Н., Кудря М.Н. Туберкулез у детей с разным статусом вакцинации против туберкулеза на территории с высокой распространенностью заболевания. *Медицинский совет.* 2022;16(12):114–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-114-121>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Effect of BCG Vaccination on Childhood Tuberculosis in a Region with High Prevalence of Tuberculosis

Lyudmila N. Motanova^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0001-9337-3452>, motanova-mail@mail.ru

Michail N. Kudrya², <https://orcid.org/0000-0003-1280-0112>, hey1misha@mail.ru

¹ Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, Primorsky Territory, 690002, Russia

² Primorsky Regional TB Dispensary; 2, 15th St., Vladivostok, Primorsky Territory, 690013, Russia

Abstract

Introduction. BCG vaccination is included in the vaccination schedules of many countries. Numerous studies show its high efficacy, especially in regions with a high prevalence of the disease, and the limited efficacy of revaccination.

The objective of the study: to estimate the occurrence of clinical forms of childhood tuberculosis (TB) depending on BCG vaccination in regions with a high prevalence of TB.

Materials and Methods. The research design is a retrospective continuous comparative study. We analyzed the data of registration forms No. 089/y-tub of children aged 0 to 17 years with primary active tuberculosis (n = 450) over the period from 2017 to 2020

in Primorsky Territory. Children were divided into groups: 0–3 years old (n = 124), 4–6 (n = 88), 7–10 (n = 61), 11–14 (n = 75), and 15–17 (n = 102).

Results. Contact with TB patients was a significant risk factor for children aged from 0 to 3 years. The study revealed a significant predominance of primary tuberculosis among non-BCG-vaccinated children aged 0 to 17 (60.7 and 84.2%, $\chi^2 = 8.234$, $p = 0.005$). Secondary tuberculosis prevailed in vaccinated children (32.3 and 5.6%, $\chi^2 = 12.094$, Pearson's contingency coefficient was 0.134 for primary forms and 0.162 for secondary forms).

There were no significant differences between the generalized and extrapulmonary forms depending on the vaccination. At the same time, extrapulmonary forms were more common in unvaccinated children (4.9 and 10.5%, $\chi^2 = 2.217$, $p = 0.137$). Revaccination had no significant effect on the occurrence of clinical forms of TB.

Conclusions. BCG vaccination has a protective effect against TB. The main preventive measures are early diagnosis of latent tuberculosis using a recombinant tuberculosis allergen skin test. Also, preventive therapy protects against endogenous and secondary TB. No convincing evidence of an additional protective effect of BCG revaccination was obtained.

Keywords: vaccination, tuberculosis, primary disease, prevalence, children

For citation: Motanova L.N., Kudrya M.N. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculosis in a region with high prevalence of tuberculosis. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;16(12):114–121. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-12-114-121>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Туберкулез в настоящее время остается самым распространенным инфекционным заболеванием в мире, что заставляет как отечественных, так и международных экспертов уделять значительное внимание вопросам профилактики заболевания¹ [1]. Международные организации здравоохранения определили иммунизацию против туберкулеза одним из основных методов профилактики заболевания² [2–4]. Вакцинация против туберкулеза включена в программу иммунизации многих стран, многочисленные научные исследования доказывают ее высокую эффективность, особенно выраженную в территориях со сложной эпидемиологической ситуацией³. В то же время, по данным ВОЗ, на основании систематического обзора установлено отсутствие дополнительной защиты от туберкулеза при ревакцинации БЦЖ (BCG – *Bacillus Calmette – Guérin*; бацилла Кальмета – Герена). Проведение ревакцинации БЦЖ не рекомендуется в связи с наличием противоречивых данных о дополнительном защитном эффекте при повторном введении вакцины⁴ [5]. Результаты рандомизированных контролируемых и ретроспективных когортных и случай-контрольных исследований, проведенных рабочей группой Европейского бюро ВОЗ BCG в странах Европы, демонстрируют ограниченную эффективность ревакцинации БЦЖ у подростков и взрослых после первичной вакцинации БЦЖ в младенческом

возрасте для защиты от инфекции *M. tuberculosis*⁵. В исследованиях российских ученых подчеркнуто, что вопросы о возможном влиянии повторной иммунизации БЦЖ на тяжесть возникающих форм специфического процесса остаются открытыми [6, с. 105–106; 7].

В настоящее время имеются все основания для продолжения исследований протективного влияния противотуберкулезной вакцинации и ревакцинации на развитие туберкулезного процесса у детей, что особенно актуально в отношении территорий с высокой распространенностью заболевания.

Приморский край, который является территорией с высокой распространенностью туберкулеза, характеризуется превышением заболеваемости населения по сравнению с данными по РФ в 2,1–2,4 раза (рис. 1) [8].

Высокая доля бактериовыделителей среди впервые выявленных больных обуславливает значительный потенциал экзогенной суперинфекции, способствует превышению показателя заболеваемости туберкулезом детей по сравнению с данными РФ в 4,0–2,8 раза и обосновывает необходимость анализа эффективности профилактических мероприятий, в т. ч. и иммунопрофилактики туберкулеза (рис. 2, 3).

Цель исследования: оценить структуру клинических форм туберкулезного процесса у детей с различным статусом вакцинации БЦЖ в территории с высоким уровнем распространенности туберкулеза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено ретроспективное сплошное когортное сравнительное неконтролируемое исследование. В него включены данные за период с 2017 по 2020 г.

¹ Global TB report, WHO 2021.

² WHO: Report of HIV and Childhood Immunization. Geneva; 1987, pp. 42; Global Tuberculosis Report 2014.

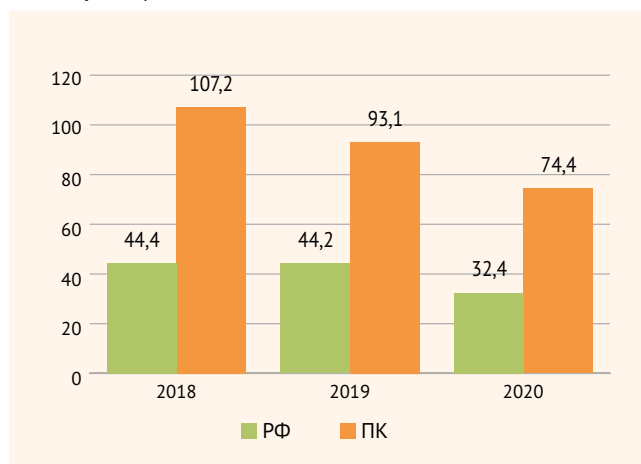
³ Обновленный документ с изложением позиции ВОЗ по вакцинации BCG, 2018 год. Режим доступа: www.who.int/immunization/positionpapers/bcg; WHO. Definition of birth weight: Low birth weight: <2500 g; Very low birth weight: <1500 g; Extremely low birth weight: <1000 g. Available at: <http://www.who.int/whosis/whostat/2006/Newborns/LowBirthWeight.pdf>, accessed November 2017; WHO. BCG Working Group Report, SAGE meeting October 2017. Available at: http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2017/october/1_BCG_report_revised_version_online.pdf?ua=1, accessed October 2017.

⁴ Global tuberculosis report 2014 WHO. Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/; WHO BCG Vaccines, Geneva; 2014; <http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/en>.

⁵ Report on BCG vaccine use for protection against mycobacterial infection including tuberculosis leprosy and other nontuberculosis mycobacteria (NTM) infections. Prepared by the SAGE Working Group on BCG Vaccines and WHO Secretariat 22 September 2017.

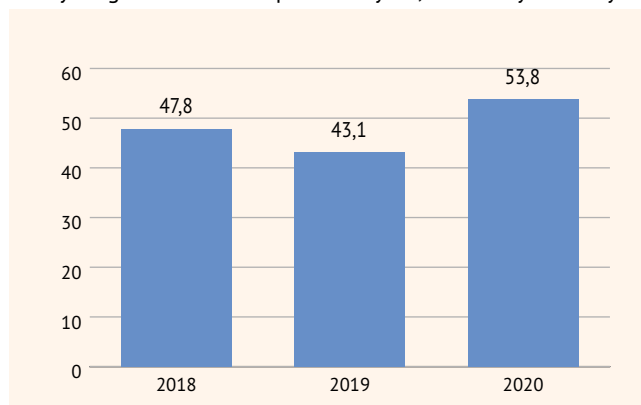
● **Рисунок 1.** Заболеваемость туберкулезом в Приморском крае с учетом ведомств на 100 тыс. населения по сравнению с данными РФ

● **Figure 1.** TB incidence per 100,000 population in Primorsky Territory compared to the Russian Federation



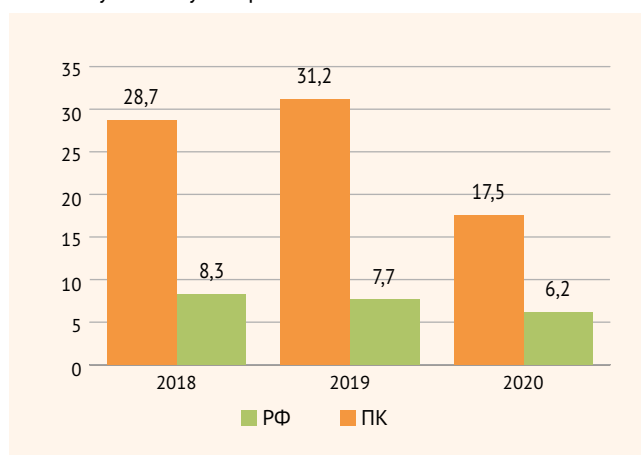
● **Рисунок 2.** Доля среди заболевших с *M. tuberculosis* (+) среди вновь выявленных больных туберкулезом органов дыхания, Приморский край

● **Figure 2.** Proportion of *M. tuberculosis* (+) cases among newly diagnosed cases of pulmonary TB, Primorsky Territory



● **Рисунок 3.** Заболеваемость туберкулезом детей в Приморском крае с учетом ведомств на 100 тыс. населения по сравнению с данными РФ

● **Figure 3.** Childhood TB incidence per 100,000 population in Primorsky Territory compared to the Russian Federation



по Приморскому краю. Критерии включения в исследование: возраст от 0 до 17 лет, впервые выявленное заболевание активным туберкулезом (ТБ), наличие сведений о вакцинации БЦЖ или вакцинации и ревакцинации БЦЖ, регистрация туберкулеза в 2017–2020 гг. Материалы – учетные формы №089/у-туб. Для анализа выделены учетные формы 450 детей. Вакцинация БЦЖ проведена 412 детям (91,6%); 38 (8,4%) детей вакцинированы БЦЖ не были. Вместе с тем и вакцинацию, и ревакцинацию БЦЖ получили 7 (1,6%) человек. Дети были разделены на группы в зависимости от возраста: дети от 0 до трех лет – 124 человека (27,5%); дети от 4 до 6 лет – 88 (19,5%); дети от 7 до 10 лет – 61 (13,6%); дети от 11 до 14 лет – 75 (16,7%); подростки 15–17 лет – 102 (22,7%). В каждой группе дети разделены на две подгруппы в зависимости от наличия вакцинации БЦЖ.

В каждой возрастной группе проанализированы данные о наличии контакта с больным активным ТБ. Клинические формы туберкулезного процесса определены в соответствии с действующими нормативными документами. К первичным формам туберкулезного процесса в соответствии с классификацией отнесены туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ), первичный туберкулезный комплекс (ПТК). Вторичными формами специфического процесса являлись очаговый и инфильтративный туберкулез. Отдельно выделены генерализованные и диссеминированные формы ТБ.

Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ данных выполнен средствами электронной таблицы Microsoft Office Excel 2013 (Microsoft Corp.) с помощью встроенных функций MS Excel. Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению при помощи критерия Шапиро – Уилка. Качественные и категориальные показатели были представлены абсолютными и относительными (%) значениями, расчетом 95%-ного доверительного интервала (ДИ). Сравнение качественных и категориальных показателей проводили при помощи критерия χ^2 Пирсона. Критерии оценки силы связи между фактором вакцинации БЦЖ и клинической формой ТБ-процесса оценивали на основании коэффициента сопряженности Пирсона. В работе критическим порогом для р-значения был выбран стандартный уровень 0,05.

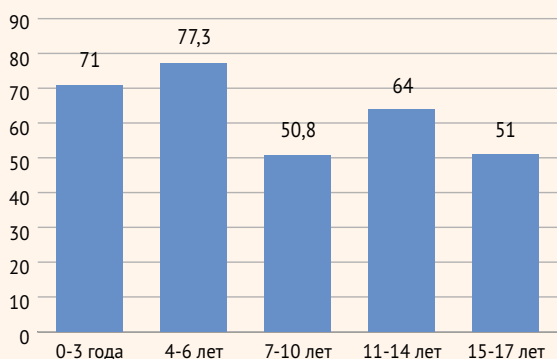
РЕЗУЛЬТАТЫ

Сведения о наличии контакта с больным активным туберкулезом представлены на *рис. 4*.

Контакт с больными туберкулезом отмечен у большинства детей с впервые выявленным активным специфическим заболеванием ТБ: 63,8% (95% ДИ 59,2; 68,3%), $n = 287$. Наиболее часто заболевали дети из очагов туберкулезной инфекции в возрасте от 0 до 3 и 4–6 лет (71,0 и 77,3% соответственно).

При анализе структуры клинических форм инфекционного процесса в зависимости от наличия вакцинации

- **Рисунок 4.** Наличие контакта с больным активным туберкулезом в разных возрастных группах детей (%)
- **Figure 4.** Contact with TB patient among different age groups of children (%)



БЦЖ среди детей от 0 до 17 лет выявлено статистически значимое преобладание первичных форм заболевания среди невакцинированных БЦЖ детей (60,7 и 84,2%, $\chi^2 = 8,234$, $p = 0,005$) и вторичных форм заболевания в группе вакцинированных (32,3 и 5,6%, $\chi^2 = 12,094$, $p < 0,001$). Установлена слабая степень связи между фактом вакцинации и развитием туберкулезного процесса различного генеза (коэффициент сопряженности Пирсона составил для первичных форм 0,134, для вторичных форм 0,162). Статистически значимой разницы между развитием генерализованных и внелегочных форм от факта вакцинации не установлено, при этом внелегочные формы чаще встречались у детей, не вакцинированных БЦЖ (4,9 и 10,5%, $\chi^2 = 2,217$, $p = 0,137$).

Структура активного ТБ в разных возрастных группах представлена в *табл. 1*.

У детей от 0 до 3 лет, вакцинированных БЦЖ, первичные формы туберкулеза органов дыхания отмечены в 94,3% случаев ($n = 98$). Ведущая клиническая форма туберкулеза у детей данного возраста – ТВГЛУ ($n = 94$, 90,5%). Первичный туберкулезный комплекс отмечен у 4 (3,8%) детей; костно-суставной туберкулез – у 4 (3,8%). Генерализованные формы заболевания выявлены у 2 (1,9) детей: у одного ребенка двухлетнего возраста установлен туберкулезный менингоэнцефалит, сочетающийся с поражением четырех групп внутригрудных лимфатических узлов и бронхолегочным поражением верхней доли правого легкого; у одного четырехмесячного ребенка – милиарный туберкулез легких. У не привитых вакциной БЦЖ детей выявлены первичные формы заболевания: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов – 80,0% (16 детей); первичный туберкулезный комплекс – 20,0% (4 ребенка).

У привитых детей в возрасте от 4 до 6 лет (77 детей) сохраняется преобладание первичных форм заболевания и ведущая клиническая форма – ТВГЛУ (70 детей; 90,1%). ПТК отмечен у 5,2% ($n = 4$). Генерализованные формы не выявлены. У трех детей (3,9%) выявлен туберкулезный экссудативный плеврит. В клинической структуре заболеваемости непривитых детей, как и в предыду-

щей возрастной группе, выявляются только первичные формы заболевания.

В возрастной группе от 7 до 10 лет туберкулезный плеврит и ТВГЛУ статистически значимо чаще развивались у детей, не вакцинированных в младенчестве БЦЖ. У детей, которым вакцинация проведена своевременно, наряду с первичными формами заболевания регистрировались и специфические процессы вторичного генеза.

В возрастной группе 11–14 лет детей без вакцинации БЦЖ не было. Среди вакцинированных детей преобладали дети со вторичными формами заболевания ($n = 44$, 58,6%).

В подростковой группе независимо от вакцинации преобладают вторичные формы заболевания. У одного подростка (1,0%) отмечен туберкулез мочевыделительной системы.

У семи детей установлен факт наличия ревакцинации БЦЖ. Это ребята в возрасте 7–17 лет (*табл. 2*).

Проведен анализ клинических форм туберкулезного процесса в зависимости от кратности вакцинации БЦЖ. Установлено, что факт двукратного введения вакцины БЦЖ не влияет на структуру клинических форм туберкулеза (*табл. 3*).

Как видно из *табл. 3*, факт ревакцинации статистически значимо не влиял на структуру клинических форм ТБ, что позволяет косвенно сделать вывод об отсутствии протективного эффекта от ревакцинации БЦЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Одним из самых значимых критериев оценки эффективности БЦЖ служит анализ клинической структуры заболеваемости туберкулезом [7]. Наши данные показывают, что на территории с высокой распространенностью туберкулеза вакцинация БЦЖ сохраняет защитный эффект. Следует отметить высокую долю детей от 0 до 3 лет среди впервые заболевших активным туберкулезом – 27,5% (124 ребенка). Значительная часть детей данной возрастной группы (71,0%) находилась в контакте с больными туберкулезом, следовательно, причиной развития заболевания у них была экзогенная суперинфекция. Для данной возрастной группы характерны первичные формы заболевания (98 детей – 94,3% у детей, вакцинированных БЦЖ, и 20 детей – 100,0% у детей, не вакцинированных БЦЖ).

Доля детей от 4 до 6 лет среди впервые заболевших активным туберкулезом ниже, чем в предыдущей возрастной группе, – 19,5% (88 детей). Сохраняется влияние на развитие заболевания контакта с больными туберкулезом (77,3% детей).

У детей 7–10 лет, доля которых составила 13,6% (61 ребенок), при сохранении лидирующего положения первичных форм заболевания впервые отмечено появление вторичных форм патологии – 7,2% (4 ребенка). В патогенезе вторичных форм значительную роль играет активация эндогенной инфекции. Все дети с вторичными формами заболевания были привиты БЦЖ, но при этом до развития заболевания у них отмечено инфицирование микобактериями туберкулеза без проведения

● **Таблица 1.** Клиническая структура впервые выявленного туберкулеза у детей разных возрастных групп
 ● **Table 1.** Clinical forms of newly diagnosed TB cases in different age groups of children

Возраст	Показатели	Клинические формы ТБ (абс., %)						
		ТВГЛУ	ПТК	Генерализованные/ диссеминированные формы	Очаговый туберкулез	Инfiltrативный туберкулез	Туберкулезный плеврит	Внегочные формы
0–3 года	Вакцинированы БЦЖ, n = 104	94 (90,4)	4 (3,8)	2 (2,0)				4 (3,8)
	Не вакцинированы БЦЖ, n = 20	16 (80,0)	4 (20,0)	0				0
	Значение критерия χ^2	1,806	7,253	0,391				0,795
	p	0,179	0,008	0,532				0,737
	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,12	0,235	0,056				0,08
	Сила связи	слабая	средняя	несущественная				несущественная
4–6 лет	Вакцинированы БЦЖ, n = 77	70 (90,1)	4 (5,2)				3 (3,9)	
	Не вакцинированы БЦЖ, n = 11	9 (81,8)	2 (18,2)				0	
	Значение критерия χ^2	0,866	2,671				0,444	
	p	0,352	0,103				0,506	
	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,099	0,170				0,071	
	Сила связи	несущественная	слабая				несущественная	
7–10 лет	Вакцинированы БЦЖ, n = 56	46 (82,1)	5 (8,9)		3 (5,4)	1 (1,8)	1 (1,8)	
	Не вакцинированы БЦЖ, n = 5	1 (20,0)	0		0	0	4 (80,0)	
	Значение критерия χ^2	10,024	0,486		0,282	0,091	37,317	
	p	0,002	0,486		0,596	0,764	<0,001	
	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)	0,376	0,089		0,068	0,039	0,616	
	Сила связи	средняя	несущественная		несущественная	несущественная	сильная	
11–14 лет	Вакцинированы БЦЖ, n = 75	21 (28,0)	-	1 (1,3)	22 (29,3)	22 (29,3)	7 (9,3)	2 (2,7)
	Не вакцинированы БЦЖ, n = 0							
15–17 лет	Вакцинированы БЦЖ, n = 100	5 (5,0)	1 (1,0)	6 (6,0)	35 (35,0)	50 (50,0)	2 (2,0)	1 (1,0)
	Не вакцинированы БЦЖ, n = 2				1 (50,0)	1 (50,0)	0	0
	Значение критерия χ^2				0,193			
	p				0,661			
	Коэффициент сопряженности Пирсона (C)				0,043			
	Сила связи				несущественная			

- **Таблица 2.** Структура клинических форм туберкулеза у детей с наличием ревакцинации против туберкулеза
- **Table 2.** Clinical forms of TB among revaccinated children

№	Возраст, лет	Клиническая форма, фаза процесса, бактериовыделение
1	8	Туберкулез трахеобронхиальной, бронхопальмональной, бифуркационной групп, фаза начинающейся кальцинации МБТ(-)
2	10	Очаговый туберкулез S6 обоих легких, фаза инфильтрации МБТ(-)
3	13	Туберкулезный плеврит, МБТ(-)
4	14	Инфильтративный туберкулез S9 правого легкого, МБТ(-)
5	14	Очаговый туберкулез S1 правого легкого, фаза инфильтрации МБТ(-)
6	14	Инфильтративный туберкулез в S1, S2 правого легкого, S4 левого легкого, фаза распада МБТ(-)
7	16	Очаговый туберкулез S1, S2 правого легкого, фаза инфильтрации МБТ(-)

превентивных мероприятий. Активации эндогенной инфекции и развитию вторичных форм заболевания способствовал контакт с больными туберкулезом на фоне инфицирования. У невакцинированных детей контакт с больными туберкулезом отмечен у одного ребенка. Обращает на себя внимание тот факт, что из пяти не привитых БЦЖ детей данного возраста у четырех отмечен туберкулезный экссудативный плеврит. У двух детей, которым в 6 лет проведена ревакцинация БЦЖ, выявлен активный туберкулез. У одного ребенка через два года после ревакцинации отмечен ТВГЛУ с поражением трех групп лимфатических узлов. Развитию заболевания способствовал контакт с больным туберкулезом. У второго ребенка выявлена вторичная форма туберкулеза (очаговый туберкулез S6 обоих легких), контакта больных туберкулезом не установлено.

В группе препубертатного возраста (11–14 лет), которая составила 16,7% (75 детей), все дети были привиты вакциной БЦЖ при рождении. Обращает на себя внимание выраженное утяжеление клинической структуры заболеваемости. Установлено преобладание вторичных форм туберкулеза – 58,6% (44 ребенка), у одного ребенка (1,3%) отмечен диссеминированный туберкулез легких. Все впервые заболевшие дети ранее были инфицированы микобактериями туберкулеза, в 64,0% случаев оказались в контакте с больными туберкулезом. К снижению протективного влияния вакцинации БЦЖ у детей привело сочетание препубертатного возраста,

длительного инфицирования микобактериями туберкулеза, контакта с больными туберкулезом. В данном возрасте особое значение приобретает выявление латентной туберкулезной инфекции с последующим проведением превентивных мероприятий и профилактическая работа в очагах туберкулезной инфекции. Для раннего выявления латентной туберкулезной инфекции у детей и подростков в России используется проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) «Диаскинтест» производства «АО Генериум»⁶ [9, 10]. Эффективность проведения скрининга на ТБ-инфекцию с применением пробы с АТР доказана многими исследователями и используется в клинической практике более десяти лет [11–20]. Следует подчеркнуть, что у детей, ревакцинированных БЦЖ в 6–7 лет, туберкулез развился в 13–14 лет и отмечены только вторичные формы заболевания.

В возрастной группе 15–17 лет (22,7%; 75 подростков) тенденция к более тяжелому течению заболевания выражена в значительной степени. У не привитых вакциной БЦЖ подростков отмечены только вторичные формы заболевания. Развитию туберкулеза в данном возрасте способствовали: анатомо-физиологические особенности и предшествующее заболеванию длительное инфицирование микобактериями туберкулеза, присоединение контакта с больными туберкулезом. У одного ревакциниро-

⁶ Приказ 124н от 21 марта 2017 г. №124н «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».

- **Таблица 3.** Структура клинических форм туберкулеза у детей в возрасте 7–17 лет с разной кратностью введения вакцины против туберкулеза (абс., %)
- **Table 3.** Clinical forms of TB among children aged 7–17 by the number of BCG doses (abs., %)

Кратность вакцинации БЦЖ	Клинические формы ТБ (абс., %)			
	Первичные формы ТБ	Генерализованные/диссеминированные процессы	Внелегочные формы ТБ	Вторичные формы ТБ
Вакцинированы БЦЖ однократно, n = 151	77 (51,0)	7 (4,6)	12 (7,9)	55 (36,4)
БЦЖ введена двукратно (вакцинация и ревакцинация)	1 (14,3)	0	1 (14,3)	5 (71,4)
Значение критерия χ^2	3,606	0,34	0,356	3,48
p	0,058	0,561	0,551	0,063

ванного БЦЖ подростка, который заболел через 9 лет после ревакцинации и находился в контакте с больной туберкулезом, отмечена вторичная форма заболевания.

При сравнительном анализе клинической структуры впервые выявленного туберкулеза всех возрастных групп в зависимости от проведения вакцинации у детей, не привитых БЦЖ, чаще отмечены первичные формы туберкулеза органов дыхания (32 ребенка, 84,2% у непривитых детей, и 250 детей, 60,7% у детей, привитых вакциной БЦЖ; $\chi^2 = 8,234$, $p = 0,005$). Отсутствие генерализованных форм заболевания у невакцинированных детей объясняется более частым (два раза в год) проведением иммунодиагностики, которая позволяет своевременно выявить первичное инфицирование микобактериями туберкулеза и назначить превентивную терапию. Кроме того, проведение детям с первичным инфицированием пробы с аллергеном туберкулезных органов дыхания, вероятно, позволило выявить у не привитых БЦЖ детей начальные проявления локального туберкулеза и предупредить развитие генерализованных форм заболевания.

К ограничениям проведенного исследования относится ограничение выборки только одной территорией и ретроспективный его характер.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты позволяют утверждать, что в территории с высокой распространенностью туберкулеза вакцинация БЦЖ сохраняет протективный эффект. Наиболее уязвимыми в отношении заболевания оказались дети раннего возраста, у которых на снижение поствакцинального иммунитета значительно влияет контакт с больными туберкулезом и основную роль в патогенезе заболевания играет экзогенная суперинфекция.

У детей старше 6 лет, особенно препубертатного и подросткового возраста, отмечаются вторичные формы туберкулеза, обусловленные развитием эндогенной инфекции. В данных возрастных группах большое значение имеет выявление латентной туберкулезной инфекции с последующим проведением превентивной терапии, препятствующей в дальнейшем активации эндогенной инфекции и развитию вторичных форм заболевания. Убедительных данных о дополнительном защитном эффекте ревакцинации БЦЖ не получено. Дети и подростки заболевают в различные сроки после ревакцинации БЦЖ, преобладают вторичные формы заболевания.



Поступила / Received 02.06.2022

Поступила после рецензирования / Revised 16.06.2022

Принята в печать / Accepted 17.06.2022

Список литературы / References

- Севостьянова Т.А., Аксенова В.А., Белиловский Е.М. Осложнения после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в мегаполисе. *Туберкулез и болезни легких*. 2016;94(6):20–24. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-6-20-24>.
- Sevostyanova T.A., Aksenova V.A., Belilovskiy E.M. Complications after BCG vaccination in a big city. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2016;94(6):20–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2016-94-6-20-24>.
- Colditz G.A., Brewer T.F., Berkey C.S., Wilson M.E., Burdick E., Fineberg H.V., Mosteller F. The efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature. *JAMA*. 1994;271:698–702. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8309034>.
- Dierig A., Tebruegge M., Krivec U., Heininger U., Ritz N. Current status of Bacille Calmette Guerin (BCG) immunisation in Europe – A ptbnet survey and review of current guidelines. *Vaccine*. Elsevier Ltd. 2015;33(38):4994–4999. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.06.097>.
- Altes H.K., Dijkstra F., Lugner A., Cobelens F., Wallinga J. Targeted BCG vaccination against severe tuberculosis in low-prevalence settings: epidemiologic and economic assessment. *Epidemiology*. 2009;20(4):562–568. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31819e3c1a>.
- Ahmad N.A., Abd Hamid H.A., Sahril N., Yusoff M.F.M., Naidu B.M., Aris T. Bacille Calmette-Guerin (BCG) revaccination: is it beneficial for tuberculosis control? *Open Access Scientific Reports*. 2013;2(2):1–6. Available at: <https://www.omicsonline.org/scientific-reports/2161-1068-SR-656.pdf>.
- Жемло В.М. Влияние первой противотуберкулезной ревакцинации на клиническое течение туберкулеза у детей 7–14 лет. В: Жемло В.М., Леончик Е.В. *Материалы межвузовской III научно-практической конференции молодых ученых «Молодежь и медицинская наука»*. Тверь: ГБОУ ВПО «Тверской ГМУ» МЗ РФ; 2015:105–106. Zhemlo V.M. Effect of the first TB revaccination on the clinical progression of tuberculosis in children aged 7–14 years. In: Zhemlo V.M., Leonchik E.V. *Proceedings of the Interuniversity III scientific and practical conference of young scientists Youth and Medical Science*. Tver: SEI HPE Tver State Medical University of Health Ministry of RF; 2015:105–106.
- Аксенова В.А., Гордина А.В., Стерликов С.А., Кучеряева Д.А. Кратность вакцинации БЦЖ и отдельные показатели клинической характеристики туберкулеза у детей школьного возраста. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2021;100(5):124–130. Режим доступа: <https://pediatria-journal.ru/archive?show=384§ion=6304>. Aksenova V.A., Gordina A.V., Sterlikov S.A., Kucheryayeva D.A. Frequency rate of BCG vaccination and selected indicators of clinical characteristics of tuberculosis in school age children. *Pediatria*. 2021;100(5):124–130. (In Russ.) Available at: <https://pediatria-journal.ru/archive?show=384§ion=6304>.
- Лавренюк В.В., Мотанова Л.Н. Оценка ситуации по туберкулезу в Приморском крае за последние 14 лет (2003–2016). *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017;4(4):74–76. <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.74-76>.
- Lavrenyuk V.V., Motanova L.N. Assessment of the situation for tuberculosis in Primorye over the last 14 years (2003–2016). *Pacific Medical Journal*. 2017;4(4):74–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2017.4.74-76>.
- Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И., Кудлай Д.А. Скрининг детей и подростков на туберкулезную инфекцию в России – прошлое, настоящее, будущее. *Туберкулез и болезни легких*. 2019;97(9):59–67. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
- Aksenova V.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I., Kudlay D.A. Screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Russia – past, present, future. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2019;97(9):59–67. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2019-97-9-59-67>.
- Аксенова В.А., Леви Д.Т., Александрова Н.В., Кудлай Д.А., Барышникова Л.А., Клевно Н.И. Туберкулез у детей: современные методы профилактики и ранней диагностики. *Доктор.Ру*. 2017;15(144):9–15. Режим доступа: <https://journaldoctor.ru/upload/iblock/d2c/1.pdf>.
- Aksenova V.A., Levi D.T., Aleksandrova N.V., Kudlay D.A., Baryshnikova L.A., Klevno N.I. Pediatric TB: Modern Methods for Prevention and Early Diagnostics. *Doctor.Ru*. 2017;15(144):9–15. (In Russ.) Available at: <https://journaldoctor.ru/upload/iblock/d2c/1.pdf>.
- Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. Results of QuantiferON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatric Respiratory Reviews*. 2013;14(2):S65.
- Аксенова В.А., Клевно Н.И., Барышникова Л.А., Кудлай Д.А., Николенко Н.Ю., Курилла А.А. *Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – Диаскинтест®*. М.: Первый МГМУ имени И.М. Сеченова; 2011. 12 с. Aksenova V.A., Klevno N.I., Baryshnikova L.A., Kudlay D.A., Nikolenko N.Yu., Kurilla A.A. *Guidelines for detection of tuberculosis and management of dispensary observation of persons at risk using Diaskintest® recombinant tuberculosis allergen*. Moscow: Sechenov First Moscow State Medical University; 2011. 12 p. (In Russ.)
- Кудлай Д.А., Старшинова А.А., Довгалюк И.Ф. Аллерген туберкулезный рекомбинантный: 10-летний опыт применения теста у детей и подростков в Российской Федерации (данные метаанализа). *Педиатрия имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(3):121–129. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129>.

- Kudlay D.A., Starshinova A.A., Dovgalyuk I.F. Recombinant tuberculosis allergen: 10 years of experience with the test in children and adolescents in the Russian Federation (meta analysis data). *Pediatrics*. 2020;99(3):121–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-3-121-129>.
14. Салина Т.Ю., Морозова Т.И., Паролина Л.Е., Александрова Е.Н., Докторова Н.П., Шилов В.Н., Баринбойм О.Н. Информативность использования иммунологического теста (ДИАСКИН-ТЕСТ®) в дифференциальной диагностике туберкулеза и другой легочной патологии. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010;12(2):122a. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13862228>.
- Salina T.Yu., Morozova T.I., Parolina L.E., Aleksandrova E.N., Doktorova N.P., Shilov V.N., Barinboim O.N. Informativeness of the use of the immunological test (DIASKIN-TEST®) in the differential diagnosis of tuberculosis and other pulmonary pathologies. *International Journal on Immunorehabilitation*. 2010;12(2):122a. (In Russ.) Available at: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13862228>.
15. Чугаев Ю.П., Камаева Н.Г., Цветков А.И., Кудлай Д.А., Черняев И.А. Инновационные рекомбинантные технологии выявления и диагностики туберкулеза у детей и подростков: достижения и проблемы. *Педиатрия имени Г.Н. Сперанского*. 2020;99(6):112–118. <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-112-118>.
- Chugaev Yu.P., Kamayeva N.G., Tsvetkov A.I., Kudlay D.A., Cherniaev I.A. Innovative technologies for detecting and diagnostic of tuberculosis in children and adolescents: achievements and problems. *Pediatrics*. 2020;99(6):112–118. (In Russ.) <https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-112-118>.
16. Слогоцкая Л.В., Богородская Е.М., Шамуратова Л.Ф., Севостьянова Т.А. Эффективность скрининга туберкулезной инфекции у детей и подростков в г. Москве в 2019 г. на основе нового алгоритма применения внутрикожной пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (ESAT-6/CFP-10). *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(1):15–25. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25>.
- Slogotskaya L.V., Bogorodskaya E.M., Shamuratova L.F., Sevostyanova T.A. Efficiency of screening for tuberculosis infection in children and adolescents in Moscow in 2019 based on the new procedure for using the intradermal test with tuberculosis recombinant allergen (ESAT-6/CFP-10). *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(1):15–25. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-1-15-25>.
17. Кудлай Д.А. Биомаркеры и иммунологические тесты. Экспериментально-клинические параллели латентной туберкулезной инфекции. *Туберкулез и болезни легких*. 2020;98(8):63–74. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
- Kudlay D.A. Biomarkers and immunological tests. Experimental and clinical parallels of latent tuberculosis infection. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(8):63–74. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-8-63-74>.
18. Аксенова В.А., Гордина А.В. Вопросы туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2021;(1):80–84. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-80-84>.
- Aksenova V.A., Gordina A.V. Issues on tuberculosis among children and adolescents in Russian Federation. *Pacific Medical Journal*. 2021;(1):80–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2021-1-80-84>.
19. Поддубная Л.В., Шилова Е.П., Кудлай Д.А., Докторова Н.П. Иммунодиагностические тесты в оценке специфической сенсибилизации организма *M. tuberculosis* у детей в современных эпидемических условиях. *Туберкулез и болезни легких*. 2021;99(11):47–54. <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-47-54>.
- Poddubnaya L.V., Shilova E.P., Kudlay D.A., Doktorova N.P. Immunodiagnostic tests in the assessment of specific sensitization to *M. tuberculosis* in children under the current epidemiological situation. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2021;99(11):47–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2021-99-11-47-54>.
20. Krutikov M., Faust L., Nikolayevskyy V., Hamada Y., Gupta R., Cirillo D. et al. The diagnostic performance of novel skin-based in-vivo tests for tuberculosis infection compared with purified protein derivative tuberculin skin tests and blood-based in vitro interferon- γ release assays: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infect Dis*. 2022;22(2):250–264. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00261-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00261-9).

Вклад авторов.

Авторы внесли равный вклад на всех этапах работы и написания статьи.

Contribution of authors.

All authors contributed equally to this work and writing of the article at all stages.

Информация об авторах:

Мотанова Людмила Николаевна, д.м.н., профессор Института терапии и инструментальной диагностики, Тихоокеанский государственный медицинский университет; 690002, Россия, Приморский край, Владивосток, проспект Острякова, д. 2; motanova-mail@mail.ru

Кудря Михаил Николаевич, участковый фтизиатр, Приморский краевой противотуберкулезный диспансер; 690013, Россия, Приморский край, Владивосток, 15-я ул., д. 2; hey1misha@mail.ru

Information about the authors:

Lyudmila N. Motanova, Dr. Sci. (Med.), Professor of Institute of Therapy and Instrumental Diagnostics, Pacific State Medical University; 2, Ostryakov Ave., Vladivostok, Primorsky Territory, 690002, Russia; motanova-mail@mail.ru

Michail N. Kudrya, District Phthisiologist, Primorsky Regional TB Dispensary; 2, 15th St., Vladivostok, Primorsky Territory, 690013, Russia; hey1misha@mail.ru