

Современные проблемы вакцинопрофилактики туберкулеза

Белорусский государственный медицинский университет

Поиски предохранительной вакцины против туберкулеза имеют многолетнюю историю. С момента открытия Робертом Кохом (1882 г.) возбудителя туберкулеза начались попытки создания такой вакцины. Решил эту задачу французский микробиолог, ученик Пастера – А. Кальметт. Основываясь на результатах опытов, проведенных совместно с К. Гереном, он доказал, что однократное заражение слабо вирулентными, но живыми микобактериями туберкулеза влечет за собой инфекцию с доброкачественным течением и выраженной устойчивостью к последующим реинфекциям. В честь этих ученых вакцина была названа BCG (*Bacillus Calmette et Guerin*). Первый опыт вакцинации новорожденного ребенка был проведен во Франции в 1921г. После успешной апробации этот вакцинный штамм был передан французскими учеными во многие страны, в том числе – СССР. В течение последующих 85 лет вакцинация проведена сотням миллионов людей и до настоящего времени занимает одно из приоритетных мест в профилактике туберкулеза у детей и подростков. Иммунизация против туберкулеза является обязательной в 64 странах и рекомендована в 118 странах мира [22]. Тактика применения БЦЖ различна в разных странах: 1. Вакцинация только при рождении. Этот подход соответствует рекомендациям ВОЗ и является тактикой, применяемой в наибольшем числе стран, в особенности развивающихся. Эксперты ВОЗ в последние годы настаивали на применении именно этой тактики ввиду четких доказательств того, что вакцинация БЦЖ защищает от тяжелых форм туберкулеза у детей, 2. Вакцинация БЦЖ однократно в детстве, 3. Повторные вакцинации /ревакцинации БЦЖ, 4. Отсутствие рутинного применения вакцины БЦЖ.

Несмотря на большие успехи в борьбе с туберкулезом, достигнутые благодаря вакцинопрофилактике и химиотерапии, ряд проблем еще не решен. Продолжаются дискуссии о сущности иммунобиологических реакций и изменений в организме под влиянием вакцинации БЦЖ, ее эффективности и безопасности. Согласно данным контролируемых испытаний, эффективность вакцины варьирует от 80 до 0%. Общеизвестно, что вакцина БЦЖ не всегда предупреждает заболевание, но она обеспечивает защиту от самых опасных форм туберкулеза (милиарного и генерализованного туберкулеза, туберкулезного менингита), предупреждает развитие тяжелых прогрессирующих форм заболевания у детей [2, 3, 15, 17, 21].

Одной из наиболее обсуждаемых проблем современной вакцинопрофилактики является необходимость повторных ревакцинаций БЦЖ. Длительный эксперимент, проведенный в Московской области в период с 1989 по 1996 гг. с охватом 1,2 млн. детей, доказал, что отмена повторных прививок у детей до 14 лет не увеличила заболеваемость туберкулезом в детско-подростковом возрасте, привела к снижению уровня гиперергических реакций на туберкулин в 7 раз и увеличению количества туберкулиноотрицательных детей. С другой стороны, исследование показало, что многократные ревакцинации против туберкулеза приводят к гиперсенсibilизации организма. Именно поэтому у части детей школьного возраста положительные туберкулиновые реакции, по мнению В.А. Аксеновой, отражали не инфицирование

туберкулезом, а наличие поствакцинальной аллергии после предыдущих иммунизаций [1, 4].

Изменения иммунного ответа на повторные введения вакцины носят волнообразный характер: наряду со способностью стимулировать антителообразование, фагоцитоз и цитотоксические реакции клеточного иммунитета вакцина БЦЖ может вызвать и развитие иммуносупрессии. Доказательства такой супрессии были получены в экспериментальных условиях после внутривенного введения больших доз вакцины, что может иметь и клиническое значение при вакцинации новорожденных с незрелой иммунной системой или ее дефектами [18].

Исследование Е.Ф. Чернушенко с соавт. (1991) по изучению иммунных реакций на 1-, 2- и 3-кратное введение вакцины БЦЖ установило, что однократная вакцинация приводит к активации местных иммунных реакций, увеличению содержания ц-АМФ в лимфоцитах, повышению активности ферментов, усилению цитотоксических реакций и к увеличению продолжительности жизни вакцинированных лабораторных животных при последующем заражении их вирулентными микобактериями туберкулеза. Повторное введение вакцины незначительно усиливало вышеуказанные реакции организма. Трехкратная вакцинация либо не влияла на функциональную активность иммуноцитов, либо приводила к ее снижению, уменьшая тем самым напряженность противотуберкулезного иммунитета у привитого.

Эксперты ВОЗ рекомендуют вводить БЦЖ новорожденным для защиты от наиболее тяжелых форм туберкулеза у детей и однозначно негативно высказываются в отношении повторных вакцинаций, подчеркивая, что доказательства защитной функции ревакцинаций не подкреплены научными данными и многочисленными контролируруемыми исследованиями [22]. В нашей республике на протяжении многих десятилетий применялась повторная ревакцинация. В последующем, учитывая недостаточное протективное действие повторного введения вакцины БЦЖ и рекомендации экспертов ВОЗ, многократные ревакцинации были отменены. В настоящее время в Республике Беларусь проводится ревакцинация БЦЖ в 7 лет, в отдельных категориях подростков и в 14 лет. Однако доказательной базы с позиции клинко-иммунологических, эпидемиологических и экономических данных в пользу сохранения ревакцинации в 14 лет не имеется.

Важнейшими факторами при оценке вакцины являются не только подтверждение её эффективности, но и доказательство её безопасности. С первых шагов применения вакцины БЦЖ проводилось серьезное изучение биологических и клинических особенностей реакции организма ребенка на вакцинацию, которое продолжается до настоящего времени [1,5, 8, 17]. Вакцина БЦЖ, введенная в организм новорожденного, ведет себя подобно вирулентным МБТ и быстро попадает в регионарные лимфатические узлы, кровотоки и рассеивается по различным органам и тканям. Основные изменения развиваются в лимфатических узлах, ретикуло-эндотелиальном аппарате печени и селезенки, возможны реакции со стороны крови и сдвиги нейро-гуморальной регуляции [5, 8, 10, 20]. Изменения начинаются в первые недели после введения вакцины и нарастают к 3-4 месяцам. Специфическая фаза, возникающая на пике вакцинального ответа, характеризуется образованием рудиментарного первичного туберкулезного процесса, при этом в иммунокомпетентных органах могут появиться бугорки диссеминации, а в легких – признаки альвеолита [10, 11]. Остаточная вирулентность штамма БЦЖ позволяет микобактериям вегетировать в организме ребенка в виде L-форм, вызывая

ограниченные специфические морфологические изменения с последующим рассасыванием и формированием нестерильного противотуберкулезного иммунитета (Аксенова В.А.). Патоморфологические изменения, возникающие у морских свинок под влиянием вакцинации БЦЖ, Рапопорт Я.Л. ещё в 1957г. охарактеризовал как «малую болезнь». Именно эта «малая болезнь» и служит, по его мнению, предпосылкой эффективности иммунизации. Следовательно, стойкий иммунитет развивается в том случае, если у привитого ребенка формируется локализованный туберкулез кожи, вызванный штаммом БЦЖ. Абсолютное большинство здоровых детей успешно справляются с «малой болезнью», вместе с тем в ответ на введение вакцины в организм новорожденного происходят значительные изменения. При изучении российскими учеными (Ефимова А.А. с соавт.) гуморальных показателей крови новорожденных до и после вакцинации БЦЖ установлено, что свободный гистамин в сыворотке крови детей до введения вакцины не обнаруживался, но через 9-10 дней после вакцинации содержание гистамина в крови заметно возросло. Показатель гистаминасвязывающей способности сыворотки крови оставался низким или нулевым в течение 2-3 месяцев, у детей с аллергическими заболеваниями – и более длительный срок, что сопровождалось усилением симптомов аллергии или возникновением интеркуррентных заболеваний. Вакцинальный процесс постепенно нарастает в течение 2-3 месяцев. В это время ребенка вакцинируют повторно в 1 месяц против гепатита В и в 3 месяца еще против 4 инфекций двумя вакцинами, не принимая во внимание стадию местной реакции на введение вакцины БЦЖ. Определенная часть осложнений связана как раз с проведением других прививок на фоне локализованного, но активного туберкулезного процесса в коже на месте введения вакцины БЦЖ [20].

Внутриутробное инфицирование и иммунодефицитное состояние являются противопоказанием для вакцинации БЦЖ и БЦЖ-М. Выявить первичный иммунодефицит, внутриутробное инфицирование или все ферментопатии в первые 3-4 дня после рождения ребенка не всегда представляется возможным, поэтому в ряде случаев вакцинация БЦЖ служит «скринингом» для выявления детей с дефектами иммунной системы. Кроме того, ранняя вакцинация, по мнению некоторых исследователей, нарушает порядок формирования основных иммунных реакций, «созревания» системы иммунитета у новорожденного [19].

Таким образом, становится понятно, что массовая БЦЖ-вакцинация не могла не породить серьезную проблему поствакцинальных осложнений. Осложнения вакцинации БЦЖ сопутствуют ей с самого начала применения, с изменением способа введения препарата (пероральный, подкожный, внутрикожный) менялась частота и структура осложнений [5, 6, 7, 11]. По классификации ВОЗ (1984) осложнения вакцинации БЦЖ подразделяются на 4 категории: локальные кожные поражения (подкожные инфильтраты, холодные абсцессы, язвы) и регионарные лимфадениты; персистирующая и диссеминированная БЦЖ-инфекция без летального исхода (волчанка, оститы); диссеминированная БЦЖ-инфекция и генерализованное поражение с летальным исходом, которое отмечают при врожденном иммунодефиците; пост-БЦЖ-синдром (проявления заболевания, возникшего вскоре после вакцинации БЦЖ, главным образом аллергического характера: узловатая эритема, кольцевидная гранулема, сыпи и т.п.). К 4-му типу осложнений относят также обострение имеющихся и развитие новых хронических заболеваний на фоне вакцинации или ревакцинации БЦЖ из-за недооценки противопоказаний. В последнее

время появляется все больше научных публикаций, показывающих связь прививок с такими болезнями как аутизм, сахарный диабет, ревматоидный артрит и др. [16, 19, 20]. Известно, что заболеваемость именно этими недугами стремительно растёт в тех странах, где высок уровень вакцинированности и «лекарственной нагрузки» населения.

Существенную роль в развитии осложнений оказывают свойства применяемой вакцины. Использование вакцины БЦЖ-М со сниженной антигенной нагрузкой позволило уменьшить число БЦЖ-лимфаденитов в 3-5 раз [2, 14]. В то же время тщательный анализ качества вакцин БЦЖ и БЦЖ-М, проводимый НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов, подтверждает, что российский субштамм БЦЖ обладает высокой иммуногенностью при умеренной остаточной вирулентности [13, 17].

Причинами возникновения осложнений после иммунизации туберкулезной вакциной могут являться нарушения техники внутрикожного введения препарата, сопутствующая патология у ребенка до прививки и в период развития местной прививочной реакции. Увеличение их числа в последние годы может быть связано с увеличением иммунодефицитных состояний и сопутствующих заболеваний у детей, более напряженным графиком иммунизации на первом году жизни, неправильным отбором детей. Кроме того, число осложнений растет по мере улучшения их регистрации. Тревожным фактом является увеличение количества БЦЖ-оститов (или БЦЖ-остеомиелитов). Существует мнение, что подлинная частота костных осложнений на вакцину БЦЖ в 4 раза выше зарегистрированных данных в связи с трудностью идентификации истинного возбудителя заболевания [5, 9]. Тенденция к увеличению поствакцинальных осложнений отмечается во многих странах СНГ, в том числе в Беларуси [12]. В связи с этим в России было принято Постановление Правительства Российской Федерации от 27 декабря 2000 г. № 1013 «О порядке выплаты государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций гражданам при возникновении у них поствакцинальных осложнений».

В нашей республике ежегодно регистрируется более 30 случаев осложнений прививки БЦЖ среди всех вакцинированных детей, причем каждый второй подвергается оперативному вмешательству. Проанализировано 128 историй болезни детей в возрасте до трех лет. Основным видом БЦЖ-осложнений были левосторонние лимфадениты, которые диагностированы у 60 детей, и поражения костно-суставной системы (оститы и артриты – у 63 чел.). У 17 детей с поражением костей и суставов был установлен диагноз осложненного течения вакцинации БЦЖ, а у 46 – этот диагноз был предположен после ретроспективного анализа историй болезни по совокупности характерных признаков симптомокомплекса БЦЖ-остита [5]. Реже встречались холодные абсцессы и гранулемы левого плеча (5 случаев). С 2006г. в республике налажена более точная регистрация БЦЖ-оститов, в связи с чем их число увеличилось от 5 случаев в 2006г. до 12 в 2007г. Общее количество осложнений БЦЖ-вакцинации в 2007г. превысило количество заболевших туберкулезом детей в республике.

За 2 месяца 2008г. только в клинике НИИ пульмонологии и фтизиатрии установлено 4 случая БЦЖ-остита и 9 случаев других видов БЦЖ-осложнений (6 подмышечных лимфаденитов в фазе абсцедирования, 1 холодный абсцесс, 2 диссеминированные БЦЖ-инфекции с поражением кожи, лимфоузлов и ребер). Возраст поступивших детей – от 2 месяцев до полутора лет. Всем пациентам, кроме

оперативного вмешательства, назначена химиотерапия 1-2 противотуберкулезными препаратами сроком от 3 до 12 месяцев. В последние несколько лет меняется не только количество, но утяжеляется и течение поствакцинальных осложнений, которым больше соответствует диагноз «БЦЖ-туберкулеза» с наличием казеозного некроза и бактериовыделения – в 11 случаях получен рост *M. bovis* из отделяемого свищей и удаленных лимфоузлов у детей раннего возраста (2007-2008).

Проблема осложнений вакцинации БЦЖ, их ранней диагностики и профилактики, является весьма актуальной, тем более что эффективность вакцинации БЦЖ в условиях широкого распространения лекарственно-устойчивых штаммов МБТ снижается. Об этом может свидетельствовать следующий факт: среди 4 детей, заболевших туберкулезным менингоэнцефалитом или генерализованной формой туберкулеза в 2007г., трое были вакцинированы в роддоме.

Все вышеуказанное позволяет предложить мероприятия, которые, по нашему мнению, повысят эффективность и снизят риск развития осложнений вакцинации БЦЖ:

- более широкая (или сплошная) щадящая иммунизация вакциной БЦЖ-М,
- проведение вакцинации новорожденных против гепатита и туберкулеза только в группах риска по развитию этих заболеваний,
- в случаях, когда невозможно исключить первичный иммунодефицит, отложить вакцинацию БЦЖ-М до исполнения ребенку 1 месяца или уточнения диагноза,
- проведение других прививок после окончания местной реакции на вакцинацию БЦЖ, т.е. после отпадения корочки. Если корочка сохраняется в 3 месяца, проведение следующих профилактических прививок должно быть отсрочено,
- повышение квалификации медперсонала (30-35% поствакцинальных реакций обусловлены нарушением техники внутрикожного введения вакцины).

Таким образом, вакцинация БЦЖ, безусловно, необходимая в условиях нашей страны, должна стать более безопасной для детей. Индивидуальный подход с оценкой соотношения «риск/эффективность» позволит выбрать правильные сроки, вакцину для каждого ребенка, предотвратить серьезные осложнения вакцинации и, тем самым, не дискредитировать сам метод иммунопрофилактики туберкулеза.

Литература

1. Аксенова, В. А. Специфическая профилактика туберкулеза у детей и подростков и методы ее усовершенствования: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.26. СПб., 1993. 43 с.
2. Аксенова, В. А. Современные подходы к вакцинации против туберкулеза [Электронный ресурс].
3. Аксенова, В. А. Эпидемиология и профилактика туберкулеза у детей. Вакцинация БЦЖ: Лекция для врачей. М.: МНИИФ, 1998.
4. Аксенова, В. А., Леви, Д. Т., Закирова, Н. Р. // Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 1999. № 1. С. 3 – 6.
5. Аксенова, В. А., Мушкин, А. Ю., Коваленко, К. Н., Казьмина, Е. А. и др. // Пробл. туб. 2007. № 1. С. 9 – 12.
6. Аксенова, В. А., Фомина, Е. В., Леви, Д. Т., Сенекина, Т. М. и др. // Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. Москва, 2007. С. 273.
7. Генерализованные формы БЦЖ-инфекции с поражением различных органов / Белогорцева О. И., Костромина В. П., Деркач Е. В. и др. // Материалы VII Российского съезда фтизиатров. Москва, 2003. С. 270.

8. Ефимова, А. А. Специфическая профилактика туберкулеза у детей. М.: Медицина, 1968. 322 с.
9. Ефимова, И. В., Копылова, И. Ф. // Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. Москва, 2007. С. 216.
10. Земскова, З. С., Дорожкова, И. Р. Скрыто протекающая туберкулезная инфекция. М.: Медицина, 1984. 220 с.
11. Король, О. И., Одинцов, А. И. // Современные аспекты противотуберкулезной помощи детям и подросткам: сб. науч. тр. СПб.: ГПМА, 2001. С.4 – 7.
12. Кривошеева, Ж. И., Борщевский, В. В., Бобореко, Б. А. // Материалы 2-й Респ. научно-практ. конф., посвященной 50-летию респ. туберкулезной больницы ИК-12 УДИН МВД Республики Беларусь. Минск, 2007. С. 100 – 103.
13. Леви, Д. Т., Аксенова, В. А., Александрова, Н. В., Фомина, Е. В. // Материалы VIII Российского съезда фтизиатров. Москва, 2007. С. 279.
14. Легочный и внелегочный туберкулез: Руководство для врачей / под ред. А. В. Васильева. СПб., 2007.
15. Лекции по фтизиопульмонологии / В. Ю. Мишин, А. К. Стрелис, В. И. Чуканов и др. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. 560 с.
16. Лобанова, М. В. // Мед. журнал. 2007. № 4. С. 125 – 127.
17. Митинская, Л. А. // Пробл. туберкулеза. 2003. № 1. С. 19 – 25.
18. Молекулярно-генетические механизмы туберкулезной инфекции / Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, Ю. И. Фещенко и др. // Одесса: Одес. гос. мед ун-т, 2005. 296 с.
19. Рачинский, С. В., Сухановский, В. П., Гаврилов, А. А., Понамарева, Л. Л. и др. // Педиатрия. 1998. № 2. С. 104 – 108.
20. Туберкулез у детей и подростков: руководство / под ред. О. И. Король, М. Э. Лозовской. СПб: Питер, 2005. 432 с.
21. Туберкулез у детей и подростков: руководство для врачей / под ред. Е. Н. Янченко, М. С. Греймер. СПб, 1999. 335 с.
22. WHO: Report of HIV and Childhood Immunization. Geneva, 1987. P. 42