

# Туберкулез в контексте истории БЦЖ

По данным ВОЗ, почти треть населения земного шара инфицирована микобактерией туберкулеза. Ежегодно заболевают 9 миллионов человек, около 1 миллиона заболевших — дети в возрасте до 15 лет, что составляет 11% всех новых случаев заболевания населения туберкулезом.



**Валентина АКСЕНОВА,**  
главный внештатный специалист детский фтизиатр Минздрава РФ, заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, доктор медицинских наук, профессор

## Актуальная проблема

Заболеваемость детей туберкулезом считается важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим общую эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в стране. Это связано с тем, что туберкулез у детей возникает чаще всего непосредственно после контакта с источником инфекции.

До настоящего времени в России актуальна специфическая профилактика туберкулеза у детей, благодаря которой в структуре впервые заболевших детей преобладают малые и неосложненные формы, несмотря на рост показателей заболеваемости как у взрослого, так и у детского населения. Тяжелые генерализованные формы туберкулеза у детей практически не встречаются, и даже имеется тенденция к уменьшению их числа. В структуре детской смертности преобладают дети в возрасте до 3-х лет, как правило, не привитые вакциной БЦЖ. Причем показатель смертности от туберкулеза у детей в возрасте до 1 года максимально высок и составляет 0,7 на 100 тыс. всех детей этого возраста.

Поскольку раннее введение вакцины БЦЖ обеспечивает защиту от самых опасных клинических форм туберкулеза (в частности, от милиарного туберкулеза и туберкулезного менингита), ВОЗ считает, что усилия должны быть направлены прежде всего на высокий охват прививками детей в раннем возрасте. Глобальная консультативная группа Расширенной программы иммунизации ВОЗ также рекомендует вводить БЦЖ новорожденным детям в качестве средства защиты от наиболее тяжелых форм детского туберкулеза.

При этом вакцина БЦЖ — самая старая, с 1960-х годов этой вакциной уже привито более 4 млрд людей, ее продолжают использовать для рутинной иммунизации

почти во всех странах мира, за исключением США и Нидерландов.

Когда заболеваемость туберкулезом снизилась, многие индустриально развитые страны ограничили применение БЦЖ-вакцин. Однако в 1980—90-х годах на фоне значительного роста распространения заболевания интерес к БЦЖ-вакцинации в этих странах возобновился. Первый подъем заболеваемости был связан с взаимодействием туберкулеза с ВИЧ-инфекцией. У лиц с нелеченой ВИЧ-инфекцией, ранее инфицированных *M. tuberculosis*, туберкулез развивался в 5—10% случаев. К слову, взаимодействие между этими двумя инфекциями частично ответственно за возрождение туберкулеза в США в конце 1980-х — начале 1990-х годов.

## «Противоречивая» вакцина

Вероятно, другой такой столь широко используемой и одновременно «противоречивой» вакцины, как БЦЖ, нет. Дело в том, что ее эффективность в массовых рандомизированных, контролируемых и доказательных исследованиях была крайне несопоставимой. Вакцина демонстрировала в одних случаях высокую степень защиты, а в других — бесполезность. Однако эти оценки эффективности БЦЖ-вакцинации позволили получить более полную информацию о туберкулезе у людей и сыграли важную роль в развитии

низации. Механизм защиты заключается в ограничении гематогенного распространения бактерий из места первичной инфекции. Подавление гематогенного распространения возбудителей туберкулеза снижает риск развития заболевания и реактивации процесса.

## Выход из массовых мероприятий

В отечественном здравоохранении на протяжении ряда десятилетий противотуберкулезная иммунизация остается одним из самых массовых мероприятий. Однако в девяностые годы прошлого столетия в России в организации первичной иммунизации детей раннего возраста отмечен целый ряд недостатков, заметно снижающих качество данного мероприятия и резко сокративших охват вакцинацией новорожденных — с 95% в 1988 г. до 82% в 1994 г. В большинстве регионов России было отмечено увеличение числа медицинских отводов от вакцинации новорожденных. Это было связано не столько с объективными причинами (рост удельного веса новорожденных с перинатальной патологией), сколько с субъективным подходом врачей-неонатологов при определении противопоказаний к вакцинации. В результате более 10% детей первого года жизни оказались неиммунизованы вакциной БЦЖ, что приводило к риску

денных прививками против туберкулеза в начале нового тысячелетия до 95% новорожденных. Нами были получены корректные сведения об иммунизации новорожденных вакциной БЦЖ за 2013 год по всем субъектам РФ. Охват иммунизацией БЦЖ новорожденных в большинстве регионов России превышает 90%. Медицинские противопоказания, несмотря на то, что могут вызывать значительное снижение числа вакцинированных детей в целом, не представляют существенной угрозы для мероприятий иммунизации вакциной БЦЖ, поскольку многие из этих детей получают иммунизацию позднее в ЛПУ по месту жительства.

## Уникальный эксперимент

Таким образом, вопросы первичной вакцинации против туберкулеза в России решены. Наиболее дискуссионными остаются проблемы повторных введений вакцины БЦЖ (ревакцинация БЦЖ). Чтобы снять эти вопросы, нами был подведен итог длительного эксперимента (1981—96 гг.), обосновывающего необходимость изменения календаря повторных прививок против туберкулеза. Доказано, что отмена повторных прививок у детей до 14 лет за счет увеличения интервала между ними не оказывает отрицательного воздействия на эпидемиологию туберкулеза в детском и подростковом возрасте. Контингент исследования составил 1,2 млн детей, проживавших в Московской области. Все районы Московской области были разделены на 3 группы: в 1-й отменена ревакцинация против туберкулеза детей до 15-летнего возраста, во 2-й сохранена ревакцинация в 7-летнем возрасте, в 3-й (контрольной) ревакцинацию школьников проводили по старой схеме (в 7, 12 и 17 лет). Следует особо подчеркнуть, что за всю историю использования вакцины БЦЖ для массовой противотуберкулезной иммунизации столь широкомасштабный эксперимент по изучению эффективности различных режимов ревакцинации проводился в России впервые.

Материалы исследования подтвердили мнение зарубежных авторов, что противотуберкулезная вакцинация не может препятствовать (даже с общепризнанных позиций) инфицированию микобактериями туберкулеза. Увеличение интервалов между прививками привело к нарастанию числа лиц с отрицательными реакциями на туберкулин при уменьшении числа детей с сомнительной и положительной чувствительностью. Одним из наиболее значимых отрицательных биологических воздействий многократной ревакцинации против туберкулеза является гиперсенситализация организма. Результаты эпидемиологического опыта показали, что степень гиперсенситализирующего воздействия частых ревакцинаций до настоящего времени явно недооценивалась. Полная отмена ревакцинаций привела к снижению уровня гиперергических

## Отсутствие надежного лабораторного и серологического маркера иммунитета к *M. tuberculosis* затрудняет попытки определить, как действует БЦЖ и какой уровень защиты она обеспечивает

методологии полевых испытаний вакцин. История БЦЖ содержит много аспектов фольклора и предрассудков, часто заменяющих факты в дискуссиях и политике здравоохранения. Отсутствие надежного лабораторного и серологического маркера иммунитета к *M. tuberculosis* затрудняет попытки определить, как действует БЦЖ и какой уровень защиты она обеспечивает. Это является причиной существенных ограничений в оценке при исследованиях эффективности на модели животных и в полевых испытаниях у людей.

## Механизм защиты

Самым лучшим способом иммунизации против туберкулеза считается внутрикожная инъекция вакцины БЦЖ, которая требует правильной техники введения, соблюдения дозы препарата для получения достаточного уровня гиперчувствительности замедленного типа при минимальном числе поствакцинальных осложнений. Иммунитет, индуцируемый вакциной БЦЖ, формируется приблизительно через 6 недель после имму-

заболевания туберкулезом и развитию у них тяжелых осложненных форм.

## Необходимые корректировки

С целью улучшения сложившейся ситуации в 1995 году были пересмотрены инструкции по применению вакцины БЦЖ и БЦЖ-М, где предусмотрено уменьшение перечня противопоказаний к иммунизации против туберкулеза новорожденных, сокращены сроки временных медицинских отводов, а также рекомендовано шире применять для вакцинации новорожденных вакцину БЦЖ-М. Кроме того, с учетом роста внутрибольничной инфекции в родильных домах и с необходимостью ранней выписки новорожденных, разрешено проводить вакцинацию ребенка на третьи сутки после рождения. Чтобы избежать контаминации инструментария, запрещены все парентеральные манипуляции и прививки в день иммунизации против туберкулеза. Результаты проведенных мероприятий привели к увеличению охвата новорож-

№ 31 (680) 17 ноября 2014 г.

реакций на туберкулин в 7 раз к 1991 г. и осталась стабильной до настоящего времени.

Анализ структуры заболеваемости туберкулезом детей и подростков показал, что у школьников все эти годы преобладали (80%) малые и неосложненные формы болезни, несмотря на ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу в целом в России. Следовательно, проведение ревакцинации в этом возрасте не может значительно улучшить клиническую структуру заболеваемости туберкулезом. Осложненное течение болезни с склонностью к прогрессированию процесса отмечали преимущественно в раннем детском возрасте.

Таким образом, в ходе проведенного эпидемиологического полевого опыта получено достаточно данных, свидетельствующих о биологической, эпидемиологической и организационной нецелесообразности многократной ревакцинации против туберкулеза.

Качественно проведенная иммунизация вакциной БЦЖ при рождении ребенка способствует длительному (до 10 и более лет) сохранению противотуберкулезного иммунитета в виде поствакцинальной или инфрааллергии к туберкулину на 2 ТЕ. Повторные же прививки способствуют развитию аллергии с последующим развитием более выраженной чувствительности к туберкулину.

### Новый календарь

По результатам исследования в России изменялся календарь прививок. Приказом МЗ РФ № 324 в 2003 г. изменены инструкции по применению вакцин

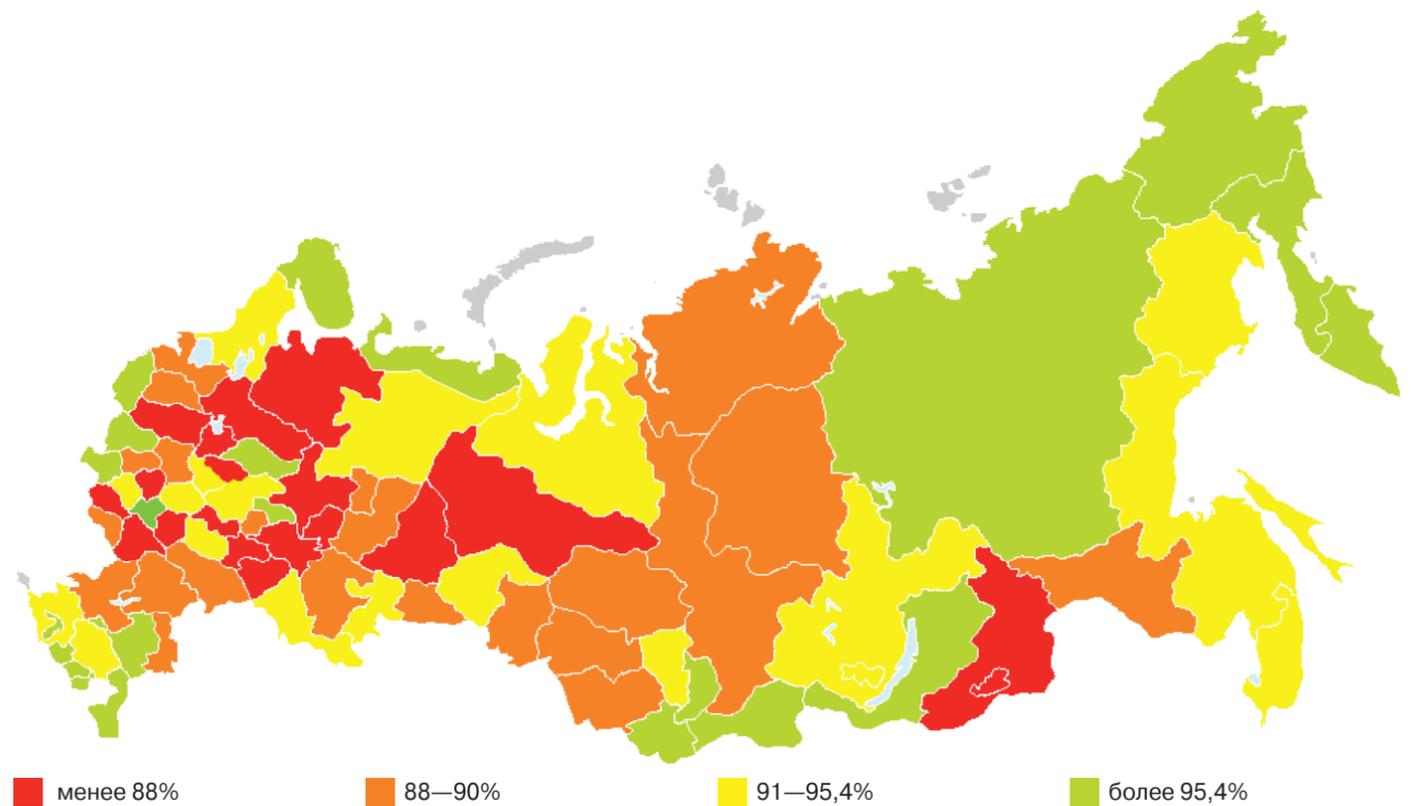
## Важно регулярно проводить переподготовку врачей-неонатологов и среднего медицинского персонала по теории иммунизации и технике проведения прививки против туберкулеза

БЦЖ и БЦЖ-М и отменены многократные ревакцинации до 30-летнего возраста (в 12 лет, 17 лет и далее каждые 5 лет до 30 лет). Сохранены только две ревакцинации в 7 и 14 лет, а с 2014 г. приказом МЗ РФ № 125-Н в стране сохранена лишь одна ревакцинация БЦЖ в 7-летнем возрасте, вакцинация новорожденных осуществляется только вакциной БЦЖ-М и разрешена (при определенных условиях) вакцинация детям, рожденным от ВИЧ-инфицированных матерей.

### Поствакцинальные явления

Следующей проблемой современной вакцинопрофилактики туберкулеза является возможность возникновения осложнений в результате введения вакцин БЦЖ. Несмотря на многолетний опыт применения вакцины БЦЖ, до настоящего времени спорным остается вопрос о ее безопасности. Так, из-за имеющегося ряда осложнений при вакцинации (подкожные холодные абсцессы, язвы на месте внутрикожного введения БЦЖ, лимфадениты регионарных лимфатических узлов, абсцедирование и кальцинация, келоидные рубцы) ряд европейских стран отказались от вакцинации и ревакцинации БЦЖ-вакциной (Дания, Германия, Швеция, Чехия). Отрицательное влияние этого мероприятия быстро отразилось на заболеваемости туберкулезом детей раннего возраста. После отмены вакцинопрофилактики туберкулеза в этих странах в 2—4 раза увеличилось число заболевших детей туберкулезом менингитом.

Рисунок. Охват новорожденных вакцинацией БЦЖ на территории Российской Федерации в 2013 году



Вакцина БЦЖ является препаратом из живых аттенуированных бактерий, и в результате ее использования могут развиваться побочные реакции и осложнения. Частота регистрируемых осложнений в России намного ниже, чем в других европейских странах. С 1995 г. сведения обо всех осложнениях прививки против туберкулеза анализируются в Республиканском центре осложнений

### Основные причины осложнений

Причинами поствакцинальных осложнений являются: биологическое свойство штамма БЦЖ, количество жизнеспособных единиц в прививочной дозе, нарушения техники внутрикожного введения вакцины, неправильный отбор детей на вакцинацию, возраст ребенка, сопутствующие заболевания, измененная реактивность детей и др. Нами проанализированы все факторы риска поствакцинальных осложнений, при этом мы также учитывали характеристику использованного для прививки препарата.

Для изучения влияния качества вакцины БЦЖ на развитие осложнений совместно с ГИСК им. Л.А. Тарасевича проведен выборочный контроль 146 серий вакцин БЦЖ и БЦЖ-М. Выявлено, что осложнения, зарегистрированные после применения серий вакцины БЦЖ, встречались в 2 раза чаще, чем в результате использования серий вакцин БЦЖ-М. Следовательно, риск возникновения у детей поствакцинальных осложнений возрастал при использовании вакцины

низации — вакциной БЦЖ-М. Учитывая высокую эффективность вакцинации при введении вакцин БЦЖ-М в стране, принято решение о переводе всех новорожденных на щадящую иммунизацию (приказ МЗ РФ от 21.03. 2014 г. № 125-Н).

Поствакцинальные осложнения у другой большой группы детей (37,8%) обусловлены нарушением техники внутрикожного введения вакцины. Квалификация медицинского персонала также оказывала значительное влияние на частоту и характер поствакцинальных осложнений.

Все нарушения техники внутрикожного введения вакцины могут быть устранены при повышении требований к персоналу, проводящему прививку. Важно регулярно проводить переподготовку врачей неонатологов и среднего медицинского персонала по теории иммунизации и технике проведения прививки против туберкулеза.

По материалам ряда исследований введение вакцины БЦЖ не повышает частоту осложнений у ВИЧ-положительных детей по сравнению с ВИЧ-отрицательными.

## Раннее введение вакцины БЦЖ обеспечивает защиту от самых опасных клинических форм туберкулеза

БЦЖ. Все проверенные серии соответствовали требованиям фармстатей на вакцины. Показатель частоты поствакцинальных лимфаденитов составил 0,012%, т.е. был в пять раз ниже регламентированного лимита. Наибольшая группа детей (42,3%) с поствакцинальными осложнениями состояла из лиц с сопутствующей патологией до прививки и в момент развития местной прививочной реакции. Это дети с патологией в постнатальном периоде, которые не вакцинировались в родильном доме в связи с медицинскими противопоказаниями (недоношенность, перинатальная энцефалопатия, гнойно-септическая инфекция), а также дети с неспецифическими заболеваниями, перенесенными до прививки или в момент развития местной прививочной реакции. Вышеперечисленные дети отнесены нами к группе риска развития осложнений после прививки против туберкулеза, в связи с этим их необходимо вакцинировать препаратом для щадящей имму-

Актуальность вакцинопрофилактики туберкулеза растет за счет увеличения ВИЧ-инфицированных матерей и, как следствие, рождения детей от таких матерей. В 1999 г. зарегистрировано 416 детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, в 2003 г. их число увеличилось до 5792, в 2004 г. — 6323, а в 2013-м — 14 420.

Таким образом, проблема осложнений после введения вакцины БЦЖ актуальна и требует постоянного внимания со стороны врачей общей практики. Результаты постоянного контроля как со стороны Роспотребнадзора, так и со стороны фтизиатрической службы, за всеми случаями возникших осложнений в последнее десятилетие привели к уменьшению числа детей с местными осложнениями (обусловленными, как правило, нарушением техники введения и правильного отбора детей к плановой вакцинопрофилактике заболевания) более чем в два раза. ■