

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

Опыт ранней щадящей иммунизации вакциной БЦЖ-М детей с перинатальным контактом по ВИЧ

С. Н. ШУГАЕВА¹, А. Г. ПЕТРОВА²

ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования»¹,
ГБОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск²

С позиций эффективности и безопасности оценен опыт ранней щадящей иммунизации вакциной БЦЖ-М детей с перинатальным контактом по ВИЧ на территории Иркутской области — регионе с высокой превалентностью и инцидентностью ВИЧ-инфекции и туберкулеза. Ранняя щадящая иммунизация на основе традиционных сроков проведения и показаний к вакцинации формирует адекватный, умеренно выраженный противотуберкулезный иммунитет, подтверждаемый местными постпрививочными реакциями и кожными туберкулиновыми тестами. Подтверждена высокая безопасность ранней щадящей вакцинации БЦЖ у детей при реализации перинатальной ВИЧ-инфекции. Клиническое течение туберкулеза у не вакцинированных детей, особенно раннего возраста, отличается тяжелым осложненным течением, склонным к прогрессированию.

Ключевые слова: вакцина БЦЖ-М, туберкулез, ВИЧ-инфекция, дети

Practice of Early Reduced-Antigenic-Load BCG-M Vaccination of HIV-Exposed Infants

S. N. Shugaeva, A. G. Petrova

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Studies¹, Irkutsk State Medical University²

A practice of an early reduced-antigenic-load BCG-M vaccination of HIV-exposed infants in Irkutsk district, a district with the high HIV and tuberculosis (TB) prevalence, had been evaluated. It had been established that the vaccination within the conventional time frame leads to the development of an anti-tuberculous immune response which, usually, is verified by the post-immunization reactions and the tuberculosis skin test results. A high safety of the reduced-antigenic-load BCG-M vaccination had been confirmed in cases with perinatally HIV-infected infants. The clinical development of the TB infection in non-vaccinated children, especially of the youngest age, had been characterized by a development of the hazardous complications which tend to be persistent.

Keywords: BCG-M vaccination, tuberculosis, HIV-infection, infants

Контактная информация: Шугаева Светлана Николаевна — к. м. н., доцент кафедры туберкулеза ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования»; 664049 г. Иркутск, м/н Юбилейный, д. 100; 8-914-924-34-30, shugaeva_s@mail.ru

УДК 615.37:616.98

Неотъемлемой составляющей системы профилактики туберкулеза у детей в нашей стране является вакцинация БЦЖ в первые дни жизни ребенка [1]. Особое значение имеет предупреждение заболевания туберкулезом у детей с перинатальным контактом по ВИЧ, с учетом высокого риска туберкулеза в этой группе на территориях с высокой инцидентностью и превалентностью туберкулеза и ВИЧ-инфекции [2–4].

Принимая во внимание опыт вакцинопрофилактики других инфекций у больных ВИЧ-инфекцией детей [5–7] и в соответствии с рекомендациями ВОЗ для территорий с высокой заболеваемостью туберкулезом [8], в Иркутской области с 2004 г. действует приказ управления здравоохранения (№ 502/124-п от 06.07.2004 г.), который в рамках комплекса услуг по оказанию медицинской помощи детям, рожденным больными ВИЧ-инфекцией матерями, установил проведение им ранней щадящей иммунизации против туберкулеза [9]. Используется вакцинный препарат БЦЖ-М, менее реактогенный и, соответственно, более безопасный по сравнению с вакциной БЦЖ [1,10]. Первичная иммунизация проводится всем новорожденным детям, рожденным больными ВИЧ-инфекцией матерями, на 3–7 день жизни при отсутствии общих противопоказаний для вакцинации против туберкулеза. Новорожденным, не получившим прививку по медицинским показаниям, вакцинация БЦЖ-М проводится в детской поликлинике сразу после исчезновения состояний, явившихся причиной отказа от вакцинации в первые дни жизни ребенка. Дети, вакцинированные БЦЖ-М, выписыва-

ются из родильного дома только после документально подтвержденного отсутствия заболевания туберкулезом у совместно проживающих и членов его семьи.

Цель настоящего исследования: анализ эффективности и оценка безопасности ранней щадящей иммунизации против туберкулеза детей, перинатально экспонированных ВИЧ на основе традиционных сроков проведения и показаний к вакцинации БЦЖ.

Материалы и методы исследования

С одобрения этического комитета проведено рандомизированное исследование, включающее 244 детей, перинатально экспонированных ВИЧ. Из них: 154 перинатально ВИЧ-экспонированных ребенка в возрасте 2–18 мес.; 51 ребенок с реализованной перинатальной ВИЧ-инфекцией в возрасте 12 мес. — 12 лет; 38 детей, больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией, в возрасте 7 мес. — 12 лет. Проведен анализ осложнений вакцинации БЦЖ у 91 ребенка в возрасте от 3 мес. до 2 лет (сплошная выборка), зарегистрированных в 2005–2011 гг. в Иркутской области.

Данные представлены в виде относительных величин и 95% доверительных интервалов к ним [ДИ]. Для анализа связи двух признаков использовался метод ранговой корреляции Спирмена. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез о существовании различий показателей между группами p принят равным 0,05. Использован критерий χ^2 (при $P_n < 10$ — с поправкой Йетса) при сравнении групп по бинарному признаку.

Результаты и их обсуждение

Иркутская область относится к территориям с высокой превалентностью и инцидентностью ВИЧ-инфекции и туберкулеза, с неблагоприятной динамикой сочетанной патологии (рис. 1). Широкое вовлечение в эпидемию женщин репродуктивного возраста привело к ежегодному увеличению числа детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями [3, 4]. Так, в 1999 г. в области родилось 34 перинатально ВИЧ-экспонированных ребенка; в 2002 — 319 детей; в 2007 — 2012 гг. — свыше 600—700 детей ежегодно. За период с 1999 г. по 2012 г. от больных ВИЧ-инфекцией матерей в области родилось более 6 000 детей.

Из 38 детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, заболевших туберкулезом, 42,1% [23,8; 60,4] детей по разным причинам не были привиты вакциной БЦЖ-М. Подавляющее большинство не иммунизированных детей (14 детей — 87,5%) проживали в семейном или квартирном контакте с больными туберкулезом, выделяющими микобактерии туберкулеза (МБТ), у 6 детей (37,5%) один или оба родителя умерли от туберкулеза, ассоциированного с ВИЧ-инфекцией. Возраст 11-ти не вакцинированных БЦЖ детей (68,75%) не превышал 3-х лет на момент установления диагноза туберкулеза. У детей раннего возраста туберкулез протекал наиболее тяжело, с развитием осложненных, сочетанных и прогрессирующих форм — 8 детей (72,73%). Туберкулез у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, не привитых БЦЖ-М, протекал с более частым развитием осложненных и диссеминированных вариантов туберкулеза; в 2-х случаях развился фатальный генерализованный туберкулез (рис 2).

В группе детей с моноинфекцией ВИЧ ($n = 51$) не вакцинированы БЦЖ-М 20 детей — 39,2% [23,9; 54,5], причем 12 из них — 60% рождены до принятия решения о вакцинации детей из перинатального контакта с ВИЧ-инфекцией в периоде новорожденности. Остальные дети имели обоснованные медицинские отводы от прививок живыми вакцинами (клинические признаки иммунодефицита, тяжелое поражение ЦНС и др.), один ребенок прибыл из другого региона в возрасте 12 месяцев. Среди привитых БЦЖ-М детей (31 чел.) местная прививочная реакция в виде рубца ($Me = 4 \pm 2$ мм) зарегистрирована у подавляющего большинства детей (29 из 31 ребенка; 93,55%). Охват вакцинацией БЦЖ-М детей с ВИЧ-инфекцией, рожденных после 2004 г., составил 79,5% (31 из 39 детей), что свидетельствует о хорошем уровне специфической иммунизации детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией.

Среди детей, перинатально экспонированных ВИЧ ($n = 154$), вакцинированы БЦЖ-М 133 ребенка — 86,4%, [80,3; 92,5], из них в родильном доме — 90,9% [85,4; 96,5%], привиты в более поздние сроки — 9,1% [3,5; 14,6%] детей. Охват вакцинацией этой группы детей не отличается от таковой в общей популяции детей. Местная прививочная реакция оценена у 82 детей. У 95,12% [89,3; 100] детей сформирован рубец ($Me = 4 \pm 2$ мм), что доказывает адекватность иммунного ответа при щадящей вакцинации БЦЖ-М у детей, перинатально экспонированных ВИЧ.

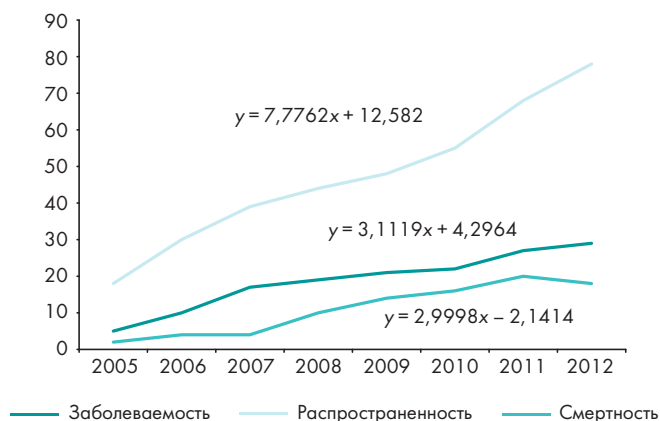


Рисунок 1. Динамика основных эпидемиологических показателей по туберкулезу в сочетании с ВИЧ-инфекцией (на 100 тыс.) в Иркутской области за период 2005–2012 гг.

При анализе туберкулиновой чувствительности у больных ВИЧ-инфекцией детей выявлено преобладание отрицательных реакций при пробе Манту: у не привитых вакциной БЦЖ-М — 75% [45,7; 88,1] детей (15 из 20). Среди вакцинированных БЦЖ-М отрицательные кожные реакции зарегистрированы более чем в половине случаев — 58,06% [37,5; 78,6%] детей; БЦЖ-индуцированная кожная чувствительность развилась лишь у 7 детей — 22,58% [4,8; 40,4]. Выявлена слабая корреляционная связь между размерами поствакцинного рубца и папулы при пробе Манту ($r = 0,22$; $p = 0,001$).

У детей, перинатально экспонированных ВИЧ, в возрасте старше 6 мес. БЦЖ-индуцированная туберкулиновая реакция развилась у 66 из 97 детей — 68,04% [57,7; 78,3], что, наряду с местной реакцией на введение вакцины, свидетельствует о развитии эффективного противотуберкулезного иммунитета. Установлена умеренная корреляционная связь размеров поствакцинных рубцов и папул на месте введения кожного теста ($r = 0,48$; $p = 0,001$).

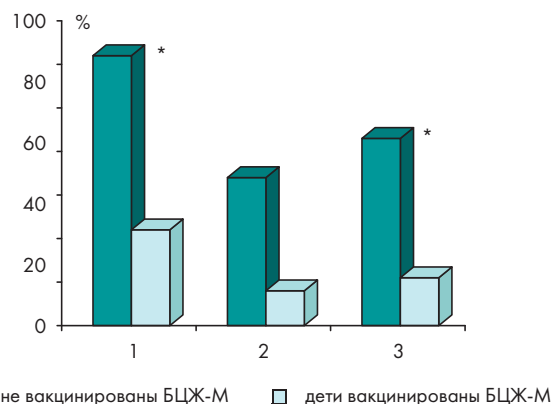


Рисунок 2. Частота встречаемости (%) раннего возраста манифестации и клинических вариантов туберкулеза детей ВИЧ-ассоциированным туберкулезом в зависимости от вакцинационного статуса: 1 — возраст до 3 лет; 2 — диссеминированные, в том числе генерализованные процессы; 3 — осложненное течение туберкулеза (* — достоверность различий по критерию χ^2 с поправкой Йетса)

Таблица 1. Частота встречаемости БЦЖ-индуцированных реакций у ВИЧ-экспонированных и больных ВИЧ-инфекцией детей, (Р [ДИ], %)

Постпрививочные реакции БЦЖ-М	Дети, перинатально экспонированные ВИЧ старше 6 мес., n = 82 (1)	Дети с моноинфекцией ВИЧ, n = 31 (2)	Дети с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом, n = 22 (3)	Статистическая значимость различий*
Постпрививочный рубец	95,12 [89.26; 100]	93,55 [81.66; 100]	59,09 [34.1; 84.09]	$p_{1-3} = 0,0029$ $p_{2-3} = 0,0069$
БЦЖ-индуцированная туберкулиновая чувствительность	68,04 [58.14; 78.66]	22,58 [4.71; 40.48]	13,64 [0; 32.39]	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0001$

* — по критерию χ^2 , при $p_n < 10$ — χ^2 с поправкой Йетса

В таблице 1 представлена частота встречаемости развития поствакцинных рубцов и БЦЖ-индуцированных туберкулиновых реакций в наблюдаемых группах детей. Статистически значимо чаще заболевание туберкулезом развивается у детей с низким поствакцинным иммунным ответом, подтвержденным отсутствием постпрививочного рубца и БЦЖ-индуцированной кожной туберкулиновой чувствительности.

С позиций безопасности оценен вклад осложнений вакцинации БЦЖ у детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией матерями, в общее количество осложнений, зарегистрированных на территории области, за период с 2005 по 2011 гг. За время массовой вакцинации детей, перинатально экспонированных ВИЧ (с 2004 г. вакцинировано более 4 000 детей), зарегистрирован лишь один случай локального осложнения БЦЖ. Ребенок, рожденный больной ВИЧ-инфекцией женщиной, вакцинирован БЦЖ-М в условиях родильного дома на 5-й день жизни. В возрасте 3-х месяцев диагностировано осложнение БЦЖ в виде левого аксиллярного лимфаденита. Проведено успешное противотуберкулезное лечение. Реализации ВИЧ-инфекции не произошло, и в возрасте 18 месяцев ребенок был снят с медицинского учета по риску перинатальной ВИЧ-инфекции.

При анализе структуры поствакцинальных осложнений у 90 ВИЧ-негативных детей установлено, что статистически чаще регистрируются локальные кожные поражения и регионарные лимфадениты — 64,13% [53,1; 75,1] детей. Ограниченные проявления поствакцинальных осложнений в виде холодных абсцессов, инфильтратов (34 ребенка — 57,63%) и регионарных лимфаденитов (29 детей — 49,15%) встречаются с равной частотой, у 4 детей (6,78%) диагностировано их сочетанное поражение.

У больных ВИЧ-инфекцией детей, вакцинированных БЦЖ в первые дни или месяцы жизни, до настоящего времени (за период 2004—2012 гг.) осложнений БЦЖ не зарегистрировано.

Выводы

1. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности ранней щадящей иммунизации БЦЖ-М детей, перинатально экспонированных ВИЧ.

2. Проведение вакцинации против туберкулеза у детей, перинатально экспонированных ВИЧ, не требует

дополнительных методов обследования, особых показаний и индивидуального графика вакцинации и успешно реализуется с соблюдением традиционных сроков и на основе общих показаний, принятых во фтизиатрии.

3. Щадящий метод иммунизации формирует адекватный, умеренно выраженный противотуберкулезный иммунитет, подтверждаемый местными реакциями и кожными туберкулиновыми тестами.

4. Показана высокая безопасность ранней щадящей вакцинации БЦЖ-М детей с реализованной перинатальной ВИЧ-инфекцией.

5. Клиническое течение туберкулеза у не вакцинированных БЦЖ детей, особенно раннего возраста, достоверно отличается тяжелым осложненным течением, склонным к прогрессированию.

Литература:

1. Туберкулез у детей и подростков / Под редакцией В.А. Аксеновой. — М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007. — 272 с.
2. Клевно Н.И. Проблемы сочетания ВИЧ и туберкулезной инфекции у детей (эпидемиология, вакцинопрофилактика, диагностика и превентивное лечение) / Н.И. Клевно, В.А. Аксенова // Пробл. туберкулеза. — 2008. — № 11. — С. 30—35.
3. Петрова А.Г. Перинатальная ВИЧ-инфекция. — Иркутск: РИО НЦРВХ СО РАМН, 2010. — 248 с.
4. Shugaeva S.N. The raging spread of HIV infection in the children and adolescents of the Irkutsk District of Siberia / S.N. Shugaeva, A.G. Petrova, I.V. Zaitsev // The International Journal of Health Wellness and Society. — 2011. — V. 1. — № 3. — P. 83—88.
5. Проблемы иммунизации ВИЧ-инфицированных детей / С.М. Харит и др. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2005. — Т. 25. — № 6. — С. 13—17.
6. Результаты иммунизации ВИЧ-инфицированных детей против кори и дифтерии / С.М. Харит и др. // Вопросы современной педиатрии. — 2006. — Т. 5. — № 2. — С. 12—16.
7. Иммунизация ВИЧ-серопозитивных детей (ретроспективное исследование) / Н.Ф. Снегова и др. // Детские инфекции. — 2004. — № 2. — С. 30—34.
8. Протоколы ВОЗ для стран СНГ по предоставлению помощи и лечению ВИЧ-инфекции и СПИДа. — Женева, 2004.
9. О БЦЖ вакцинации детей из перинатального контакта по ВИЧ: приказ ГУЗ и ЦГСЭН в Иркутской области от 06.07.2004 г. № 502/124-п. — Иркутск. — 2004.
10. Севастьянова Т.А. Локальные осложнения после вакцинации БЦЖ у детей раннего возраста в современных условиях / Т.А. Севастьянова, О.К. Киселевич, А.Н. Юсубова // Детские инфекции. — 2011. — Т. 10. — № 2. — С. 42—46.