

Туберкулезная вакцина БЦЖ: иммунологическая и клиническая эффективность у детей, рожденных от женщин с ВИЧ-инфекцией

Н. И. Клевно*, В. А. Аксенова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2, Москва, 127473, Российская Федерация

В статье приведен анализ результативности вакцинации и ее влияния на характер туберкулезного процесса у детей с перинатальным контактом по ВИЧ. В качестве объекта исследования использовали истории болезни стационарных больных, выписки из историй болезни и амбулаторных карт больных туберкулезом детей до 14 лет: детей с ВИЧ-инфекцией было 109 пациентов, детей из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции (экспонированные по ВИЧ, но не заразившиеся ВИЧ) — 97. Состояние поствакцинального иммунитета оценивали по наличию и размерам поствакцинального рубчика и ответной реакции на пробу Манту. Клиническую эффективность вакцинации БЦЖ оценивали по тяжести туберкулезного процесса у вакцинированных и невакцинированных детей. Установлено, что иммунизация детей вакциной туберкулезной БЦЖ (БЦЖ-М) является безопасной и эффективной у детей, рожденных от женщин с ВИЧ-инфекцией, но неинфицированных ВИЧ. У детей с ВИЧ-инфекцией вакцинация туберкулезной вакциной не обладает достаточной иммунологической и клинической эффективностью: реакция на пробу Манту с 2 ТЕ была положительной лишь у трети привитых; доля диссеминированных процессов среди вакцинированных пациентов по сравнению с группой невакцинированных детей, экспонированных по ВИЧ, достоверно не различалась. Сделан вывод, что вакцинацию детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, но не зараженных ВИЧ, необходимо проводить в период новорожденности. Вакцинация ВИЧ-инфицированных детей не является целесообразной, поскольку при ее малой клинической эффективности существует риск развития диссеминированных форм осложнений, в частности генерализованная БЦЖ-инфекция у детей, зараженных ВИЧ, может развиваться в течение 3 лет с момента вакцинации.

Ключевые слова: туберкулез; вакцина БЦЖ; эффективность и безопасность вакцины; ВИЧ-инфекция; дети, экспонированные по ВИЧ; проба Манту

Для цитирования: Клевно НИ, Аксенова ВА. Туберкулезная вакцина БЦЖ: иммунологическая и клиническая эффективность у детей, рожденных от женщин с ВИЧ-инфекцией. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение* 2018;18(2):114–120. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-2-114-120>

* **Контактное лицо:** Клевно Надежда Ивановна; n.i.klevno@mail.ru

BCG Tuberculosis Vaccine: Immunological and Clinical Efficacy in Children Born to HIV-Infected Women

N. I. Klevno*, V. A. Aksenova

National Medical Research Centre of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, 4/2 Dostoevskogo St, Moscow 127473, Russian Federation

The article analyses the efficacy of vaccination and its influence on the nature of tuberculosis process in children perinatally exposed to HIV. The study analysed hospital records, hospital discharge summaries and outpatient medical records of children under 14 with tuberculosis: there were 109 HIV-infected children and 97 children perinatally exposed to HIV (but not HIV-infected). The postvaccinal immunity status was assessed by the presence and size of the vaccination scar and the response to the Mantoux test. The clinical efficacy of the BCG vaccination was assessed by the severity of tuberculosis in vaccinated and non-vaccinated children. It was shown that immunization with BCG vaccine (BCG-M) was safe and efficacious in children born to HIV-infected women but not infected with HIV. At the same time the vaccine did not demonstrate sufficient immunological and clinical efficacy in HIV-infected children: the response to the Mantoux test, 2 TU, was positive only in one third of all vaccinated children; there was no statistically significant difference in the frequency of disseminated processes in vaccinated children as compared to the non-vaccinated children perinatally exposed to HIV. A conclusion was made that children born to HIV-infected mothers but not infected with HIV must be vaccinated during the neonatal period. The vaccination of HIV-infected children is not advisable due to its low clinical efficacy and the risk of development of disseminated complications, for instance, the generalized BCG infection in HIV-infected children may develop over a period of 3 years after vaccination.

Key words: tuberculosis; BCG vaccine; vaccine efficacy and safety; HIV infection; HIV-exposed children; Mantoux test

For citation: Klevno NI, Aksenova VA. BCG Tuberculosis Vaccine: Immunological and Clinical Efficacy in Children Born to HIV-Infected Women. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2018;18(2):114–120. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-2-114-120>

* **Contact person:** Nadezhda I. Klevno; n.i.klevno@mail.ru

Туберкулез остается серьезной проблемой общественного здравоохранения. К числу важных профилактических мероприятий в борьбе с туберкулезом относится специфическая профилактика этой инфекции в период новорожденности [1]. В нашей стране вакцинация против туберкулеза в период новорожденности является обязательной: охват иммунизацией БЦЖ (БЦЖ-М) составляет более 88 % [2]. Иммунизация детей препаратом из живых аттенуированных микобактерий вакцинного штамма в ряде случаев может быть причиной развития осложнений как местных (локальных), так и генерализованных [2].

Возникает закономерный вопрос о необходимости вакцинации БЦЖ детей с ВИЧ-инфекцией, когда риск развития осложнений, в том числе генерализованных, значительно повышается [3]. Впервые обратили внимание на безопасность вакцины БЦЖ у ВИЧ-инфицированных детей эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в 1987 г., они рекомендовали при отсутствии клинических признаков ВИЧ-инфекции вакцинировать новорожденных от ВИЧ-инфицированных женщин [4, 5]. Однако в 2007 г. ВОЗ пересмотрела эту политику и рекомендовала отказаться от вакцинации БЦЖ ВИЧ-инфицированных младенцев, в том числе при отсутствии симптомов, характерных для ВИЧ-инфекции [3].

Данное решение было основано на полученных результатах исследования, свидетельствовавших о повышенном риске возникновения диссеминированного туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией (включая бессимптомную форму) в момент вакцинации [6, 7].

В нашей стране календарнопрофилактика проводится в рамках национального календаря профилактических прививок (приказ Минздрава РФ от 21 марта 2014 г. № 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показателям»), в котором предусмотрена возможность иммунизации вакциной БЦЖ детей, рожденных женщинами с ВИЧ-инфекцией и получавших трехэтапную химиопрофилактику перинатальной передачи ВИЧ. Вакцинацию ВИЧ-инфицированных детей против туберкулеза согласно этому документу не проводят.

С одной стороны, дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, относятся к группе риска по развитию заболевания туберкулезом, с другой — ВИЧ-инфицированные младенцы относятся к группе риска по развитию диссеминированных осложнений вакцины БЦЖ, хотя степень риска остается неопределенной [8].

Изучение клинической эффективности БЦЖ у экспонированных младенцев имеет важнейшее значение для принятия решения об иммунизации против туберкулеза таких детей с позиции «польза/риск».

Исследование не носит комплексный характер определения клинической эффективности вакцинации против туберкулеза детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Приведены результаты наблюдений в соответствии с целью изучения иммунологической и клинической эффективности вакцины БЦЖ у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин.

Материалы и методы

Объект исследования — истории болезни стационарных больных, выписки из историй болезни и амбулаторных карт больных туберкулезом детей до 14 лет. Из них: детей с ВИЧ-инфекцией было 109 пациентов, детей из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции (экспонированные по ВИЧ, но не заразившиеся ВИЧ) — 97.

Для проведения анализа клинической эффективности вакцины БЦЖ пациенты с туберкулезом, экспонированные по ВИЧ-инфекции, были разделены на 2 группы (табл. 1): дети, больные ВИЧ-инфекцией (по международной классификации болезней десятого пересмотра (МКБ-10) — В23); дети с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции (МКБ-10 — R75). Треть детей (29,1 %) среди пациентов указанных групп были вакцинированы БЦЖ (препаратом вакцины БЦЖ или БЦЖ-М). В группе детей с ВИЧ-инфекцией 41 % были вакцинированы БЦЖ, а в группе детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции этот показатель составлял только 15,5 %. До 2011 г. противопоказанием для проведения новорожденным противотуберкулезной вакцинации в родильном доме являлась ВИЧ-инфекция у матери. Возможно, значительная разница вышеуказанных показателей обусловлена тем, что женщины из группы В23 чаще поступали в родильное отделение без установленного диагноза ВИЧ-инфекции, в связи с чем ошибочно чаще под вакцинацию попадали дети с ВИЧ-инфекцией [9, 10].

В большинстве случаев вакцинация новорожденных была проведена в родильных домах на 3–7 сут жизни. Доля таких детей составила 75 % от всех вакцинированных. Остальные дети (25 %) были вакцинированы в условиях детской поликлиники. Количество вакцинированных в возрасте до 1 года составило 8,3 %, с 1 до 1,5 года — 10 % и с 1,5 года до 2 лет — 6,7 %. Среди вакцинированных в период новорожденности несколько меньше (60 %) вакцинировано детей без ВИЧ-инфекции, чем детей с ВИЧ-инфекцией (80 %).

Не было существенных возрастных различий по заболеваемости вакцинированных детей в группе детей, больных ВИЧ-инфекцией (51,1 %) и детей с перинатальным контактом по ВИЧ. Дети в возрасте 3–6 лет составляли 51,1 и 60,0 % соответственно.

Для обработки данных использовали программу Microsoft Office Word Excel версии 2007, а также пакет прикладных программ Statistica 10.0 фирмы StatSoft Inc. с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Наблюдаемые частоты явлений оценивали по вычислению отношения шансов (ОШ). Для точности оценки интересующих нас параметров использовали доверительные интервалы (95 % ДИ). Различия считали достоверными, если доверительный интервал не включал ноль. Вероятность достоверности различий зависела от принятого значения вероятности ошибки первого рода.

В современных условиях состояние поствакцинального иммунитета принято оценивать по наличию и размерам поствакцинального рубчика и ответной реакции на пробу Манту. Хотя эти критерии являются условными для характеристики напряженности противотуберкулезного иммунитета, особенно при отсутствии рубчика и отрицательной реакции на туберкулиновые пробы [11, 12], мы использовали их для оценки поствакцинального иммунитета. Клиническую эффективность

Таблица 1. Наличие вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М у детей, больных туберкулезом, экспонированных по ВИЧ-инфекции

Вакцинация БЦЖ/БЦЖ-М	Больные туберкулезом				Всего	
	группа В23		группа R75		абс.	%
	абс.	%	абс.	%		
Привиты	45	41	15	15,5	60	29,1
Не привиты	64	59	82	84,5	146	70,9
Всего	109	100	97	100	206	100

вакцинации БЦЖ оценивали по тяжести туберкулезного процесса у вакцинированных и невакцинированных детей.

Результаты и обсуждение

Изучение клинической эффективности вакцинации БЦЖ в группе R75 (дети с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции)

Прежде всего следует отметить, что невакцинированные дети из группы R75 были инфицированы микобактериями туберкулеза в раннем детском возрасте: каждый третий ребенок заразился микобактериями туберкулеза (МБТ) в возрасте до 1 года, а к 2 годам количество зараженных детей составило 89 %. Доля инфицированных МБТ детей в возрасте от 3 до 5 лет составила лишь 11 %. Среди невакцинированных БЦЖ детей количество больных туберкулезом в возрасте 0–2 года было больше, чем среди детей старше 3 лет: 61 % (50 из 82 пациентов) и 39 % (32 ребенка из 82) соответственно (ОШ = 2,57; 95 % ДИ 1,02–4,7).

Практически все (96,9 %) заболевшие туберкулезом пациенты находились в тесном контакте с источником туберкулезной инфекции до выявления заболевания, что подтверждает постулат: дети раннего возраста, находясь в постоянном контакте с источником инфекции, как правило, в результате инфицирования заболевают туберкулезом. Вакцинированные БЦЖ дети с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции также чаще инфицировались МБТ в течение первых 2 лет жизни (66,7 %), так как находились в постоянном контакте с ис-

точником туберкулезной инфекции в 100 % случаев. Однако этот показатель ниже, чем в группе невакцинированных детей (89 и 66,7 %), а для детей старше 3 лет, наоборот, выше (11 и 33,3 % соответственно). В возрасте до 1 года был инфицирован каждый четвертый ребенок. Доля больных туберкулезом в возрасте 0–2 года была меньше по сравнению с детьми старше 3 лет.

Таким образом, вакцинация БЦЖ в период новорожденности в определенной мере предохраняла детей этой группы от туберкулезной инфекции по сравнению с детьми, не получившими прививку БЦЖ. Среди непривитых детей 9 из 10 инфицировались МБТ в течение первых 2 лет, а вакцинированные БЦЖ — 6 из 10 детей (ОШ = 4,07; 95 % ДИ 1,19–8,09). Туберкулезом чаще заболевали дети в раннем возрасте: 61,0 % против 33,3 % (ОШ = 3,16; 95 % ДИ 1,06–5,97).

У детей группы R75 исследовали влияние вакцинации БЦЖ на течение туберкулеза и возможность предупреждения гематогенно-диссеминированных форм заболевания (табл. 2). Отмечено, что у вакцинированных детей туберкулез протекал в основном «гладко» — в 86,6 % случаев (у 13 пациентов из 15); осложненное течение туберкулезного процесса (ателектаз легочного сегмента) наблюдалось у одного ребенка в возрасте 1,5 лет и одного — в возрасте 6 лет, что составило 13,4 % случаев. Среди привитых БЦЖ диссеминация процессов и внелегочная локализация процесса не выявлены. В структуре клинических форм туберкулеза чаще диагностировали туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) — 73,3 %. Первичный туберкулезный комплекс (ПТК) выявлен у 4 детей

Таблица 2. Формы туберкулеза у детей из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции, вакцинированных и не вакцинированных БЦЖ (группа R75)

Форма туберкулеза	Больные туберкулезом			
	Возраст (лет)			Всего 97 (100 %)
	0–2	3–6	7–14	
Вакцинированные				
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
ТВГЛУ + ПТК «гладкое» течение	4 (26,6)	8 (53,3)	1 (6,7)	13 (86,6)
ТВГЛУ + ПТК осложненное течение	1 (6,7)	1 (6,7)	—	2 (13,4)
Диссеминированный	—	—	—	—
Внелегочной	—	—	—	—
Всего	5 (33,3)	9 (60,0)	1 (6,7)	15 (100)
Невакцинированные				
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
ТВГЛУ + ПТК «гладкое» течение	26 (31,8)	23 (28)	1 (1,2)	50 (61)
ТВГЛУ + ПТК осложненное течение	21 (25,6)	7 (8,6)	—	28 (34,2)
Диссеминированный	1 (1,2)	1 (1,2)	—	2 (2,4)
Внелегочный	2 (2,4)	0	0	2 (2,4)
Всего абс. (%)	50 (61,0)	31 (37,8)	1 (1,2)	82 (100)

Примечание. ТВГЛУ — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов; ПТК — первичный туберкулезный комплекс.

из 15 (26,7 %). Следует подчеркнуть, что у детей дошкольного возраста в 40 % случаев выявлен туберкулез в фазе обратного развития (уплотнения и кальцинации).

У пациентов, не привитых БЦЖ, «гладкое» течение туберкулеза отмечено более чем у половины заболевших (61,0 %), и почти у 40 % больных туберкулез был осложненным, а в отдельных случаях с гематогенным распространением инфекции. Осложнения первичного туберкулеза (ателектаз, бронхолегочное поражение, очаги обсеменения) диагностированы в 34,2 % случаев, причем осложненное течение заболевания встречалось значительно чаще (в 3 раза) у детей в возрасте 0–2 года по сравнению с детьми старше 3 лет (25,6 и 8,6 % соответственно; ОШ = 3,82; 95 % ДИ 1,07–7,85). У двух пациентов, не вакцинированных БЦЖ, в возрасте 3 года 8 мес. и 1 год 10 мес. был диагностирован генерализованный туберкулез: множественная локализация, в том числе с поражением мозговых оболочек. В 2 случаях диагностирован туберкулез внелегочной локализации: туберкулезный менингит у ребенка в возрасте 8 мес. и туберкулезный спондилит — в возрасте 2 лет.

В целом у детей, не получивших БЦЖ-вакцинацию в период новорожденности, так же как и у вакцинированных, преобладал ТВГЛУ (74,5 %); ПТК обнаружен у 17 детей из 82 (20,7 %); у 4 (4,8 %) — туберкулез с гематогенным распространением МБТ. Туберкулезный процесс в фазе обратного развития был выявлен в 28,5 % случаев.

Таким образом, проведенное изучение в группе R75 клинической эффективности противотуберкулезной вакцинации показал, что вакцинация БЦЖ детей, не заразившихся ВИЧ в перинатальном периоде, снижает риск раннего инфицирования и заболевания туберкулезом и предполагает более благоприятное течение туберкулезного процесса по сравнению с не вакцинированными БЦЖ (86,6 и 61 %; ОШ = 1,83; $p < 0,05$). Вакцинация БЦЖ также снижает риск развития диссеминации процесса.

Изучение клинической эффективности вакцинации БЦЖ в группе В23 (ВИЧ-инфицированные дети)

Из 45 ВИЧ-инфицированных детей 36 были привиты от туберкулеза в родильных домах. Остальные 9 детей привиты в амбулаторных условиях в возрасте 1–2 года. Трое из этих 9 детей вакцинированы после снятия с учета, а ВИЧ-инфекция установлена у них после выявления туберкулеза; ВИЧ-статус 5 вакцинированных детей был неизвестен, так как они не наблюдались по этой инфекции до заболевания туберкулезом; один ребенок с ВИЧ-инфекцией привит ошибочно в возрасте двух лет.

Мы изучили течение туберкулезного процесса у детей с ВИЧ-инфекцией, привитых и не привитых против туберкулеза.

В группе детей, больных туберкулезом, сочетанным с ВИЧ-инфекцией (В23), среди вакцинированных и невакцинированных более чем у половины детей (63,8 %) был установлен контакт с источником туберкулеза. В группе детей, больных ВИЧ-инфекцией, сложно было установить сроки инфицирования МБТ у привитых и не привитых БЦЖ, поскольку туберкулиновые пробы часто были отрицательными в момент выявления заболевания, а динамика их в анамнезе практически не отражена.

Мы провели анализ методов выявления туберкулеза у вакцинированных и не вакцинированных, считая, что в какой-то степени метод выявления отражает течение туберкулезного процесса.

В половине случаев туберкулез у вакцинированных и невакцинированных пациентов был выявлен по жалобам, а так-

же по клиническим проявлениям заболевания (по обращаемости) — в 51,1 и 46,9 % случаев соответственно ($p > 0,05$). По контакту были выявлены треть пациентов среди вакцинированных и невакцинированных против туберкулеза (31,1 и 31,3 % соответственно).

Доля больных, выявленных по туберкулиновым пробам (основной метод выявления туберкулеза у детей в популяции), в целом составила 18,3 % (20 человек из 109). Реакция на туберкулиновые пробы чаще была отрицательной у невакцинированных детей: 42,2 % против 26,75 % у вакцинированных БЦЖ (ОШ = 2,0; 95 % ДИ 1,12–3,45). Предположительно, наложение инфицирования микобактериями туберкулеза на поствакцинный (БЦЖ) ответ усиливает чувствительность к туберкулину, что проявляется положительным результатом на пробу Манту. В двух случаях туберкулез выявлен при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки по поводу низкого содержания CD4-лимфоцитов.

Таким образом, туберкулез у каждого второго ребенка с ВИЧ-инфекцией как среди вакцинированных, так и среди невакцинированных, выявлялся по обращаемости, что предполагает наличие распространенных процессов у детей в зависимости от вакцинации БЦЖ.

Общепризнано, что вакцина БЦЖ обладает наибольшим протективным действием в раннем возрасте, однако при анализе методов выявления туберкулеза у детей в различных возрастных группах особых различий мы не выявили. Тем не менее туберкулез у привитых детей в возрасте 0–2 года реже выявляли при обращении с симптомами заболевания (8,8 %) по сравнению с непривитыми (17,2 %; ОШ = 0,45; ДИ 0,33–0,73) и с возрастом 3–6 лет (18,8 и 31,1 %; ОШ = 2,95; ДИ 0,5–1,2). Вероятно, у инфицированных ВИЧ детей раннего возраста вакцинация БЦЖ снижает риск возникновения тяжелых форм туберкулеза, но из-за небольшой выборки о достоверности результатов судить сложно (12 детей привитых и 23 непривитых). В половине случаев у детей в возрасте 7–14 лет заболевание туберкулезом установлено по обращению с жалобами. Количество случаев не зависело от наличия или отсутствия вакцинации.

По структуре клинических форм туберкулеза не было значимых различий у вакцинированных и невакцинированных (табл. 3).

Как следует из данных, представленных в таблице 3, «гладкое» течение туберкулеза встречалось примерно с одинаковой частотой у вакцинированных и невакцинированных: в 46,6 и 40,6 % случаев соответственно ($p > 0,05$). Не доказана также достоверность различий при сравнении частоты выявления больных с диссеминированными процессами в этих группах (28,9 и 20,3 %; $p > 0,05$). Милиарный туберкулез у детей раннего возраста регистрировался с одинаковой частотой (4,4 и 4,7 %) независимо от наличия или отсутствия вакцинации БЦЖ. Несколько чаще, чем у детей раннего возраста, диссеминированный туберкулез выявляли в возрастной группе 7–14 лет (8,9 и 6,3 % случаев), но реже, чем в группе 5–6 лет (15,6 и 9,4 % случаев) у вакцинированных и невакцинированных соответственно. Риск развития диссеминированных процессов увеличивался с возрастом пациентов: у вакцинированных в возрасте 0–2 года диссеминированный туберкулез встречался в 16,6 %, в возрасте 3–6 лет — в 30,4 % и в возрасте 7–14 лет — в 40 % случаев (ОШ = 1,74; 95 % ДИ 1,12–3,96; ОШ = 1,92; 95 % ДИ 1,04–5,1). Такая же стойкая тенденция выявлена у невакцинированных пациентов: в возрасте 0–2 года — в 13,0 %, в возрасте 3–6 лет — в 18,8 %, в возрасте 7–14 лет — в 44,4 % случаев (ОШ = 1,54; 95 % ДИ 1,02–3,76; ОШ = 3,47; 95 % ДИ 1,14–6,7).

Таблица 3. Формы туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией, вакцинированных и не вакцинированных БЦЖ (группа В23)

Форма туберкулеза	Количество больных туберкулезом			
	Возраст (лет)			Всего 109 (100 %)
	0–2	3–6	7–14	
Вакцинированные				
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
ТВГЛУ + ПТК «гладкое» течение	6 (13,3)	9 (20,0)	6 (13,3)	21 (46,6)
ТВГЛУ + ПТК осложненное течение	3 (6,7)	7 (15,6)	—	10 (22,3)
Диссеминированный (генерализованный)	2 (4,4)	7 (15,6)	4 (8,9)	13 (28,9)
ТВЛ	1 (2,2)	—	—	1 (2,2)
Всего	12 (26,7)	23 (51,1)	10 (22,2)	45 (100)
Невакцинированные				
	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)	абс. (%)
ТВГЛУ + ПТК «гладкое» течение	8 (12,5)	16 (25,0)	2 (3,1)	26 (40,6)
ТВГЛУ + ПТК осложненное течение	12 (17,2)	9 (14,1)	3 (4,6)	24 (37,5)
Диссеминированный (милиарный)	3 (4,7)	6 (9,4)	4 (6,3)	13 (20,3)
ТВЛ	—	1 (1,6)	—	1 (1,6)
Всего абс. (%)	23 (35,9)	32 (50)	9 (14,1)	64 (100)

Примечание. ТВГЛУ — туберкулез внутригрудных лимфатических узлов; ПТК — первичный туберкулезный комплекс; ТВЛ — туберкулез внеклеточной локализации.

Проведенное исследование показало различную эффективность вакцинации против туберкулеза у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, не заразившихся ВИЧ и инфицированных ВИЧ в результате перинатальной трансмиссии.

Клиническая эффективность вакцинации БЦЖ в родильном доме подтверждена у детей, не инфицированных ВИЧ (группа R75): вакцинация БЦЖ способствует более благоприятному (неосложненному) течению туберкулезного процесса, предотвращает диссеминацию туберкулеза, включая туберкулезный менингит. У невакцинированных детей этой группы установлены как случаи диссеминированного туберкулеза, так и отдельно туберкулезного менингита, риск развития которых выше у детей раннего возраста относительно детей старше 3 лет (ОШ = 3,08; 95 % ДИ 1,5–7,3).

Показан недостаточный уровень эффективности вакцинации БЦЖ у инфицированных ВИЧ детей (группа В23): доля больных с диссеминированными (включая менингит) процессами не зависела от противотуберкулезной прививки, как в общем по группе (28,9 и 20,3 % соответственно при $p > 0,05$), так и в раннем возрасте (в 4,4 и 4,7 % случаев соответственно при $p > 0,05$).

У ВИЧ-инфицированных детей риск развития диссеминированных процессов в большей степени был связан не с вакцинацией против туберкулеза, а с длительностью течения самой ВИЧ-инфекции, приводящей к снижению иммунного статуса ребенка.

Наши исследования подтверждают, что в связи с риском развития диссеминированной БЦЖ-инфекции вакцинация

против туберкулеза ВИЧ-инфицированных детей нецелесообразна.

Для оценки напряженности поствакцинального иммунитета использовали традиционные критерии результативности вакцинации, а именно: формирование рубчика в месте введения вакцины БЦЖ и гиперчувствительности замедленного типа по стандартной пробе Манту. О безопасности вакцинации БЦЖ судили по возникновению общих реакций (повышение температуры тела выше 38 °С, появление симптомов интоксикации) и осложнений в ответ на введение препарата.

Результативность и безопасность противотуберкулезной вакцинации у детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией женщин

Состояние специфического поствакцинального иммунитета и безопасность вакцинации БЦЖ исследована у 376 детей. Из них:

- с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции — 131 ребенок (В23);
- с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции — 141 ребенок (R75);
- рожденные женщинами с ВИЧ-негативным статусом — 104 ребенка (условно ГС — группа сравнения).

Сроки вакцинации детей варьировали от нескольких дней (в родильном доме) до нескольких лет.

Доля вакцинированных в срок до 18 месяцев (включая родильный дом) составила 47,3 % среди ВИЧ-инфицированных детей и 97,9 % — среди контактных по ВИЧ-инфекции.

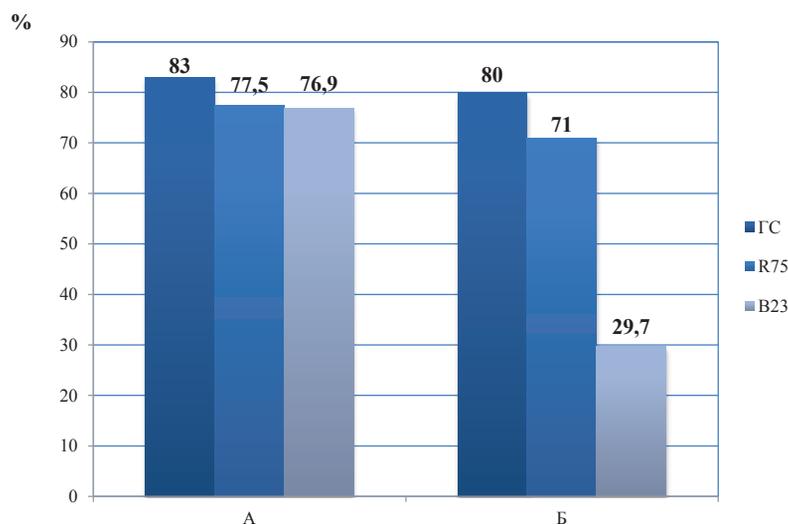


Рис. 1. Характеристика специфического иммунного ответа на введение БЦЖ у детей с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции: А — наличие поствакцинального рубчика, Б — положительная проба Манту (ГС — группа сравнения; B23 — дети, больные ВИЧ-инфекцией; R75 — дети с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции).

Практически все дети группы сравнения были привиты в родильных домах (90,4 %).

Наличие поствакцинального иммунитета оценивали по результативности вакцинации спустя год после прививки. К этому сроку иммунитет ребенка полностью сформирован, а детям впервые проводят туберкулиновую пробу для оценки реакции гиперчувствительности замедленного типа.

Рубчик в месте введения БЦЖ размером 3 мм и более отмечен у большинства детей во всех группах; в группе сравнения — в 83 %, несколько реже в группе R75 — 77,5 % и в группе B23 — в 76,9 % случаев (рис. 1) при незначительных различиях между показателями. В то же время результаты ответных реакций на туберкулиновую пробу значительно различались у детей с ВИЧ-инфекцией и без ВИЧ-инфекции. Реакции на внутрикожное введение 2 ТЕ очищенного туберкулина в стандартном разведении у детей группы R75, привитых БЦЖ (71 %) практически не отличались от результатов пробы у здоровых детей ГС (80 %); $p > 0,05$.

У детей с ВИЧ-инфекцией положительную реакцию на пробу Манту регистрировали только в 29,7 % случаев, что в 2,7 раза реже, чем в ГС, и в 2,4 раза реже, чем в группе R75 (ОШ = 0,15; 95 % ДИ 0,10–0,77).

Таким образом, анализ результативности проведенной противотуберкулезной вакцинации, по которой оценивали ее эффективность, позволяет утверждать, что ВИЧ-статус матери при отсутствии инфицирования ВИЧ у ребенка (R75) не оказывает заметного иммуносупрессивного влияния на постнатальное развитие иммунной системы ребенка. По клинико-иммунологическим реакциям на вакцинацию БЦЖ (наличие кожного знака и положительная реакция на пробу Манту) данная группа детей не отличается от группы здоровых детей (ГС). В то же время у детей с ВИЧ-инфекцией не формируется специфический иммунный ответ на том же уровне, что у детей без ВИЧ-инфекции. Образование рубчика происходит в основном за счет воспалительных изменений в коже, что связано с введением внутрикожно взвеси живой культуры микобактерий БЦЖ. Поэтому его наличие не может служить критерием эффективности вакцинации у детей с ВИЧ-инфекцией, у которых специфический иммунный ответ не формируется на том же уровне, что у детей без ВИЧ-инфекции. Хотя В-лимфоциты способны продуцировать антитела, функция Т-лимфоцитов подавлена,

что, видимо, взаимосвязано с подавлением хелперной функции CD4-клеток. По мнению многих авторов, индуцированный БЦЖ иммунный ответ на уровне Т-лимфоцитов у детей с ВИЧ-инфекцией значительно снижен [3, 4]. Туберкулезная вакцина — препарат из живых микобактерий вакцинного штамма БЦЖ, поэтому поствакцинальные осложнения неизбежны даже у здоровых детей. Однако риск их возникновения значительно меньше при соблюдении критериев отбора детей для вакцинации и правильном введении вакцины. Наиболее опасными являются генерализованные осложнения вакцинации, в частности диссеминированная БЦЖ-инфекция, которая развивается у детей с недостаточностью клеточного иммунитета, в частности при ВИЧ-инфекции [13].

Исходя из данных анамнеза детей, привитых туберкулезной вакциной, клинические проявления на введение вакцины БЦЖ, такие как симптомы интоксикации, повышение температуры тела, не были выявлены ни в одной группе. Локальные осложнения в виде холодного абсцесса зарегистрированы у 3 детей из группы ВИЧ-инфицированных и 2 детей — из группы перинатального контакта по ВИЧ-инфекции, регионального подмышечного лимфаденита — по одному ребенку той и другой группы. В одном случае зарегистрирована генерализованная БЦЖ-инфекция. Мальчик был вакцинирован в возрасте 1,5 лет после снятия диагноза ВИЧ-инфекции, а через месяц после вакцинации у него была диагностирована генерализованная БЦЖ-инфекция на фоне тяжелого иммунодефицита и высокой вирусной нагрузки.

В группе здоровых детей (ГС) поствакцинальных осложнений не было.

Закключение

Вакцинация против туберкулеза детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, но не зараженных ВИЧ, является безопасной и результативной. Клиническая эффективность БЦЖ у детей с перинатальным контактом по ВИЧ проявляется в предотвращении диссеминированных и осложненных туберкулезных процессов, особенно у детей раннего возраста.

У детей с ВИЧ-инфекцией вакцинация туберкулезной вакциной не обладает достаточной иммунологической и клинической эффективностью: реакция на пробу Манту с 2 ТЕ положительная в трети случаев, отсутствуют достоверные различия

в частоте диссеминированных (включая менингит) процессов у больных туберкулезом вакцинированных БЦЖ или невакцинированных детей.

Таким образом, вакцинацию детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, но не зараженных ВИЧ, необходимо проводить в период новорожденности. Вакцинация ВИЧ-инфицированных детей не является целесообразной, поскольку при ее малой клинической эффективности существует риск развития диссеминированных форм осложнений. Причем, генерализованная БЦЖ-инфекция у детей, зараженных ВИЧ, может развиваться в течение 3 лет с момента вакцинации.

Информация об отсутствии конфликта интересов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Литература / References

1. Аксенова ВА, Леви ДТ. Туберкулез у детей и подростков. БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение 2012;(1):22–7. [Aksenova VA, Levi DT. Tuberculosis in Children and Adolescents. *BIOpreparations. Prevention, Diagnosis, Treatment* 2012;(1):22–7 (In Russ.)]
2. Клевно НИ, Аксенова ВА. Проблемы туберкулеза у детей, больных ВИЧ-инфекцией. Первый Конгресс Национальной ассоциации фтизиатров. 18–20 октября 2012. СПб; 2012. С. 398–400. [Klevno NI, Aksenova VA. Problems of Tuberculosis in Children with HIV Infection. *First Congress of the National Association of Phthisiologists*. 18–20 October 2012. St. Petersburg; 2012. P. 398–400 (In Russ.)]
3. Revised BCG Vaccination Guidelines for Infants at Risk for HIV Infection. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007;82(21):193–6.
4. BCG vaccines: WHO position paper — February 2018. *Wkly Epidemiol Rec*. 2018;93(8):73–96.
5. von Reyn CF, Clements CJ, Mann JM. Human Immunodeficiency Virus Infection and Routine Childhood Immunisation. *Lancet* 1987;2(8560):669–72.
6. Hesseling AC, Johnson LF, Jaspan H, Cotton MF, White-law A, Schaaf HS, et al. Disseminated Bacille Calmette-Guérin Disease in HIV-Infected South African Infants. *Bull World Health Organ*. 2009;87(7):505–11. DOI: 10.2471/BLT.08.055657
7. Hesseling AC, Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Fine PE, Godfrey-Faussett P, Beyers N. The Risk of Disseminated

Bacille Calmette-Guerin (BCG) Disease in HIV-infected Children. Vaccine 2007;25(1):14–8. DOI: 10.1016/j.vaccine.2006.07.020

8. Azzopardi P, Bennett CM, Graham SM, Duke T. Bacille Calmette-Guérin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009;13(11):1331–44.
9. Приказ Минздрава России от 21.03.2003 № 109 (ред. от 05.06.2017) «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 21, 2003 No. 109 (as Amended on 05.06.2017) «On the Improvement of Anti-tuberculosis Measures in the Russian Federation» (In Russ.)]
10. Приказ Минздравсоцразвития России от 11.01.2007 № 14 «О внесении изменений в приказ Минздрава России от 27 июня 2001 г. № 229 «О Национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показателям» и утверждении отчетной формы № 68 «Сведения о контингентах детей и взрослых, дополнительно иммунизированных против гепатита В, полиомиелита, гриппа, краснухи, и о движении вакцин для иммунизации» (вместе с «Инструкцией по заполнению отчетной формы № 68»). [Order of the Ministry of Health and Social Development of Russia from 11.01.2007 No. 14 «On Amendments to Order No. 229 of the Ministry of Health of the Russian Federation of June 27, 2001, «On the National Calendar of Prophylactic Vaccinations and the Calendar of Preventive Vaccinations for Epidemic Evidence», and Approval of Reporting Form No. 68 «Information on Contingents of Children and Adults Additionally Immunized against Hepatitis B, Poliomyelitis, Influenza, Rubella, and the Movement of Vaccines for Immunization» (together with the «Instruction for Completing the Report form No. 68») (In Russ.)]
11. Fine PEM, Carneiro IAM, Milstien JB, Clements CJ. Issues Relating to the Use of BCG in Immunization Programmes. A Discussion Document. WHO/V&B/99.23. Geneva: WHO; 1999. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66120/WHO_V_B_99.23.pdf?sequence=1
12. Nuttall JJ, Eley BS. BCG Vaccination in HIV-Infected Children. *Tuberc Res Treat*. 2011;2011:712736. DOI: 10.1155/2011/712736
13. Hesseling AC, Rabie H, Marais BJ, Manders M, Lips M, Schaaf HS, et al. Bacilli Calmette-Guerin Vaccine-Induced Disease in HIV-Infected and HIV-Uninfected Children. *Clin Infect Dis*. 2006;42(4):548–58. DOI: 10.1086/499953

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, корп. 2

Клевно Надежда Ивановна. Ведущий научный сотрудник лаборатории туберкулеза у детей и подростков, д-р мед. наук

Аксенова Валентина Александровна. Заведующая лабораторией туберкулеза у детей и подростков, д-р мед. наук, профессор

Поступила 22.03.2018
Принята к публикации 26.04.2018

Authors

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Centre of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 4/2 Dostoevskogo street, Moscow 127473, Russian Federation

Nadezhda I. Klevno. Leading Researcher of the Laboratory of Tuberculosis in Children and Adolescents. Doctor of Medical Sciences

Valentina A. Aksenova. Head of the Laboratory of Tuberculosis in Children and Adolescents. Doctor of Medical Sciences, Professor

Received 22 March 2018
Accepted 26 April 2018