

## Вакцина БЦЖ

### Документ по позиции ВОЗ

В соответствии с возложенными обязанностями предоставлять государствам-членам информацию по вопросам политики в области здравоохранения, ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов с изложением позиции по вакцинам и их комбинациям против болезней, имеющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы касаются, в первую очередь, использования вакцин в крупномасштабных программах иммунизации; ограниченная вакцинация, осуществляемая, главным образом, частным сектором, может являться ценным дополнением к национальным программам, однако в этих документах по политике она не рассматривается. В документах по позиции ВОЗ обобщается основная информация о соответствующих болезнях и вакцинах и в заключении излагается текущая позиция ВОЗ относительно их использования в глобальном контексте. Эти документы были рассмотрены рядом экспертов внутри и вне ВОЗ и предназначены, главным образом, для использования работниками общественного здравоохранения и руководителями программ иммунизации в странах. Однако они также могут представлять интерес для международных финансирующих учреждений, производителей вакцин, медицинской общественности и научных изданий.

### Краткое изложение и выводы

Этиологический возбудитель туберкулеза (ТБ) *Mycobacterium tuberculosis* (*Mtb*) является основной причиной заболевания человека и смерти от него, особенно в развивающихся странах. В глобальном контексте туберкулез тесно связан с нищетой, а борьба с туберкулезом сводится, в конечном счете, к вопросу о справедливости и правах человека. В некоторых территориях с высоким бременем ТБ существующие стратегии борьбы с туберкулезом в настоящее время оказываются несостоятельными в результате роста числа случаев заболевания туберкулезом одновременно с пандемией ВИЧ/СПИДа. Ситуация еще более осложняется из-за возникающей резистентности микобактерий к лекарственным препаратам. После десятилетий устойчивого снижения заболеваемости туберкулезом возрастает также в промышленно развитых странах, в основном в результате вспышек среди особо уязвимых групп.

Вакцина БЦЖ (бациллы Кальметта-Герена) существует на протяжении 80 лет и является одной из наиболее широко используемых из всех существующих в настоящее время вакцин, охватывая более 80% новорожденных и детей грудного возраста в странах, где она является компонентом национальной программы иммунизации детей. Вакцина БЦЖ обладает доказанным защитным действием в отношении туберкулезного менингита и диссеминированного ТБ среди детей. Она не предотвращает первичного инфицирования и, что более важно, не предотвращает реактивацию латентной легочной инфекции, являющейся основным источником бациллярного распространения среди населения. Таким образом, влияние вакцинации БЦЖ на передачу *Mtb* является ограниченной.

Биологическое взаимодействие между *Mtb* и человеком отличается сложностью и понято лишь частично. Недавний прогресс, достигнутый в таких областях, как «микробактериальная» иммунология и генетика, служит стимулом для

исследований в области многочисленных новых экспериментальных вакцин, однако маловероятно, что какие-либо из этих срочно требующихся вакцин станут доступны для планового использования в ближайшие несколько лет. Тем временем поощряется оптимальное использование БЦЖ.

Хотя вакцина БЦЖ обладает доказанной эффективностью в борьбе с проказой и, вероятно, защищает также от язвы Бурули, эти аспекты выходят за рамки цели этого документа по политике. Это относится и к использованию БЦЖ для лечения рака мочевого пузыря.

**В странах с высоким бременем ТБ все дети грудного возраста должны получить одну дозу вакцины БЦЖ как можно раньше после рождения. Поскольку острые побочные проявления при вакцинации БЦЖ встречаются крайне редко даже среди ВИЧ-положительных младенцев без клинических признаков, все здоровые новорожденные должны быть вакцинированы БЦЖ даже в ВИЧ-эндемичных районах. Однако там, где позволяют ресурсы, желательно долгосрочное наблюдение за вакцинированными детьми грудного возраста, чьи матери заведомо ВИЧ-положительны, для незамедлительного лечения диссеминированного туберкулеза, вызванного БЦЖ, у детей с быстро развивающимся иммунодефицитом.**

**Младенцы и дети с клиническими проявлениями заражения вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) или те, кто заведомо имеет иные формы иммунодефицита, не должны подвергаться вакцинации против ТБ. В тех случаях, когда младенцы имели после рождения контакт с больным легочным туберкулезом с положительным мазком мокроты, вакцинацию БЦЖ следует отложить до завершения шестимесячного профилактического курса лечения изониазидом.**

**Страны с низким бременем ТБ могут принять решение ограничить вакцинацию БЦЖ новорожденными и младенцами из выявленных групп высокого риска или детьми старшего возраста с отрицательным кожным тестом. В некоторых группах населения с низким бременем болезни вакцинацию БЦЖ в значительной мере заменили активное выявление случаев заболевания и лечение на ранней стадии развития заболевания под контролем.**

**Вакцинация БЦЖ взрослых обычно не рекомендуется, однако может рассматриваться для туберкулин-отрицательных лиц, имеющих неизбежный и близкий контакт с больным с множественной лекарственной устойчивостью *Mtb*. Подтверждения положительного эффекта от повторных прививок вакциной БЦЖ нет. Вакцина БЦЖ должна изготавливаться с соблюдением действующих рекомендаций, которые опубликованы в докладе Комитета экспертов ВОЗ по биологической стандартизации.**

**Пока не появится усовершенствованная противотуберкулезная вакцина, усилия по борьбе с распространением ТБ будут по-прежнему опираться на существующие в настоящее время методы, а именно, на раннюю диагностику, проведение лечения под непосредственным наблюдением и соответствующее профилактическое лечение, а также на меры общественного здравоохранения по борьбе с инфекциями.**

**Улучшенные противотуберкулезные вакцины рассматриваются в качестве важного элемента успешной борьбы с ТБ, и разработка эффективных, безопасных и доступных по цене вакцин против туберкулеза должна оставаться глобальным приоритетом.**

## **Общие сведения**

### **Аспекты общественного здравоохранения**

Туберкулез человека существует тысячи лет. Ни одна страна не избавлена от туберкулеза, который эндемичен в большинстве бедных стран мира. По оценкам, около трети нынешнего мирового населения инфицировано *Mtb* без клинических проявлений, у 5-10% из которых на протяжении жизни инфекция разовьется в заболевание с соответствующими симптомами. Согласно оценкам ВОЗ на 2001 год, во всем мире насчитывается 16-20 миллионов больных туберкулезом, при этом число новых случаев заболевания ежегодно превышает 8 миллионов, а более 1.8 миллиона человек умирает от ТБ. Большинство новых случаев и смертельных исходов заболевания приходится на развивающиеся страны, где инфицирование часто происходит в детстве. В странах с высоким бременем болезни годовой риск инфицирования туберкулезом детей оценивается в 0.5-2%. Смерть детей обычно обусловлена туберкулезным менингитом или диссеминированной формой заболевания.

Установлено, что одновременное инфицирование *Mtb* и ВИЧ является смертельной комбинацией. В районах Африки к югу от Сахары, где ВИЧ наиболее распространен, годовая заболеваемость ТБ превысила 300 случаев на 100 000 населения. В некоторых местах почти 50% ВИЧ-инфицированного населения одновременно инфицировано *Mtb* и более двух третей больных туберкулезом инфицированы ВИЧ. Риск того, что у ВИЧ-инфицированных лиц на протяжении жизни разовьется туберкулез, достигает 30-50%. Согласно оценкам, в некоторых частях Юго-Восточной Азии в течение последующих нескольких лет 20-25% случаев туберкулеза можно будет непосредственно объяснить наличием ВИЧ-инфекции. В большинстве промышленно развитых стран продолжавшееся десятилетиями снижение заболеваемости туберкулезом прекратилось к концу XX столетия, когда был зарегистрирован рост числа случаев туберкулеза. В нескольких регионах бывшего Советского Союза недавно произошло резкое увеличение заболеваемости туберкулезом. В промышленно развитых странах новые случаи туберкулеза обычно встречаются среди лиц пожилого возраста. Однако в последние годы ТБ стал также чаще выявляться среди иммигрантов из эндемичных стран, ВИЧ-позитивных лиц и социально ограниченных групп, включая наркоманов и заключенных.

Основу борьбы с ТБ традиционно составляют ранняя диагностика и адекватное лечение больных туберкулезом легких, наблюдение за контактными лицами и вакцинация БЦЖ. Вакцина БЦЖ обеспечивает защиту детей от туберкулезного менингита и диссеминированной формы заболевания. Инициированная ВОЗ стратегия ДОТС<sup>1</sup>, там, где она осуществляется, способствует в значительной мере обеспечению качества национальных программ по борьбе с туберкулезом и

---

<sup>1</sup> *Framework for effective tuberculosis control*. Geneva, World Health Organization, 1994 (WHO/TB/94.179). *An expanded framework for effective tuberculosis control*. Geneva, World Health Organization, 2002 (WHO/CDS/TB/2002.297).

замедляет развитие и распространение *Mtb* с лекарственной устойчивостью. Однако целевой показатель выявляемости случаев заболевания в рамках ДОТС не меняется и остается на уровне примерно 45%. Более того, за последние двадцать лет развитие резистентности к нескольким антимикобактериальным препаратам первого ряда усложнило ведение борьбы с туберкулезом во многих территориях. В местах распространения множественной лекарственной резистентности из-за высокой стоимости препаратов второго ряда бедные слои населения, скорее всего, будут лишены адекватного лечения.

Реактивация латентного ТБ часто приводит к кавернозному туберкулезу легких - преобладающему источнику распространения бацилл среди населения. Хронический кашель является характерной особенностью этой болезни и ведет к выделению огромного числа *Mtb* воздушно-капельным путем. Вдыхание крошечных (меньше 10 микрон) аэрозольных частиц, содержащих жизнеспособные бациллы, является основным способом передачи между людьми. Хотя для заражения обычно необходимы продолжительные или неоднократные контакты, одного непродолжительного контакта и небольшого количества бацилл может быть достаточно для лиц с высокой восприимчивостью. По оценкам, от одного больного туберкулезом легких за год в среднем заразятся 10-15 человек. Благодаря устойчивости к высушиванию этот микроорганизм сохраняет жизнеспособность в окружающей среде в течение продолжительного периода времени.

Генетические различия в восприимчивости людей к *Mtb* хорошо документированы, и некоторые сложные молекулярные механизмы, ответственные за это, постепенно расшифровываются. По мере установления последовательности ДНК новых штаммов *Mtb* генетические маркеры вирулентности и трансмиссивности, вероятно, также подтвердят наличие значительных внутривидовых различий.

На *M.tuberculosis* приходится 98-99% всех случаев туберкулеза легких и 80-90% случаев туберкулеза всех видов. Растет число сообщений о заболеваниях людей, вызванных *M.bovis*. Во многих развивающихся странах *M.bovis* является распространенным источником заболевания крупного рогатого скота. Передача людям бычьего вида микобактерии в основном происходит через инфицированное молоко; обычно поражаются другие органы, помимо легких (внелегочный ТБ). Пастеризация молока обеспечивает тепловую инактивацию *M.bovis* (и *Mtb*) и прерывает, таким образом, алиментарный путь передачи. Передача туберкулеза, вызываемого дикой *M.bovis*, от человека человеку маловероятна. Вновь появился кожный туберкулез, главным образом, в качестве проявления системной инфекции, вызванной *Mtb*, *M.bovis* или БЦЖ у ВИЧ-коинфицированных пациентов.

Благодаря восковидной стенке клетки, *Mtb* обладает высокой устойчивостью к высушиванию и концентрированным кислотам или щелочам и невосприимчив к действию многих химических дезинфектантов. Однако бацилла чувствительна к нагреванию и ультрафиолетовому излучению.

### **Возбудитель инфекции**

*Mycobacterium* характеризуется тонкими неподвижными отростками, имеющими сложные стенки клеток с высоким содержанием липидов, которые обеспечивают устойчивость к обесцвечиванию спиртовым раствором кислоты (что дало им название кислотоустойчивых). Микобактерии облигатные, аэробны и растут на относительно простой твердой или жидкой питательной среде. Многочисленные

члены этого рода традиционно различаются по темпам и оптимальной температуре роста, выделению пигментов и биохимическим особенностям. Некоторые виды микобактерии, например *Mtb*, *M.africanum*, *M.ulcerans* и *M.bovis*, имеют одинаковые параметры роста и биохимических реакций и классифицируются вместе как комплекс *M.tuberculosis*. Вакцину БЦЖ получают из *M.bovis*. Известны более 55 видов микобактерии в окружающей среде, половина из которых могут вызывать заболевание человека. Микобактерии в окружающей среде более распространены в теплом, чем в холодном климате. Среди микобактерий в окружающей среде наиболее распространенным является комплекс *M.avium-intracellulare*.

*M.tuberculosis* имеет продолжительный период воспроизведения (8-24 часа), и ее рост на твердой питательной среде, например среде Левенштейна-Йенсена, определяется лишь по прошествии 2-6 недель. В жидкой среде и с использованием автоматизированных систем выявления ее рост можно обнаружить в течение 1-2 недель. В полевых условиях туберкулез обычно диагностируется на основе микроскопии, показывающей наличие кислотоустойчивых бацилл в мокроте или иных клинических пробах, окрашенных по Цилю-Нельсену или флюоресцентным кислотоустойчивым красителем, например аураминол. Для определения вида микроорганизма и его чувствительности к антибиотикам необходима изоляция возбудителя. Современные молекулярные методы, основанные на амплификации нуклеиновых кислот и генетических тестах, позволяют оперативно получить информацию о видовой принадлежности микроорганизма непосредственно по клиническому материалу; они постоянно используются в настоящее время в современных лабораторных условиях в дополнение к более традиционным методам диагностики. В последние годы появились подходы к исследованию ДНК, позволяющие проводить детальные эпидемиологические исследования с использованием ДНК «фингерпринт»-метода.

К 1998 году была полностью определена последовательность генома *Mtb* (штамм H37Rv). Совсем недавно были расшифрованы последовательности геномов других микобактерий. Сравнительные исследования геномов выявили интересный полиморфизм среди видов комплекса *M.tuberculosis*, включая БЦЖ. Эти открытия, безусловно, имеют отношение к диагностике ТБ и молекулярной эпидемиологии, а также к разработке новых или улучшенных вакцин против ТБ.

О существовании токсинов *Mtb* ничего не известно, и вирулентность любого штамма *Mtb* зависит в значительной мере от его способности расти внутри клеток хозяина. В ходе недавних исследований была выявлена подгруппа генов *Mtb*, которые специфически экспрессируются при внутриклеточной инфекции и кодируют элементы, необходимые для выживания и нарастающего инфицирования хозяина. Выявлены также микобактериальные механизмы блокирования иммунного ответа со стороны клетки-хозяина.

С конца 1980-х годов из ряда стран поступили сообщения о росте лекарственной резистентности микобактерий. Горячими точками для множественной лекарственной резистентности *Mtb* являются Балтийский регион, районы Российской Федерации и некоторые провинции Китая. Из математического моделирования следует, что в 2000 году 3,2% новых случаев ТБ, ожидаемых в мире, были с множественной лекарственной резистентностью, то есть устойчивыми, по крайней мере, к рифампицину и изониазиду. К счастью, в обоих случаях резистентность связана с мутацией хромосомных генов и не может передаваться между изолятами *Mtb*. Сегодня существуют тесты на генетические

маркеры резистентности.

### **Иммунный ответ**

*M.tuberculosis* не продуцирует токсины и вызывает как клеточный, так и гуморальный иммунные ответы. Эти ответы могут быть защитными или патогенными в зависимости от специфичности и функции активированных Т-клеток. Защита от болезни ассоциируется с ответом Т-клеток в виде Th1, включающего гамма-интерферон (IFN) продуцирующего CD4+ Т-клетки. Гамма-интерферон выполняет важную роль в защитном иммунитете, активируя макрофаги. *Mtb*, стимулируя продуцирование цельной кровью IFN, является на сегодня показателем, который наиболее тесно ассоциируется с защитой. Основной комплекс тканевой совместимости класса I, ограниченный CD8+ Т-клетками, также, по-видимому, выполняет важную роль в обеспечении защитного иммунного ответа. Кроме того, антитела, вероятно, влияют на результаты инфицирования, хотя их роль еще предстоит уточнить.

Развитие ТБ связывают с реакцией в виде Th2 или смешанных Th1-Th2 Т-клеток. Обычно мощная обусловленная Т-клетками гиперчувствительность замедленного типа приводит к гибели инфицированных макрофагов и также вызывает обширный некроз тканей хозяина. Выделение противовоспалительных цитокинов в ответ на антигены *Mtb* может подавлять иммунный ответ и ограничивать вызываемое Th2 поражение тканей.

В тех случаях, когда инфекцию удастся контролировать, *Mtb* обычно сохраняются в тканях хозяина всю жизнь в латентном состоянии. Реактивация находящихся в состоянии покоя бактерий часто ассоциируется с иммунодефицитом, например у ВИЧ-инфицированных пациентов, однако точные механизмы, приводящие к реактивации, пока непонятны. Достижения в области иммунологии реактивации имеют важное значение для рациональной разработки будущих лечебных противотуберкулезных вакцин.

Положительная кожная проба с туберкулином является маркером гиперчувствительности замедленного типа на антигены *Mtb* и другие микобактерии, однако не обязательно свидетельствует о наличии иммунитета против реинфицирования. Рекомендованная процедура проведения кожной пробы состоит во внутрикожном введении очищенного белкового деривата туберкулина (ППД) с помощью иглы и шприца (реакция Манту). Туберкулиновая проба используется не одно десятилетие для диагностики ТБ. Использование установленных пороговых размеров диаметра воспалительной реакции демонстрирует высокую чувствительность этой пробы, однако она снижается при ослаблении клеточного иммунитета и с возрастом. Специфичность пробы зависит от активности предшествующего воздействия БЦЖ, реагентов, используемых для кожных проб, например ППД, и микобактерий окружающей среды. Положительная туберкулиновая реакция после вакцинации БЦЖ со временем слабеет в зависимости от времени вакцинации. Туберкулиновая реакция может быть усилена повторяющимися туберкулиновыми пробами и вакцинацией БЦЖ и инфицированием микобактериями окружающей среды. Интерпретация туберкулиновой пробы зависит от эпидемиологической ситуации, а также от возраста и общего состояния здоровья лиц, у которых эта проба проводится, и может быть затруднительна. Диагностическая роль туберкулиновой пробы ограничена, по крайней мере, в эндемичных по туберкулезу районах. Кожная проба

у новорожденных в возрасте до 6 недель обычно отрицательная.

### **Клинические аспекты**

Симптомы и проявления ТБ существенно варьируют в зависимости от возраста и иммунного статуса пациента, а также от стадии болезни. Преобладает туберкулез легких, однако *Mtb* могут поражать любой орган. После попадания *Mtb* в организм через дыхательные пути бактерии растут в альвеолах, и локальные макрофаги вызывают местную воспалительную реакцию. В большинстве случаев эта бессимптомная первичная инфекция прекращается, оставляя инфицированное лицо в неведении об этом факте. Однако *Mtb* могут распространяться из места первичного инфицирования через лимфу и кровь в другие части организма. В некоторых случаях, особенно у детей младшего возраста, гематогенное распространение может вызвать острое первичное заболевание, в том числе милиарный ТБ и туберкулезный менингит. Чаще (90-95%) *Mtb* остается в организме в латентном состоянии на протяжении месяцев или лет.

Хотя большинство лиц с латентным ТБ никогда не заболевают туберкулезом с клиническими проявлениями, примерно 5-10% лиц из этой группы через месяцы или годы заболевает вторичной или реактивированной формой ТБ. У иммунокомпетентных лиц реактивированный ТБ легких может развиваться из характерных в гистологическом отношении гранулем (туберкул), обычно расположенных в верхушках легких, где высокое давление кислорода способствует росту бактерий. Классические клинические симптомы ТБ включают хронический кашель, умеренное повышение температуры и ночную потливость, усталость, снижение аппетита и потерю веса. Эти симптомы проявляются по мере увеличения туберкулезных бугорков и образования в их центре казеозных очагов, которые могут в дальнейшем подвергнуться разжижению и превратиться в каверны. Из каверн, прорывающихся в бронхи, распространяется большое число бактерий по дыхательным путям и в окружающее пространство.

*M.bovis* являются видом микобактерий, которые в основном поражают крупный рогатый скот, однако он также может вызывать клинический ТБ у людей. Наиболее обычным путем передачи является употребление непастеризованного молока, и первичные поражения наблюдаются в шейных или кишечных лимфатических узлах, а не в легких.

В целом диагностика ТБ зависит от возможного контакта, типичной истории болезни, подозрительных клинических признаков, типичных рентгенологических изменений и положительных результатов бактериологического исследования. Иногда помогает конверсия туберкулиновой пробы от отрицательной (менее 5 мм) до положительной (более 10-15 мм), особенно среди не вакцинированных БЦЖ лиц в странах с низкой эндемичностью. Однако результаты туберкулиновой пробы обладают низкой специфичностью, поскольку воздействие микобактерий окружающей среды, а также предыдущая вакцинация БЦЖ могут вызвать такую же реакцию, что и *Mtb*. Более того, в районах с высокой эндемичностью, где контакт с *Mtb* обычное явление, положительная кожная проба не позволяет дифференцировать контакт в прошлом и активно текущее заболевание туберкулезом.

ВОЗ выпускает регулярно обновляемые рекомендации по лечению ТБ, включая лечение случаев с множественной лекарственной устойчивостью.

## **Обоснование для вакцинации, как метода борьбы с инфекцией**

*M.tuberculosis* убивает и калечит больше взрослых лиц в возрасте от 15 до 59 лет, чем любая другая болезнь в мире. Из всех предотвращаемых случаев смерти непосредственно на ТБ приходится 26%. В развивающихся странах женщин детородного возраста умирает от ТБ больше, чем от любых других причин, непосредственно связанных с беременностью и родами. Заболеваемость ТБ возрастает, особенно в беднейших странах и странах, где широко распространен иммунодефицит, вызванный ВИЧ-инфекцией. В последние годы появление *Mtb* с лекарственной устойчивостью еще более усложнило и без того непростые курсы лечения, и в большинстве бедных стран мало кто может себе позволить лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Со временем у бактерий сформируется резистентность и к будущим специфическим антибактериальным препаратам. Хотя ТБ является болезнью нищеты и улучшение социально-экономических условий обычно приводит к снижению передачи инфекции, переход от нищеты к достатку часто требует нескольких поколений.

БЦЖ, единственная существующая в настоящее время вакцина против ТБ, обеспечивает защиту от туберкулезного менингита и диссеминированной формы ТБ у младенцев и детей младшего возраста. Однако она не предотвращает первичное инфицирование или реактивацию латентного ТБ, которая является основным источником распространения микобактерий среди населения. В отсутствие лечения оба этих состояния обычно приводят к летальному исходу. Таким образом, за прошедшие годы вакцинация БЦЖ позволила спасти тысячи человеческих жизней. Эта вакцина относительно безопасна, недорогая и требует лишь одной инъекции. Несмотря на недостатки, вакцинация БЦЖ в большинстве эндемичных стран рассматривается в качестве жизнеспасающего и важного элемента стандартных мер по борьбе с туберкулезом.

В долгосрочной перспективе успех борьбы с ТБ может быть достигнут лишь с помощью комбинации усилий, направленных на выявление случаев заболевания, проведение лечения под прямым наблюдением и отслеживание контактов, или же с помощью внедрения вакцин, предотвращающих как первичное инфицирование, так и вторичную реактивацию латентной инфекции.

### **БЦЖ-вакцина**

Впервые вакцина БЦЖ была использована для вакцинации людей в 1921 году. После ее включения в 1974 году в Расширенную программу иммунизации ВОЗ глобальные показатели охвата ею в эндемичных по ТБ странах превысили 80%. В настоящее время вакцину БЦЖ ежегодно получают около 100 миллионов детей. Хотя вакцина БЦЖ является старейшей из используемых в настоящее время вакцин, она все еще вызывает полемику из-за противоречивых данных о ее эффективности.

Большинство стран с высоким бременем болезни проводят вакцинацию БЦЖ младенцев в рамках национальной программы вакцинации детей, однако в промышленно развитых странах, где ТБ стал редкостью, вакцинация выявленных групп высокого риска становится все более предпочтительной стратегией. Взаимосвязь между ТБ и ВИЧ-инфекцией и появление *Mtb* с множественной лекарственной резистентностью вызвали новый интерес к вакцине БЦЖ.



Все существующие ныне вакцинные штаммы имеют происхождение от первоначального изолята *M.bovis*, который Кальметт и Герен пассировали через многочисленные циклы в течение 13-летнего периода 1909-1921 годов.. В результате последующих циклов в различных лабораторных условиях были получены разнообразные новые штаммы БЦЖ с фенотипическими и генотипическими различиями.

Для предотвращения дальнейшего отклонения от первоначальной БЦЖ с 1956 года ВОЗ хранит лиофилизированные посевные серии вакцинных штаммов. Новые партии вакцины производятся из посевного материала путем культивирования бациллы в искусственной среде. По прошествии 6-9 дней культура извлекается, фильтруется, концентрируется, а затем гомогенизируется и разбавляется перед лиофилизацией окончательного продукта. Разведенная вакцина содержит как живые, так и убитые бациллы. Количество культивированных бацилл на дозу и биохимический состав вакцины существенно варьирует в зависимости от штамма и метода изготовления вакцины. Существует большое число штаммов БЦЖ, хотя на французский пастеровский штамм 1173 P2, датский штамм 1331, штамм фирмы «Глаксо» 1077 и токийский штамм 172 приходится около 90% вакцинаций БЦЖ в мире. В плане эффективности ни один штамм БЦЖ не обладает явными преимуществами перед другими штаммами и не существует глобального консенсуса относительно того, какой штамм БЦЖ является оптимальным для общего использования.

#### Введение вакцины

ВОЗ рекомендует внутрикожное введение вакцины, предпочтительно в области дельтовидной мышцы с помощью шприца и иглы, хотя в некоторых странах применяются иные методы, например метод множественного накалывания. Количество бацилл в одной дозе зависит от вакцинного штамма и варьирует в зависимости от бациллярной вирулентности и численности живых бацилл. Новорожденным обычно вводится половина дозы, установленной для детей старшего возраста. Вакцину БЦЖ можно вводить одновременно с другими детскими вакцинами.

При правильном внутрикожном введении вакцины БЦЖ почти всегда наблюдается незначительная местная реакция (эритема, уплотнение, болезненность), за которой часто наступает небольшое изъязвление в месте инъекции. Степень подобных проявлений может зависеть от возраста и иммунного статуса вакцинируемого лица, навыков вакцинатора, а также штамма и дозы вакцины БЦЖ. В течение нескольких месяцев на месте инъекции образуется небольшой рубец. Наличие характерного рубца служит свидетельством предыдущей вакцинации БЦЖ, но не является маркером защиты от ТБ. В странах с высоким бременем болезни отсутствие у детей рубца служит показанием для вакцинации БЦЖ.

В зависимости от эпидемиологической ситуации различные страны используют разные календари прививок. В странах с высоким бременем болезни ВОЗ рекомендует проводить вакцинацию как можно раньше после рождения. В некоторых странах вводятся последующие бустерные дозы БЦЖ, однако ценность этой стратегии не доказана. Это же относится к ревакцинации лиц, получивших вакцину БЦЖ, у которых после этого остается отрицательной туберкулиновая проба.

## Эффективность вакцины

Широкие испытания, проведенные в 1935-1975 гг. для оценки защитного эффекта БЦЖ от ТБ легких, дали противоречивые результаты. В целом, самые высокие показатели защиты (60-80%) были достигнуты в Северной Америке и Северной Европе, тогда как в тропических регионах испытания обычно свидетельствовали о низкой защите или о ее отсутствии. Например, БЦЖ-штамм Тайса, который прежде широко использовался в США, индуцировал вакцинированным лицам защиту в диапазоне от 0 до 75%. Подобным же образом вакцинный штамм Копенгаген давал 77%-ную защиту при вакцинации школьников в Англии и нулевую защиту при его использовании среди населения южной Индии.

Этим противоречивым результатам дается ряд объяснений, включая различия в структуре испытаний, различия иммуногенности вакцинных штаммов или генетическое постоянство отдельных штаммов. Однако наиболее правдоподобное объяснение, по-видимому, заключается в различиях в воздействии микобактерий окружающей среды на лиц, живущих в теплом и холодном климате. Воздействие бацилл окружающей среды может индуцировать защиту против ТБ, сопоставимую с защитой БЦЖ, и последующая прививка БЦЖ этот уровень защиты не повысит. Согласно альтернативному объяснению, сформировавшийся ранее иммунитет к микобактериям окружающей среды нарушает жизнеспособность БЦЖ в организме хозяина, снижая, таким образом, иммунный ответ на вакцину.

Мета-анализ 10 рандомизированных и контролируемых исследований показал, что средняя защита от туберкулезного менингита и диссеминированного ТБ составляет 86%; соответствующий результат исследований «случай-контроль» составил 75%. Другой анализ, включавший 15 проспективных исследований и 12 исследований «случай-контроль», показал, что вызванная БЦЖ защита от ТБ составила соответственно 51 и 50%. Однако этот мета-анализ включал группы населения, которые существенно различались по возрасту получения прививок. Для оценки того, изменяется ли эффективность вакцины в случае вакцинации в молодом возрасте, последующий анализ этого материала был ограничен исследованиями детей, которые были вакцинированы в грудном или раннем возрасте. При наблюдении в течение 12,5 лет средняя защита от ТБ при проспективных исследованиях составила 51% (RR 0,49, CI95%: 0,34-0,70), а при исследованиях «случай-контроль» - 50% (RR 0,50, CI 95%: 0,39-0,64). Защита от связанных с ТБ летальных исходов составляла 65%, от туберкулезного менингита -64% и от диссеминированного ТБ - 78%. В целом, наивысшие показатели защиты достигаются от подтвержденных в лабораториях случаев заболевания, которые предоставляют самые точные оценки эффективности БЦЖ.

В нескольких отчетах сообщается о высокой защитной эффективности вакцинации БЦЖ у взрослых. Однако в конце 1920-х годов вакцинация БЦЖ туберкулин-негативных учащихся школы медсестер в Норвегии перед посещением туберкулезных палат привела к снижению заболевания туберкулезом более чем на 80% при 3-летнем наблюдении. Напротив, за этот же период наблюдения у примерно 30% невакцинированных медсестер с отрицательной кожной пробой развился туберкулез, в том числе ТБ легких, плеврит, узловатая эритема или прикорневой аденит. Вероятно, высокий защитный эффект БЦЖ в этой возрастной группе может быть объяснен низким предыдущим воздействием микобактерий окружающей среды.

## Продолжительность действия защиты

Продолжительность действия защиты после вакцинации БЦЖ новорожденных не очень хорошо известна, однако считается, что по прошествии 10-20 лет она постепенно снижается до незначительного уровня. В Саудовской Аравии защитная эффективность неонатальной вакцинации БЦЖ против легочного ТБ, туберкулезного менингита или диссеминированного туберкулеза наблюдалась в течение более 20 лет и составляла 82% среди детей в возрасте до 15 лет, 67% - в возрастной группе 15-24 лет и 20% - среди лиц 25-45 лет.

В многочисленных исследованиях по эффективности делается вывод о том, что вакцинация БЦЖ детей грудного возраста не предупреждает инфицирования *Mtb*, однако обеспечивает существенную защиту от туберкулезного менингита и диссеминированного туберкулеза среди детей грудного и раннего возраста. В странах с низким бременем болезни хорошая защита от первичного туберкулеза также может быть достигнута в результате вакцинации взрослых с отрицательной кожной пробой. Вакцинация БЦЖ лиц с положительной туберкулиновой пробой, независимо от того, вызван ли этот результат воздействием микобактерий окружающей среды, *Mtb* или БЦЖ, не повышает иммунитета против туберкулеза. Индуцированная вакциной защита со временем ослабевает и, вероятно, утрачивается по прошествии 10-20 лет. Вакцинация БЦЖ не предотвращает реактивации латентного туберкулеза, являющегося основным источником распространения заболевания среди населения. Таким образом, вакцинация БЦЖ практически не влияет на передачу туберкулеза.

## Побочные проявления

Осложнения после вакцинации БЦЖ наблюдаются редко: частота летальной диссеминации БЦЖ оценивается в 0,19-1,56 на миллион вакцинированных лиц, и ее жертвами почти исключительно становятся непреднамеренно иммунизированные лица с тяжелыми нарушениями клеточного иммунитета. Значительные местные реакции, например, обширное местное изъязвление и регионарный лимфаденит наблюдаются у <1:1000 и в большинстве случаев (>90%) среди лиц с иммунодефицитом. Поскольку новорожденные подвергаются более высокому риску развития гнойного лимфаденита в результате вакцинации, чем дети более старшего возраста, грудным детям в возрасте до 30 дней следует вводить сниженную дозу вакцины. Сообщения об остите были связаны с использованием определенных партий вакцины, однако в настоящее время он встречается чрезвычайно редко.

## Вакцинация БЦЖ показана:

- всем детям грудного возраста, проживающим в высоко эндемичных по туберкулезу районах (относительно ВИЧ см.ниже);
- детям грудного возраста и детям особого риска возникновения туберкулезной инфекции, иными словами, в низкоэндемичных районах;
- лицам, подвергающимся воздействию *Mtb* с множественной лекарственной резистентностью (результат не установлен).

## Вакцинация БЦЖ противопоказана:

- лицам с нарушениями иммунитета (ВИЧ-инфекцией с клиническими проявлениями)<sup>2</sup>, с установленным или подозреваемым врожденным иммунодефицитом, лейкемией, лимфомой или генерализованным злокачественным заболеванием);
- пациентам, проходящим терапию препаратами, подавляющими иммунитет (кортикостероидами, алкилирующими агентами, антимаболитами, лучевой терапией);
- беременным.

### **Новые вакцины против туберкулеза**

В последние годы произошло резкое увеличение числа противотуберкулезных вакцин-кандидатов, проходящих оценку в научных лабораториях. Лучшее понимание иммунологических недостатков БЦЖ и впечатляющий прогресс в знаниях генома микобактерий открывают возможности для появления перспективных новых препаратов. Основными направлениями в разработке вакцин являются предотвращение инфицирования новых субъектов, предотвращение реактивации латентной инфекции и терапевтические вакцины для предотвращения рецидивов у больных туберкулезом. К числу наиболее предпочтительных научных исследований в настоящее время относятся рекомбинантные модифицированные вакцины БЦЖ, аттенуированные штаммы *Mtb*, субъединичные вакцины и ДНК-вакцины.

### **Общая позиция ВОЗ по вакцинам**

Вакцины для крупномасштабного использования должны:

- соответствовать требованиям в отношении качества, сформулированным в существующем заявлении ВОЗ по качеству вакцин<sup>3</sup>;
- быть безопасными и оказывать существенное влияние на саму болезнь во всех целевых группах населения;
- если они предназначены для детей грудного и раннего возраста, легко адаптироваться к календарям прививок и времени проведения национальных программ иммунизации детей;
- не оказывать существенного влияния на иммунный ответ на другие одновременно вводимые вакцины;

---

<sup>2</sup> ВИЧ-позитивным детям грудного возраста можно вводить вакцину БЦЖ лишь в тех случаях, когда у них нет симптомов и они живут с высоко эндемичных по туберкулезу районах. После вакцинации желательно продолжительное наблюдение за такими детьми. ВИЧ-позитивные «бессимптомные» дети грудного возраста, проживающие в районах с низким бременем болезни, не должны подвергаться вакцинации против ТБ. Следует всегда с осторожностью рассматривать показания для вакцинации групп, имеющих вероятность заразиться ВИЧ. Эффективность вакцинации БЦЖ ВИЧ-инфицированных детей грудного возраста неизвестна.

<sup>3</sup> Неопубликованный документ WHO/VSQ/GEN/96.02, который можно получить по адресу: V&B Documentation Centre, World Health Organization, 1211 Geneva 27, Switzerland.

- разрабатываться в соответствии с общими техническими требованиями, например, в отношении их хранения в условиях холодной цепи и возможностей для хранения;
- иметь цену, соответствующую различным рыночным условиям.

### **Позиция ВОЗ по вакцинации БЦЖ**

Имеющаяся на международном рынке вакцина БЦЖ является безопасной, легко адаптируется к национальным программам иммунизации детей, не влияет на эффективность одновременно вводимых других вакцин, разработана в соответствии с техническими требованиями, и ее цена является приемлемой. К сожалению, эта вакцина не соответствует в полной мере важному требованию оказывать существенное воздействие на наиболее распространенное проявление туберкулеза, а именно на туберкулез легких.

Неспособность вакцины БЦЖ повлиять на заболеваемость, растущая пандемия ВИЧ/СПИДа и появление *Mtb* с множественной лекарственной резистентностью грозят свести на нет нынешние стратегии борьбы с туберкулезом во многих эндемичных районах. Однако до появления усовершенствованной вакцины усилия по борьбе с распространением туберкулеза должны опираться на оптимальное использование имеющихся в настоящее время подходов: раннюю диагностику, проведение лечения под непосредственным наблюдением, соответствующее превентивное лечение и меры общественного здравоохранения по борьбе с инфекциями.

Несмотря на недостатки этой вакцины, ВОЗ по-прежнему рекомендует одну дозу БЦЖ новорожденным или как можно раньше после рождения в странах с высокой распространенностью туберкулеза. Основаниями для этой рекомендации являются обеспечение значительной защиты против туберкулеза, угрожающего жизни детей раннего возраста, часто ранний контакт с *Mtb* и короткий инкубационный период при туберкулезном менингите и милиарном туберкулезе.

Учитывая высокий риск заражения туберкулезом и низкий риск серьезных побочных проявления после вакцинации БЦЖ новорожденных, подверженных воздействию ВИЧ, ВОЗ продолжает рекомендовать, чтобы в районах распространения ВИЧ всем новорожденным делалась прививка БЦЖ. Более старшие дети грудного возраста и дети старшего возраста, которые могут вызывать подозрение, что они ВИЧ-инфицированы, не должны быть вакцинированы при отсутствии у них симптомов заболевания или иных признаков подавления иммунитета.

Страны с низким бременем болезни могут ограничиться вакцинацией БЦЖ новорожденных и детей грудного возраста из установленных групп высокого риска по туберкулезу или детей старшего возраста с отрицательной туберкулиновой пробой. В некоторых странах с низкой распространенностью туберкулеза вакцинацию БЦЖ в значительной мере заменили активное выявление случаев заболевания и ранее лечение под наблюдением. Поскольку в предстоящие годы возрастающее число промышленно развитых стран, вероятно, пересмотрят свою политику в отношении вакцинации БЦЖ, Международный союз по борьбе с туберкулезом и легочными болезнями разработал критерии для

определения «низкой эндемичности», которые могут быть полезны в этом процессе принятия решения. Для того чтобы перейти от всеобщей вакцинации БЦЖ к селективной, должна существовать эффективная система уведомлений в дополнение к следующим критериям:

- среднегодовой показатель нотификации о случаях легочного туберкулеза с положительным мазком мокроты ниже 5 на 100 000; или
- среднегодовой показатель нотификации о туберкулезном менингите среди детей в возрасте до пяти лет ниже 1 на 10 миллионов населения в течение предыдущих пяти лет; или
- среднегодовой риск заражения туберкулезом ниже 0,1%.

Защитная эффективность вакцинации БЦЖ подростков и взрослых варьирует в зависимости от географического положения региона и, вероятно, от различий в предыдущем воздействии микобактерий окружающей среды. Однако, учитывая серьезные последствия заболевания с множественной лекарственной резистентностью и низкую реактогенность вакцины, вакцинация БЦЖ должна проводиться всем невакцинированным лицам с отрицательной туберкулиновой пробой, которые подвергаются воздействию *Mtb* с множественной резистентностью в неэндемичных районах.

Становится совершенно ясно, что неудачи в борьбе с туберкулезом являются прямым следствием вопиющего неравенства в распределении материальных ценностей и предоставлении медицинской помощи как внутри стран, так и между ними. Борьба с туберкулезом является, в конечном счете, проблемой справедливости и прав человека. Разработка эффективных, безопасных и приемлемых в экономическом отношении вакцин против туберкулеза должна оставаться глобальным приоритетом и в этом качестве пользоваться щедрой технической и финансовой поддержкой со стороны международного сообщества.