

Оценка эффективности противотуберкулезной вакцинации у детей, родившихся у женщин с ВИЧ-инфекцией

Н.И. Клевно¹, Т.А. Севостьянова²

¹НИИ фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ; ²Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом, Москва, Россия

Evaluation of the efficiency of antituberculosis vaccination in children born to HIV-infected women

N.I. Klevno¹, T.A. Sevostyanova²

¹Research Institute of Phthisiopulmonology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; ²Moscow Research and Practical Tuberculosis Control Center, Moscow, Russia

Проведено изучение в динамике основных эпидемиологических показателей по иммунизации детей с ВИЧ-инфекцией вакциной БЦЖ (БЦЖ-М). Состояние индуцированного БЦЖ иммунитета и безопасность вакцинации изучены у 376 детей, в том числе у 131 ребенка с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции, 141 ребенка с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции, 104 детей, рожденных женщинами с ВИЧ-негативным статусом. Больных туберкулезом из вакцинированных было 60.

Установлено, что вакцинация БЦЖ детей, родившихся у женщин с ВИЧ-инфекцией, но не инфицированных ВИЧ, снижает в 4 раза риск заболевания туберкулезом в раннем возрасте и риск развития диссеминированного туберкулеза (включая менингит) (ОШ=3,78; $p<0,05$). Поствакцинный (БЦЖ) иммунитет (по пробе Манту с 2 ТЕ) выявляется у 71,0% привитых и у 80,0% здоровых детей ($p>0,05$). Вакцинация БЦЖ ВИЧ-инфицированных детей не снижает риск развития диссеминированных процессов: их доля составила среди вакцинированных и не вакцинированных 28,9 и 20,3% соответственно ($p>0,05$). Поствакцинный (БЦЖ) иммунитет определяется лишь у 1/3 (29,7%) привитых на фоне формирования рубчика в 76,9% случаев.

Ключевые слова: дети, ВИЧ-инфекция, противотуберкулезная вакцинация.

Для цитирования: Клевно Н.И., Севостьянова Т.А. Оценка эффективности противотуберкулезной вакцинации у детей, родившихся у женщин с ВИЧ-инфекцией. Рос вестн перинатол и педиатр 2016; 61: 5: 93–96. DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-93-96

The key epidemiological indicators were investigated over time for the bacilli Calmette-Guérin (BCG) (BCG-M) vaccination of HIV-infected children. BCG-induced immunity and vaccination safety were studied in 376 children, including 131 with an established diagnosis of HIV infection, 141 with a perinatal HIV infection contact, and 104 children born to HIV-negative women. There were 60 cases of tuberculosis among the vaccinated.

BCG vaccination of children born to HIV-infected women, but to HIV-uninfected ones was ascertained to show a 4-fold decrease in the risk of tuberculosis at an early age and in that of disseminated tuberculosis (including meningitis) (OR= 3.78; $p<0.05$). BCG postvaccination immunity (for the Mantoux test with 2TE) was detected in 71.0% of the vaccinated and in 80.0% of the healthy children ($p>0.05$). BCG vaccination of the HIV-infected children did not reduce the risk of disseminated processes: their proportion among the vaccinated and the unvaccinated was 28.9 and 20.3%, respectively ($p>0.05$). BCG postvaccination immunity was determined in only one third (29.7%) of the vaccinated in the presence of a small scar in 76.9% of cases.

Keywords: children, HIV infection, antituberculosis vaccination.

For citation: Klevno N.I., Sevostyanova T.A. Evaluation of the efficiency of antituberculosis vaccination in children born to HIV-infected women. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2016; 61: 5: 93–96 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-93-96

В Российской Федерации профилактическое направление медицины наиболее ярко выражено в области борьбы с туберкулезом, где в общей системе профилактических мер ведущее место занимает вакцинация БЦЖ новорожденных. Наиболее противоречивым аспектом туберкулезной вакцины является ее эффективность. К сожалению, в современных условиях отсутствуют объективные унифицированные

критерии оценки состояния поствакцинального иммунитета. Единственными показателями индивидуальной и популяционной состоятельности проведенной вакцинации остаются размер кожного знака и туберкулиновые пробы, хотя они не отражают истинную невосприимчивость к туберкулезу, особенно в случаях отсутствия поствакцинного рубчика и отрицательной реакции на пробу Манту. В целом протективное действие вакцины оценивается по критерию снижения заболеваемости туберкулезом и риска развития диссеминированных процессов [1–4].

Иммунизации детей с ВИЧ-инфекцией вакциной БЦЖ является в настоящее время широко обсуждаемой проблемой; данные литературы противоречивы в отношении не только ее эффективности, но и безопасности. Известно, что даже у практически

© Коллектив авторов, 2016

Адрес для корреспонденции: Клевно Надежда Ивановна — д.м.н., вед. н. сотр. отдела туберкулеза у детей и подростков НИИ фтизиопульмонологии 127473 Москва, ул. Достоевского, д. 4

Севостьянова Татьяна Александровна — к.м.н., зав. детским консультативно-диагностическим отделением Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом 355019 Москва, ул. Барболина, д. 3

здоровых детей вакцинация БЦЖ подавляет выработку Т-лимфоцитов примерно в течение 2 мес [5, 6], что может обусловить резкое прогрессирование иммунодефицитного состояния у детей с ВИЧ-инфекцией и повысить риск развития вторичных инфекций, в том числе генерализованной БЦЖ-инфекции [7]. Однако есть и другое мнение — применение вакцины БЦЖ у детей с ВИЧ-инфекцией в период новорожденности безопасно, поскольку для развития супрессии иммунной системы необходимо достаточно длительное время, по крайней мере несколько месяцев [8, 9].

По мнению многих авторов, индуцированный БЦЖ иммунный ответ на уровне Т-лимфоцитов намного ниже у детей с ВИЧ-инфекцией, чем в популяции, что ставит под сомнение эффективность вакцинации БЦЖ и целесообразность ее применения у данной категории детей, в связи с риском развития генерализованных осложнений [10–12]. С другой стороны, опыт противотуберкулезной вакцинации детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией женщин, в Свердловской [5], Иркутской областях [2] показывает эффективность БЦЖ в плане снижения риска инфицирования микобактериями туберкулеза и заболевания туберкулезом.

Цель исследования: изучить клиническую и иммунологическую эффективность вакцины БЦЖ (БЦЖ-М) у детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией женщин.

Характеристика детей и методы исследования

Состояние индуцированного БЦЖ (БЦЖ-М) иммунитета и безопасность вакцинации изучены у 376 детей. В том числе у 131 ребенка с установленным диагнозом ВИЧ-инфекции (1-я группа), 141 — с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции (2-я группа), 104 — рожденных женщинами с ВИЧ-негативным статусом (3-я группа). В целом из 376 детей в условиях родильного дома были привиты 37,5%, в возрасте до 18 мес — 43,4%, до 2 лет — 2,9% и старше 2 лет — 15,9% детей. В родильном доме были привиты практически все дети (90,4%).

Для оценки напряженности поствакцинального процесса использовали традиционные критерии: наличие рубчика в месте введения вакцины БЦЖ и положительная реакция на пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л (выявление гиперчувствительности замедленного типа в ответ на введение вакцинного штамма микобактерии туберкулеза). Безопасность вакцины оценивали по возникновению общих реакций (повышение температуры тела выше 38°C, появление симптомов интоксикации) и осложнений в ответ на введение БЦЖ.

Клиническая эффективность туберкулезной вакцины изучена у больных туберкулезом детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией женщинами, в сравнении с детьми, не получившими вакцину БЦЖ.

Из наблюдаемых нами 263 детей, больных туберкулезом, рожденных женщинами с ВИЧ-инфекцией, вакцинированных вакциной БЦЖ или БЦЖ-М оказалось 60 (29,1%), в том числе 45 (75%) детей имели ВИЧ-инфекцию, 15 (25%) — перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции. Видимо, ВИЧ-инфицированные женщины, дети которых родились с ВИЧ-инфекцией, реже наблюдались во время беременности и чаще поступали в родильное отделение без установления ВИЧ-статуса. В большинстве случаев дети, рожденные женщинами с ВИЧ-инфекцией, были вакцинированы БЦЖ (БЦЖ-М) в условиях родильного дома на 3–7-е сутки жизни — их доля составила 75% от всех вакцинированных. Среди вакцинированных детей доля больных туберкулезом была наибольшей (60%) в возрасте 3–6 лет.

Статистический анализ полученных результатов

Обработка материала проводилась с использованием программы Microsoft Office Word, Excel 2007 с применением методов параметрической и непараметрической статистики. Для числовых (количественных) данных использовали статистические критерии: среднее арифметическое значение и его стандартное отклонение ($M \pm m$); 95% доверительный интервал (ДИ) для разницы средних. Для качественных данных использовали статистические критерии: доли (%), 95% ДИ; для двух независимых групп отношение шансов (ОШ), 95% ДИ для отношения шансов. Нулевая гипотеза об отсутствии различий отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Наши данные подтвердили клиническую эффективность вакцины БЦЖ (БЦЖ-М) у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции: у вакцинированных детей, в отличие от непривитых, не было выявлено случаев диссеминированного туберкулеза и туберкулезного менингита, риск развития, которых был значительно выше у детей раннего возраста (0–2 года) в сравнении с детьми старше 2 лет (ОШ=3,08; 95% ДИ 1,5–17,3; $p < 0,05$). Вакцинация БЦЖ снижала риск раннего инфицирования микобактерией туберкулеза и заболевания туберкулезом детей в раннем возрасте (ОШ=4,07; 95% ДИ 1,19–8,59; ОШ=3,16; 95% ДИ 1,06–15,97; $p < 0,05$). Кроме того, вакцинация способствует более благоприятному (не осложненному) течению туберкулезного процесса по сравнению с невакцинированными детьми (86,6 и 61% соответственно; ОШ=1,83; 95% ДИ 1,02–23,95; $p < 0,05$).

В то же время вакцина БЦЖ (БЦЖ-М) у ВИЧ-инфицированных детей не обладала выраженной клинической эффективностью: доля больных с диссеминированными (включая менингит) процессами среди вакцинированных и невакцинированных детей достоверно не различалась (28,9 и 20,3%;

$p > 0,05$); с одинаковой частотой диссеминированный туберкулез развивался у детей, вакцинированных и не вакцинированных БЦЖ (БЦЖ-М) в раннем возрасте, — в 4,4 и 4,7% соответственно ($p > 0,05$). Риск развития диссеминированных процессов у детей, больных ВИЧ-инфекцией, в большей степени был связан не с вакцинацией БЦЖ, а с длительностью течения самой ВИЧ-инфекции: с увеличением возраста детей нарастала доля больных с диссеминированным туберкулезом среди как детей вакцинированных, так и не вакцинированных БЦЖ детей.

Можно говорить об умеренном клиническом эффекте туберкулезной вакцины у детей раннего возраста при отсутствии иммунодефицита: частота осложнений первичного туберкулеза была ниже у вакцинированных детей — 6,7% против 17,2% среди невакцинированных детей (ОШ=0,32; 95% ДИ 0,2–7,55).

Анализ иммунологической эффективности БЦЖ (БЦЖ-М) показал (см. рисунок): рубчик в месте введения вакцины регистрировали практически у всех детей: в 3-й группе — у 83%, во 2-й группе — у 77,5%, в 1-й группе — у 76,9% ($p > 0,05$). При этом, как следует из рисунка, значительно различались результаты туберкулиновых проб у детей с ВИЧ-инфекцией и без таковой. У детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных женщин, но не инфицированных ВИЧ (2-я группа), частота положительных реакций достоверно не отличалась от показателей у детей 3-й группы (здоровые): 71 и 80% соответственно ($p > 0,05$). У ВИЧ-инфицированных детей (1-я группа) положительную реакцию на пробу Манту с 2 ТЕ регистрировали лишь в 1/3 случаев (29,7%), это в 2,7 раза реже, чем в 3-й группе, и в 2,5 раза реже, чем в группе детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции ($p < 0,01$). Чувствительность к туберкулину была умеренной: среднее значение диаметра папулы составило $6,3 \pm 0,7$ мм.

Таким образом, анализ иммунологической эффективности проведенной вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М (оцениваемой по наличию рубчика как местного

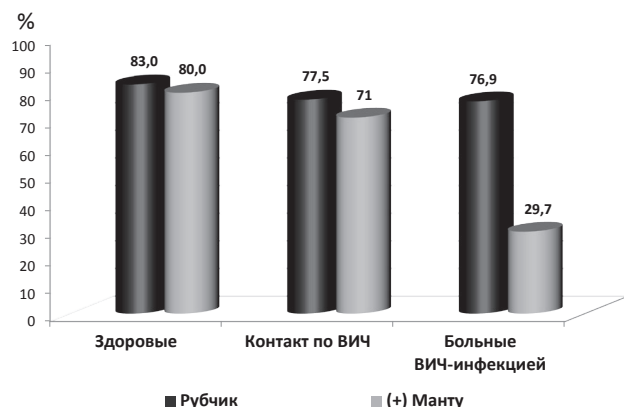


Рисунок. Иммунологическая эффективность БЦЖ (БЦЖ-М) у детей с ВИЧ-инфекцией.

компонента на специфический раздражитель и по появлению положительной реакции на туберкулин — гиперчувствительности замедленного типа как звена иммунного ответа на введение живых микобактерий вакцинного штамма) позволяет утверждать, что ВИЧ-статус матери — при отсутствии инфицирования ребенка — не оказывает иммуносупрессивного влияния на постнатальное развитие иммунной системы. Такие дети по своим клинико-иммунологическим реакциям на вакцинацию БЦЖ не отличаются от здоровых. В то же время, несмотря на способность В-лимфоцитов продуцировать антитела (у 30% реакция на введение туберкулина положительная), видимо, в связи с подавлением хелперной функции CD4-лимфоцитов, дети с ВИЧ-инфекцией не могут формировать специфический иммунный ответ на том же уровне, что и дети без ВИЧ-инфекции. Формирование рубчика происходит за счет воспалительных изменений в коже, связанных с внутрикожным введением взвеси живой культуры микобактерий (вакцинного штамма), и его наличие не может служить критерием эффективности вакцинации у детей с ВИЧ-инфекцией.

Клинические проявления на введение вакцины БЦЖ в виде симптомов интоксикации, повышения температуры тела не были отмечены ни в одной группе. У одного ребенка, привитого БЦЖ-М в возрасте 1,5 лет после снятия диагноза ВИЧ-инфекции, было зарегистрировано осложнение в виде генерализованной БЦЖ — инфекции с манифестацией тяжелого иммунодефицита и высокой вирусной нагрузки.

Выводы

1. Вакцинация БЦЖ в периоде новорожденности детей, рожденных от женщин с ВИЧ-инфекцией, но не инфицированных ВИЧ, снижает в 4 раза риск их заболевания туберкулезом в раннем возрасте (ОШ=4,0; $p < 0,05$); предполагает более благоприятное его течение (ОШ=1,83; $p < 0,05$), в 4 раза снижает риск развития диссеминированного туберкулеза и туберкулезного менингита (ОШ=3,78; $p < 0,05$). Поствакцинный (БЦЖ) иммунитет по пробе Манту с 2 ТЕ выявляют у 71,0% привитых (при наличии рубчиков у 77,5%), как и у здоровых детей (80,0 и 83,0% соответственно; $p > 0,05$).

2. Вакцинация БЦЖ ВИЧ-инфицированных детей не снижает риск развития диссеминированных процессов: их доля составила среди вакцинированных и невакцинированных 28,9 и 20,3% соответственно ($p > 0,05$), в том числе и у детей раннего возраста (4,4 и 4,7%; $p > 0,05$). Поствакцинный (БЦЖ) иммунитет определяется лишь у 1/3 (29,7%) привитых на фоне формирования рубчика в 76,9% случаев. Вакцинация БЦЖ относительно безопасна: генерализованная БЦЖ-инфекция отмечена у одного (0,76%) больного.

(Конфликт интересов не представлен)

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Аксенова В.А., Леви Д.Т. Туберкулезные вакцины. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. М., 2011; 18: 371–412. (Aksenova V.A., Levi D.T. TB vaccine. Vaccines and vaccination. National leadership. Moscow, 2011; 18: 371–412. (in Russ))
2. Шугаева С.Н., Петрова А.Г., Киклевич В.Т. и др. Вакцинопрофилактика туберкулеза у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Мат. 1 Всерос. ежегодного конгресса по инфекцион. болезням. Инфекционные болезни 2009; 7: 239. (Shugaeva S.N. Petrova A.G., Kiklevich V.T. et al. Vaccine tuberculosis in children born to HIV-infected mothers. Annual congress on infectious diseases. Infektsionnye bolezni 2009; 7: 239. (in Russ))
3. Митинская Л.А. Вакцинация БЦЖ (настоящее и будущее). Проблемы туберкулеза 1995; 3: 54–58. (Mitinskaya L.A. BCG vaccination (present and future). Problemy tuberkuleza 1995; 3: 54–58. (in Russ))
4. Hesselning A.C., Rabie H., Marais B.J. et al. Bacilli Calmette-Guerin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. Clin Infect Dis. 2006; 42: 548–558.
5. Нечаева О.Б., Скачкова Е.И., Подымова А.С. и др. Эффективность прививок БЦЖ у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Социальные аспекты здоровья населения [Электронный ресурс]: информационно-аналитический вестник. М., 2011; 1: 17: <http://vestnikmednet.ru/content/view/272/30/> (Nechayeva O.B., Skachkova E.I., Podymova A.S. et al. The effectiveness of BCG vaccination in children born to HIV-infected mothers. The social dimension of health [electronic resource]: information-analytical bulletin. Moscow, 2011; 1: 17: <http://vestnikmednet.ru/content/view/272/30/> (in Russ))
6. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, World Health Organization. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Wkly Epidemiologic Rec 2007; 82: 193–196.
7. Mak T.K., Tippi K., Hesselning A.C. et al. Mantoux Making BCG vaccination programmes safer in the HIV era. Lancet 2008; 372: 786–787.
8. Reichman L.B. Why hasn't BCG proved dangerous in HIV-infected patients? JAMA 1998; 261: 3246.
9. Starke J.R. Diagnosis of tuberculosis in children. Pediatr Infect Dis J 2000; 19: 1095–1096.
10. Mak T.K., Hesselning A.C., Hussey G.D., Cotton M.F. Making BCG vaccination programmes safer in the HIV era. Lancet 2008; 372: 786–787.
11. Tastan Y., Arvas A., Demir G. et al. Influence of bacillus Calmette-Guerin vaccination at birth and 2 months old age on the peripheral blood T-cell subpopulations [gamma/delta and alpha-beta T-cell]. Pediatr Allerg Immunol 2005; 16: 624–629.
12. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. Wkly Epidemiol Rec 2007; 82: 21: 193–196.

Поступила 21.06.2016

Received on 2016.06.21