

О. І. Білогорцева ІМУНОПРОФІЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЬОЗУ У ДІТЕЙ: ПРОБЛЕМИ І ПЕРСПЕКТИВИ

ДУ "Національний інститут фізіатрії і пульмонології імені Ф. Г. Яновського АМН України"

Створення А. Кальметтом і К. Гереном протитуберкульозної вакцини збагатило людство потужним засобом боротьби з туберкульозом, яким користуються вже понад 80 років. Дане щеплення проведене більш ніж двом млрд людей усіх вікових категорій. Щорічно близько 100 млн дітей одержують цю вакцину. БЦЖ-імунізація обов'язкова в 64 країнах світу й офіційно рекомендована у 118.

Серед європейських країн, де застосовують БЦЖ для усіх дітей, вакцинація розглядається як обов'язкова у 29 країнах і як добровільна — у 7.

Історія щеплення проти туберкульозу — це історія поразок, суперечок і несподіванок.

Політика застосування БЦЖ у різних країнах має значні відмінності. Ці розбіжності обумовлені місцевими особливостями епідеміологічного процесу, економічним розвитком країн, національними особливостями і традиціями систем охорони здоров'я з відносним акцентом на превентивну або лікувальну медицину.

За даними ВООЗ, у більшості країн розглядаються такі групи специфічних питань щодо політики БЦЖ:

1. Постачання і розподіл вакцини.
2. Час вакцинації дітей першого року життя.
3. Повторні вакцинації (ревакцинації).
4. Тривалість ефекту.
5. Вакцинація працівників охорони здоров'я.
6. Критерії для завершення програми вакцинації.
7. БЦЖ як засіб доставки для інших вакцин.

Що стосується виробництва, то за останні роки число виробників вакцин у світі знизилось вдвічі, у той же час, середня потужність кожного подвоїлася.

В Україні тривалий час застосовувалися: вакцина БЦЖ і БЦЖ-М (штам BCG-1 Russa). Із 2008 р. почато застосування вакцини БЦЖ SSI (Данський штаб).

Питання про час вакцинації дітей першого року життя.

Підхід, що рекомендує проведення щеплення БЦЖ при народженні (при першому контакті зі службами охорони здоров'я), застосовується у більшості країн і відображає поточну позицію ВООЗ із цього питання, через чіткі докази того, що вакцинація БЦЖ блокує гематогенне поширення інфекції в організмі дитини і значно знижує захворюваність генералізованими формами і туберкульозним менінгітом особливо у дітей раннього віку.

Проте, висловлюються й думки про недостатній розвиток імунної системи у новонароджених, і пропонуються терміни первинної імунізації протягом 1–2-х місяців життя і навіть у 6 місяців.

Імунологічні та імуно-генетичні дослідження останніх років показали, що організм новонародженої дитини, запрограмований на потужний антигенний вплив, при наявності нормального рівня Т-лімфоцитів, їхньої функціональної активності і деякого фону трансплацентарних антитіл (імуноглобулінів G), що швидко минає, достатньо добре підготовлений до протитуберкульозної вакцинації.

Первинна імунізація в умовах родопомічного закладу виправдана й необхідністю розвитку імунної відповіді до того, як дитина може бути інфікована збудником туберкульозу, а також можливістю уникнути післявакцинальних ускладнень, пов'язаних із наявністю загальної соматичної патології.

Наступні специфічні питання політики щодо БЦЖ: це ефективність щеплення, тривалість збереження імунітету і тісно взаємопов'язане з ними питання — про повторну вакцинацію (ревакцинації).

Підходи до застосування БЦЖ у різноманітних регіонах ВООЗ розділені на 4 групи і виглядають таким чином:

1. БЦЖ тільки при народженні.
2. Вакцинація одноразово у дитинстві.
3. Повторні вакцинації, тобто ревакцинації БЦЖ.
4. Відсутність рутинного застосування БЦЖ.

Саме ці питання є найбільш дискусійними в усьому світі. Існують різні підходи до оцінки ефективності БЦЖ. Немає єдиного тесту, що дозволяє прогнозувати індукцію імунної резистентності. У залежності від запропонованої методики автору, як правило, одержують різні результати.

Тому випробування щеплення БЦЖ, проведені різними вченими, продемонстрували захисну дію вакцини від захворювання, що варіює від 0 до 80 %.

Головним критерієм при визначенні методики масової імунізації є її біологічна доцільність у конкретних епідеміологічних умовах. Загальновизнано, що з біологічної точки зору дитячий вік є найбільш уразливим для туберкульозної інфекції. Тому в даний час не викликає сумнівів доцільність вакцинації БЦЖ дітей раннього віку в країнах із несприятливою епідеміологічною ситуацією по туберкульозу.

Існують і різноманітні математичні моделі, що дають змогу обґрунтувати необхідність застосування або скасування щеплень, які базуються на зіставленні ризику первинного інфікування і наявності післявакцинальних ускладнень, рівня інфікованості дітей 10–14 років і часом проведення щеплень тощо. Так, відповідно до однієї із моделей, тільки при ризику інфікування 0,01 % можна порушувати питання про зменшення масштабів протитуберкульозних щеплень, тому що частота ускладнень може перевищувати захисний ефект щеплення.

Широкомасштабні дослідження ефективності вакцинації новонароджених, які охоплювали 2 млн. спостережень, показали, що вакцинація БЦЖ знижує захворюваність у 15 разів (2 на 100000) у порівнянні з цим показником у нещеплених (30 на 100000).

У літературі також широко дискутується питання про необхідність ревакцинації БЦЖ. Це пов'язано із тим, що дотепер точно не встановлена тривалість дії первинної імунізації. Ряд авторів вважають, що термін дії вакцини БЦЖ коливається від 8 до 15–20 років.

Наукове відкриття Земскової З.С. і Дорожжкової І.Р. про вегетування L-форм БЦЖ в організмі людини свідчить про збереження захисної стимуляції імунної системи до вірулентної туберкульозної інфекції протягом 7–8 років.

Незважаючи на несхвальне ставлення ВООЗ до ревакцинації БЦЖ, багато країн зберігають повторні щеплення. Є недавні дослідження, які показали, що у ревакцинованих відносний ризик захворювання туберкульозом у 4,4 рази менший, ніж у неревакцинованих.

Питання про вакцинацію БЦЖ працівників охорони здоров'я, які підлягають ризику зараження мікобактеріями туберкульозу, вирішується позитивно у більшості країн, у тому числі й у тих, де відмовилися від масової імунізації БЦЖ.

Політика застосування БЦЖ в економічно розвинутих і соціально благополучних країнах цілком обґрунтовано перетерпіла істотні зміни за останні 15–20 років у бік відмови від суцільної і переходу на селективну імунізацію груп ризику (США, Австрія, Німеччина та ін.).

Міжнародне співтовариство проти туберкульозу і хвороб легень запропонувало приблизні критерії, відповідно до яких країна може перейти на вибірку вакцинацію груп ризику.

Відповідно до цих рекомендацій країна може відмовитися від суцільної імунізації, якщо крім добре налагодженої системи урахування захворюваності, щорічний рівень підтверджених бактеріологічно випадків складає менше 5 на 100 тисяч населення, або щорічний середній за останні 5 років рівень туберкульозного менінгіту у дітей молодше 5 років складає менше 1 на 10 млн. населення, або середній щорічний ризик туберкульозу складає менше 1 %.

Україною зроблений крок у бік зменшення кількості ревакцинацій. Відповідно до останнього календаря щеплень, вже не проводяться ревакцинації у 12 і 17 років.

Проте, зростання захворюваності серед дорослого населення України, збільшення кількості бактеровиділювачів, тобто в цілому резервуару туберкульозу, зростання частоти туберкульозу з медикаментозною стійкістю не дозволяють більше скорочувати масштаби БЦЖ-вакцинопрофілактики в країні. Особливо важливою вона буде для дітей, інфікованих лікарсько-стійкими МБТ, число яких, зі зрозумілих причин, буде збільшуватися. По суті тільки за допомогою вакцини БЦЖ, при наявності прищеплюваного імунітету, можна буде врятувати цих дітей від гостро прогресуючих і генералізованих форм туберкульозу.

Постійним питанням політики протитуберкульозної імунізації є пошук нових вакцин.

У даний час визначена характеристика геному *M. tuberculosis* і розроблені методи переносу генів одних видів мікобактерій до інших, що дозволяє вивчати роль різноманітних антигенних складових в індукції імунної відповіді.

Пошуки нової протитуберкульозної вакцини доводили до відчаю не одне покоління ентузіастів-дослідників. Численні спроби зрозуміти фундаментальні механізми протективного імунітету при мікобактеріальній інфекції призвели лише до усвідомлення його складності і не дали змоги встановити надійні імунологічні кореляції протекції. Постійний емпіричний пошук, що сприяє появі нових вакцин-кандидатів, дозволяє сподіватися на успіх. Але на сьогоднішній день клінічне застосування нової ефективної протитуберкульозної вакцини поки що залишається "синім птахом".

Вакцина БЦЖ одна із деяких, застосовуваних у педіатрії вакцин, що містять живі мікроби, які тривало персистують в організмі щепленого, і реакція на її введення є свого роду "малою хворобою".

З огляду на те, що вакцинації БЦЖ щорічно у світі підлягають десятки мільйонів дітей, усе більшу актуальність набувають проблеми післявакцинальних ускладнень.

Дослідження, проведені в різних країнах, виявили широкі розбіжності в частоті ускладнень: від сотих часток відсотка до 1,5–4 %.

Практичний досвід та статистичні дані останніх років у нашій країні свідчать про збільшення числа дітей із ускладненим перебігом щеплення БЦЖ. Реєстрація ускладнень здійснюється згідно з наказом МОЗ України від 03.02.2006 року № 48 "Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості обігу медичних імунобіологічних препаратів". Інформація детально аналізується в залежності від форми ускладнення, виробника, серії вакцини в Державному підприємстві "Центр імунобіологічних препаратів МОЗ України".

Найчастіше зустрічаються локальні ускладнення I-ої категорії, тобто в місці введення і регіонарних лімфатичних вузлах.

І, якщо такого роду ускладнення достатньо добре вивчені і тактика їх лікування розроблена, то ускладнення, пов'язані з дисемінацією БЦЖ з ураженням різноманітних органів, вивчені мало. Відомості про частоту, терміни їх виникнення, особливості перебігу суперечливі, що пов'язано, насамперед, із складністю діагностики зазначених станів і почасти неможливістю ідентифікації штаму БЦЖ, що викликав ускладнення. Зазвичай такі пацієнти тривало спостерігаються різноманітними спеціалістами — педіатрами, інфекціоністами, ревматологами, ортопедами, перш ніж потрапляють до фтизіатра з діагнозом туберкульоз тієї або іншої локалізації. У подібній ситуації правильніше говорити про БЦЖ-інфекцію.

За останнє десятиліття в усьому світі спостерігається відносно збільшення тяжких ускладнень, пов'язаних із дисемінацією БЦЖ.

Найбільш важким варіантом таких ускладнень є генералізована БЦЖ-інфекція зі смертельним наслідком. У світі вже описано багато таких випадків.

Клінічно — це тяжке захворювання, що супроводжується лихоманкою, кахексією, дисемінованим специфічним ураженням лімфовузлів, легень, печінки, селезінки, кісткової мозку й інших органів. Ідентифікація збудника проводилася з кістково-мозку, спинномозкової рідини і місця вакцинації.

Однією з умов виникнення дисемінацій автори визнають наявність важких, комбінованих імунних порушень в організмі дитини.

Фактично в подібних випадках вакцина БЦЖ є маркером уродженого імунодефіциту і не тільки до БЦЖ, але і до інших

інфекцій, зокрема стафілококової.

Проте, є роботи, у яких указується, що в половині таких пацієнтів не вдається виявити доступними методами імунодефіциту. Припускається, що у них, тим не менше, має місце невідомий генетично обумовлений дефект імунної системи. Американські дослідники вважають особливістю нашого часу той факт, що, якщо раніше дисемінація реєструвалася тільки у новонароджених, то тепер — у дорослих і людей похилого віку. Так у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД підвищений ризик дисемінації БЦЖ, крім того вони погано піддаються лікуванню.

Як правило, такі ускладнення відносять до проявів локального туберкульозу, що утруднює інтерпретацію показників захворюваності кістково-суглобним туберкульозом.

Потребує уточнення і реєстрація інших ускладнень відповідно до міжнародної клінічної класифікації хвороб.

Таким чином, незважаючи на необхідність обов'язкової вакцинації, проблема ускладнень після введення протитуберкульозної вакцини існує і потребує серйозної уваги з боку педіатричної і фтизіатричної служби.

Із урахуванням важливості проблеми протитуберкульозного щеплення в умовах епідемії туберкульозу, а також відповідності якості вакцини та її виробництва міжнародним стандартам, Вченою радою МОЗ України було прийнято рішення щодо доцільності впровадження в Україні для протитуберкульозного щеплення вакцини БЦЖ SSI виробництва Державного Серологічного Інституту, Данія (Statens Serum Institut (SSI)).

Враховуючи важливість проблеми, МОЗ України була створена робоча група з впровадження в Україні для протитуберкульозного щеплення вакцини БЦЖ SSI, в яку увійшли фахівці, діяльність яких пов'язана із щепленням БЦЖ. Робочою групою підготовлена програма і розроблено план заходів, який передбачає підготовку нормативної бази, проведення учбового тренінгу серед фахівців, задіяних у проведенні щеплень, ретельне дослідження ускладнень щеплення та ін. Програма затверджена у 2008 р. Наказом МОЗ України № 366 "Про затвердження програми переходу до протитуберкульозного щеплення вакциною БЦЖ SSI (Данський штамп) в Україні".

Вакцина БЦЖ SSI Державного серологічного інституту (Данія) зареєстрована в Україні, проходила дослідження на відповідність нормативам АНД ДП "Центр імунобіологічних препаратів" МОЗ України та сертифікована Державною службою лікарських засобів України. Кожна нова серія вакцини, яка надходить до України, вивчається вищезазначеним чином. За умовами виробництва і якістю вакцина відповідає світовим стандартам сертифікована GMP, BOO3, відповідає вимогам Фармакопеї Європейського Союзу. Препарат застосовується у 43 країнах світу.

Основні характеристики вакцини БЦЖ SSI

- Висока імуногенність. 95 % дітей, яким зроблено щеплення даною вакциною, стають туберкулінопозитивними.
- Висока частота — вакцина не містить шкідливих дозавок, що забезпечує мінімізацію алергічних та токсичних реакцій.
- Зручна форма випуску — у флаконах із темного скла (захист від світла); флакони гарантовано стерильні; низький ризик пошкодження; легке та безпечне розчинення вакцини (шляхом перевертання флакону перед кожним наступним забором вакцини для рівномірного розподілу вакцини); корок виготовлений із нейтральної речовини, що усуває можливість алергічних реакцій.
- Низький рівень побічних реакцій (за результатами випробувань у 32 країнах світу).
- Вивчена чутливість штаму БЦЖ SSI до основних протитуберкульозних препаратів, що важливо для лікування у разі виникнення ускладнень.
- Штамп БЦЖ SSI використовується в усіх країнах Європейського Союзу.

З 2008 року вакцину БЦЖ SSI почали застосовувати у всіх областях України.

Вченими проводяться дослідження принципово нової вакцини, згідно з якими після первинного щеплення вакциною БЦЖ SSI, повторне щеплення буде здійснюватися одноразово у віці 12–14 років новою вакциною SSI, яка забезпечить постійний імунітет (вакцина пройшла перший етап клінічних випробувань).