

В.Г. Безшейко

Редакция журнала «Український медичний часопис»

Эффективность БЦЖ-вакцинации против туберкулезной инфекции у детей

Эффективность БЦЖ*-вакцины является предметом изучения многих клинических и эпидемиологических исследований на протяжении десятилетий. В целом, по данным большинства из них, протекторный эффект в отношении тяжелых форм туберкулеза, в частности туберкулезного менингита, составляет $\approx 64\%$, а эффективность против легочных форм туберкулеза сильно варьирует в зависимости от страны, в которой проводили исследование (Colditz G.A. et al., 1994). По всей видимости, БЦЖ-вакцинация не защищает/ограниченно защищает от заболевания в случае ее проведения лицам, инфицированным или сенситизированным к микобактериям, распространенным во внешней среде, что объясняет географические различия в ее эффективности (эффективность возрастает при отдалении от экватора) (Mangtani P. et al., 2014).

Введение

До недавнего времени не было возможно объяснить, является ли протекторный эффект вакцинации следствием предотвращения инфицирования или он ограничен предотвращением прогрессирования инфекции до клинического заболевания. Это обусловлено тем, что туберкулиновый кожный тест имеет ограничения, в частности сего помощью нельзя различить позитивную реакцию от инфицирования *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) от таковой при нетуберкулезной микобактериальной инфекции. На данный момент это позволяет сделать метод измерения интерферона- γ , продуцированного Т-лимфоцитами в ответ на антигены *M. tuberculosis* (ESAT-6 и CFP-10), или подсчета эффекторных Т-лимфоцитов, продуцирующих интерферон- γ (interferon gamma release assay — IGRA).

Наличие ряда исследований, в которых использовали метод IGRA, позволил A. Roy и соавторам (2014) провести систематический обзор и метаанализ, посвященный оценке эффективности БЦЖ-вакцинации против инфицирования *M. tuberculosis* у детей в возрасте < 16 лет. При этом «инфицирование» противопоставляли «заболеванию» с развернутой клинической картиной. В рассматриваемых исследованиях дети имели предположительный контакт с больными легочным туберкулезом. Основную статистическую мощност использовали для анализа протекторного эффекта БЦЖ-вакцины против инфицирования, а в дополнительном анализе оценивали подобный эффект в отношении заболевания.

Поиск данных литературы позволил ученым включить в анализ 14 исследований из > 600 научных статей. Метаанализ включил когортные исследования с участием детей, обследованных при вспышках туберкулеза или при контакте с отдельными заболевшими. Исследования проводили в Великобритании (4), Гамбии, Испании (по 2), Греции, Италии, Индонезии, Турции, Южной Африке и Камбодже (по 1). Доказательств наличия риска системной ошибки в исследованиях не выявлено.

*Бацилла Кальметта — Герена (*Bacillus Calmette — Guerin*, BCG).

Основной (первичный) анализ

Основной анализ данных 14 исследований с участием 3855 детей установил относительный риск (ОР) 0,81 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,71–0,92), что указывает на протекторный эффект, равный 19%, против инфекции среди вакцинированных в сравнении с невакцинированными после экспозиции *M. tuberculosis*. Гетерогенность (разрозненность) данных была умеренной и составила 40%.

Поскольку в исследованиях использовали два типа IGRA, подсчитали данные для каждого из них отдельно. В работах, в которых использовали ELISpot (подсчет количества Т-лимфоцитов, продуцирующих интерферон- γ), протекторный эффект составил 17%, а в тех, в которых применяли QuantiFERON (измерение концентрации интерферона- γ), — 22%.

В исследованиях, проведенных в странах, расположенных выше 40° широты, протекторный эффект БЦЖ был достоверным и составил 26% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,60–0,91), а для расположенных в пределах 20° – 40° широты (ОР 0,88; 95% ДИ 0,54–1,45) и 20° – 0° широты (ОР 0,87; 95% ДИ 0,72–1,04) — был недостоверным.

Доказательств влияния возраста ребенка при вакцинации на ее эффективность не выявлено. Там, где политика региона заключалась в том, чтобы не проводить вакцинацию при рождении, защита БЦЖ от инфекции была эффективной (ОР 0,72; 95% ДИ 0,56–0,93), в других местностях — не столь эффективной (ОР 0,85; 95% ДИ 0,73–0,98), однако различия между этими двумя вариантами были недостоверными ($p=0,27$).

В пяти исследованиях, в ходе которых детей подвергли экспозиции *M. tuberculosis* из одного источника одновременно, протекторный эффект вакцинации был выше и составил 27% (ОР 0,73; 95% ДИ 0,52–1,00).

Дополнительный (вторичный) анализ

В шести исследованиях сообщали количество детей, у которых инфицирование прогрессировало в активную форму туберкулеза, что позволило сравнить эффект БЦЖ-вакцинации против инфицирования и заболевания. В этих работах защита от инфицирования составила 27% (независимо от того, перешла инфекция в активное заболевание или нет), а защита от активного туберкулеза — 71%. Протекторный эффект против прогрессирования инфицирования в заболевание, подсчитанный по количеству инфицированных, составил 58% (ОР 0,42; 95% ДИ 0,23–0,77) (рисунок).

Выводы

Результаты систематического обзора и метаанализа подтвердили эффективность БЦЖ-вакцины против инфекции. Эти результаты идут вразрез с ранее существовавшей парадигмой о неэффективности антимикобактериальных вакцин против инфицирования и предлагают новый взгляд на протекторные эффекты БЦЖ-вакцины.

В отношении различий в исследованиях, проводимых в разных широтах, по-видимому, также играет роль то, что ближе к экватору возрастает распространенность нетуберкулезных микобактериальных инфекций и, таким образом, снижается протекторный эффект вакцины.

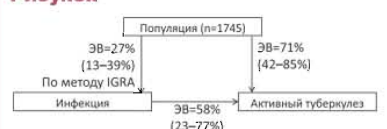
Список использованной литературы

Colditz G.A., Brewer T.F., Berkey C.S. et al. (1994) Efficacy of BCG vaccine in prevention of tuberculosis: A meta-analysis of the published literature. *JAMA*, 271(9): 698–702.

Mangtani P., Abubakar I., Ariti C. et al. (2014) Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin. Infect. Dis.*, 58(4): 470–480.

Roy A., Eisenhut M., Harris R.J. et al. (2014) Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 349: g4643.

Рисунок



Схематическое изображение протекторного эффекта БЦЖ-иммунизации (модифицировано по: Roy A. et al., 2014)

ЭВ — эффективность вакцинации.