

Обзор: Подходы к лечению побочных проявлений при БЦЖ вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей и у детей без ВИЧ инфекции

¹М. Маркс Флориан, ¹Клаус Магдорф

¹Медицинский факультет «Шарите» медицинского университета Берлина,

Отделение детской пневмологии и иммунологии

²Фонд Коха-Мечникова, Германия, Берлин

Резюме: ВИЧ-инфекция является основным фактором риска развития побочных проявлений при БЦЖ вакцинации у младенцев, включая развитие потенциально опасной для жизни диссеминированной БЦЖ-инфекции. Целью данной статьи является обобщение данных о результатах применения вакцины БЦЖ у детей с ВИЧ инфекцией, Представлена пересмотренная международная классификация побочных поствакцинальных проявлений, разработанная и опубликованная в последние годы, в сравнении с действующим международным руководством по диагностике и клиническому ведению побочных проявлений БЦЖ вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей и у детей без ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: побочные проявления вакцинация БЦЖ, ВИЧ-инфекция у детей

БЦЖ и эффективность вакцины

Bacille Calmette Guérin (БЦЖ) в настоящее время является одной из наиболее часто используемых для иммунизации детей вакцин. Ежегодно во всем мире вакцинируется БЦЖ около 100 миллионов детей грудного возраста. В разных странах мира используются различные субштаммы БЦЖ, различаются также стандарты и правила проведения БЦЖ иммунизации (сразу после рождения, одноразовая вакцинация в детском или подростковом возрасте, ревакцинации или отказ от нее). В мире продолжают обсуждаться механизмы иммунитета против туберкулеза (ТБ), индуцированного вакциной, и его эффективность на уровне популяции. Результаты больших рандомизированных клинических испытаний вакцины, проводимых с 1950-х годов по сегодняшний день, и многочисленные наблюдения подтверждают различные результаты оценки эффективности вакцины БЦЖ. Проведенный в середине 1990-х годов мета-анализ показал, что, в среднем, эффективность защитного действия иммунизации БЦЖ от ТБ легких у взрослых составляет 50% , от ТБ детей - 74% [1]. Однако гетерогенность результатов расчета эффективности иммунизации в различных исследованиях в разных регионах огромна, причина таких различий остается неизвестной. В более позднем мета-анализе различия в расчетных показателях эффективности иммунизации у детей оказалась меньше, эффективности защиты от туберкулезного менингита и милиарного ТБ у детей младшего составили -73% и 77% соответственно [2]. Эти данные свидетельствуют о пользе применения вакцины БЦЖ у детей, живущих в странах с высоким риском инфицирования возбудителем ТБ. Результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования в Бразилии показали, что ревакцинация БЦЖ в возрасте 7-14 лет снижала риск заболевания на 12% по сравнению с детьми вакцинированными БЦЖ однократно при рождении [3].

Международный союз борьбы с туберкулезом и заболеваниями легких рекомендует странам рассмотреть возможность перехода от обычной

вакцинации к вакцинации лиц из групп высокого риска, если, при условии существования эффективной системы регистрации заболевания, показатель регистрируемой заболеваемости не превышает 5 случаев с положительным результатом микроскопии мазка мокроты на 100 000 населения в год, или если средний показатель регистрируемых случаев туберкулезного менингита у детей моложе 5 лет составляет менее 1 на 10 миллионов в течение пяти предыдущих лет, или, если ежегодный риск инфицирования возбудителем ТБ оценивается менее 0,1% [4].

Осложнения после вакцинации

БЦЖ в эру ВИЧ - инфекции

К осложнениям после вакцинации БЦЖ относят локальные осложнения, возникающие в месте введения вакцины - образование язвы на месте скарификации или воспаление лимфатического узла, и тяжелые осложнения, как, например, вызванный БЦЖ процесс в месте, удаленном от места скарификации, или диссеминированный процесс, вызванный БЦЖ. Данные эпиднадзора, полученные в эру до распространения ВИЧ-инфекции, свидетельствуют о том, что БЦЖ при правильном изготовлении, хранении и введении является безопасной вакциной, при которой частота возникновения диссеминированного процесса, вызванного БЦЖ, составляет менее 5 на 1 000 000 привитых младенцев во всем мире [5]. Риск развития побочных поствакцинальных проявлений, определяют факторы, связанные с особенностями используемого субштамма вакцины БЦЖ, техникой введения вакцины и состоянию иммунной системы пациента (рисунок 1).

За последние годы стало очевидно, что ВИЧ-инфекция является основным фактором риска развития осложнений после БЦЖ вакцинации, включая развитие диссеминированных процессов, вызванных БЦЖ, у младенцев. Описания случаев из стран Африки, расположенных южнее Сахары, и из других стран за последние 10-15 лет, подтверждают тот факт, что при вертикальном пути передачи ВИЧ - инфекции от матери младенцу существует риск развития у

детей локального и диссеминированного процесса, вызванного БЦЖ, и характеризующегося высокой смертностью [6, 7]. Результаты двух проспективных исследований, проведенных недавно на базе больниц в Южной Африке, показали, что частота возникновения диссеминированного процесса, вызванного БЦЖ у ВИЧ-

инфицированных грудных детей была в сотни раз выше, чем у детей без ВИЧ-инфекции [8, 9]. Результаты этих исследований заставили международное сообщество пересмотреть соотношение пользы и вреда от вакцинации БЦЖ в условиях распространения ВИЧ-инфекции.

Факторы риска осложнений, связанные с вакциной и процессом иммунизации	Индивидуальные факторы риска (состояние иммунной системы)
<ul style="list-style-type: none"> • Тип штамма, степень аттенуации • Количество микобактерий в вакцине • Физические и химические свойства вакцины • Хранение вакцины • Способ введения • Гигиена 	<ul style="list-style-type: none"> • ВИЧ инфекция • Другие иммунодефицитные состояния, например: <ul style="list-style-type: none"> - Тяжелый комбинированный иммунодефицит (ТКИД) - Хронический гранулематоз - Синдром гипериммуноглобулинемии E - Синдром гипериммуноглобулинемии M - Восприимчивость к микобактериальным инфекциям Менделя: <ul style="list-style-type: none"> - Дефицит рецептора γ-интерферона - Нарушение выработки γ-интерферона • Иммуносупрессивная терапия • Анти-ФНО-α терапия

Рисунок 1. Факторы, определяющие риск возникновения осложнений БЦЖ вакцинации

Показания к проведению БЦЖ вакцинации у ВИЧ-инфицированных грудных детей

Так же как и в случае других вакцин, при оценке возможности проведения БЦЖ вакцинации ВИЧ-инфицированных грудных детей необходимо учитывать следующее:

1. Существует ли повышенный риск развития ТБ у ВИЧ-инфицированных детей? Исследования последних лет свидетельствуют о том, что риск развития активного ТБ у ВИЧ-инфицированных детей во много раз выше, чем у детей, не инфицированных ВИЧ. В странах с высоким бременем ТБ, где существует высокий риск инфицирования *M. tuberculosis*, это привело к высоким показателям заболеваемости ВИЧ-инфицированных детей активными формами ТБ. Например, заболеваемость ТБ в Южной Африке у ВИЧ-инфицированных детей оказалась в 17 - 34 раз выше, чем у ВИЧ - неинфицированных детей [10].

Несмотря на то, что заболеваемость ВИЧ-инфицированных детей активным ТБ высокая, достоверные данные об увеличении риска инфицирования *M. tuberculosis* после контакта с больными ТБ у таких детей отсутствуют. Поэтому в странах с низкой распространенностью ТБ индивидуальный риск развития активного ТБ у ВИЧ-инфицированных детей может в какой-то степени определяться риском инфицирования *M. tuberculosis* после контакта с больными.

2. Каков уровень защиты от туберкулеза, создаваемый вакцинацией БЦЖ, у ребенка с ВИЧ инфекцией? В отношении защитного эффекта БЦЖ у ВИЧ-инфицированных лиц нет однозначного решения, поскольку данные рандомизированных контролируемых исследований недостаточны, так как большинство такого рода исследований проводились

в эру до появления ВИЧ-инфекции. Исследования, проведенные в Замбии и Аргентине, показали, что риск развития активного ТБ у ВИЧ-инфицированных детей, иммунизированных и не иммунизированных БЦЖ, схож, что позволяет предположить отсутствие заметного защитного действия БЦЖ [11,12]. Эти же исследования показали, что у ВИЧ-инфицированных детей нарушена выработка γ -интерферона в ответ на иммунизацию БЦЖ и постановку туберкулиновых кожных проб, что свидетельствует о том, что ВИЧ-инфекция может быть связана с подавлением Т-клеток и слабым иммунным ответом на туберкулезный процесс [13]. Однако к этим данным следует относиться с осторожностью, учитывая возможные погрешности из-за того, что эти исследования были не рандомизированы.

3. Насколько безопасно применение БЦЖ у ВИЧ-инфицированных детей? Данные многочисленных отчетов из стран Африки, расположенных южнее Сахары, и из других стран показали, как уже отмечалось, достаточно высокий риск развития удаленного от места введения вакцины, диссеминированного процесса, вызванного БЦЖ, у ВИЧ-инфицированных грудных детей. Основываясь на этих данных, ВОЗ заявляет, что риск от БЦЖ может «превышать пользу вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей» [14]. Согласно пересмотренному руководству ВОЗ ВИЧ-инфицированные дети не должны получать вакцину БЦЖ [15]. В соответствии с последними рекомендациями ВОЗ дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, у которых отсутствуют симптомы ВИЧ инфекции и она не может быть установлена лабораторными методами, должны находиться под пристальным клиническим наблюдением при проведении вакцинации БЦЖ [16]. Однако целесообразность и долгосрочная эффективность подобной стратегии наблюдения

остаются неизвестными. Возможна необходимость применения больших усилий по защите потенциально ВИЧ-инфицированных детей от развития тяжелых побочных проявлений вакцинации БЦЖ.

Аналогично, осложнения после вакцинации БЦЖ могут возникать у детей грудного и младшего возраста с другими иммунодефицитными состояниями (рисунок 1) или у таких детей, получающих иммуносупрессивную терапию [17-19].

Диагностика и лечение осложнений после вакцинации БЦЖ у ВИЧ-инфицированных и неинфицированных детей грудного возраста

В свете полученных данных о повышенном риске развития БЦЖ инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц предложена новая классификация и руководство по клиническому ведению осложнений после вакцинации БЦЖ (рисунки 2-4).[6]

Пересмотренная классификация выделяет локальный процесс, вызванный БЦЖ, развивающийся



Рисунок 2. Пересмотренная педиатрическая классификация побочных проявлений БЦЖ вакцинации (Источник: Хесселинк А.К. (Hesseling AC) et al., «Clinical Infectious Diseases», 2006 ; 42 : 548-558)

в месте введения вакцины и регионарный процесс, который обычно представлен гнойным или негнойным лимфаденитом. Данная классификация также выделяет удаленный от места введения вакцины воспалительный процесс, т.е. поражение любого органа или системы вне регионарного процесса и диссеминированную БЦЖ-инфекцию. Диссеминированная инфекция несколько схожа с удаленной от места прививки БЦЖ – инфекцией, но требует подтверждения выделением культуры возбудителя, для чего проводится посев крови или пунктата костного мозга. Классификация также описывает две возможных ситуации: в странах Африки, расположенных южнее Сахары, были зарегистрированы случаи сочетанной инфекции, вызванной *M. tuberculosis* и *M. bovis BCG* у детей грудного возраста. Вызванный БЦЖ воспалительный синдром восстановления иммунитета (БЦЖ-ВИСИ; см. ниже) может возникать в виде БЦЖ-инфекции у ВИЧ-инфицированных детей вскоре после начала высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ; рисунок 2) [6].

Руководство по клиническому ведению осложнений после БЦЖ подчеркивает необходимость сбора полного медицинского анамнеза, включая историю прививок, и клинического обследования всех детей с подозрением на локальную, регионарную или

удаленную/диссеминированную БЦЖ-инфекцию. Основным принципом диагностической работы при подозрении на поствакцинальные побочные проявления является оценка вероятности риска ВИЧ инфицирования или наличия инфекции, а также исключение других иммунодефицитных состояний (рисунок 1). Необходимо провести обследование на ВИЧ и, по возможности, установить ВИЧ-статус матери [6].

Согласно рекомендациям ВОЗ диагностика ВИЧ-инфекции у детей младше 18 месяцев должна основываться на положительном результате вирусологического исследования (ВИЧ РНК, ВИЧ ДНК или ультрачувствительном методе [Уч] ВИЧ p24 Ag) [20]. У младенцев младше 4-6 недель чувствительность выявления ВИЧ-инфекции может быть низкой, поэтому отрицательный результат не может полностью исключать наличие ВИЧ-инфекции. Результат первого исследования должен быть подтвержден вторым вирусологическим исследованием другого образца спустя 4 недели после рождения. Диагностика ВИЧ-инфекции у детей старше 18 месяцев может основываться на серологических исследованиях на ВИЧ. Однако серологические тесты на ВИЧ не должны использоваться для подтверждения диагноза или постановки окончательного диагноза ВИЧ инфекции у детей младше 18 месяцев [20].

А. Всем детям

- Сбор полного анамнеза и клиническое обследование, включая описание и размер локальных поражений или регионарных лимфаденитов. Отмечается наличие или отсутствие рубца от БЦЖ и факт самой вакцинации БЦЖ
- Тонкоигольная аспирационная биопсия для культурального исследования
- Тест на ВИЧ-инфекцию

В. Всем детям с ВИЧ-инфекцией или другими подозреваемыми/подтвержденными иммунодефицитными состояниями

- Рентгенография органов грудной клетки (в передне-задней и боковой проекциях)
- Минимум два образца промывных вод желудка для культурального исследования
- Посев крови на микобактерии при лихорадке (ТБ Vactec)
- Определение количества CD4+ Т лимфоцитов и вирусной нагрузки, если необходимо, и не проводится ранее 2 месяцев
- Общий анализ крови и определение лейкоцитарной формулы
- Основные исследования функции печени для мониторинга токсичности
- Направление к специалисту по инфекционным заболеваниям

С. Дополнительные мероприятия для детей с ВИЧ-ассоциированным иммунодефицитом и другими иммунодефицитными состояниями при подозрении на удаленную от места введения вакцины и диссеминированную БЦЖ-инфекцию

Порядок аналогичный в разделах А и В, а также:

- Посев на микобактерии аспирата/пунктата костного мозга
- Посев крови на микобактерии (при лихорадке)
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости для выявления внутрибрюшной лимфаденопатии
- Рентгенография при подозрении на остеит
- Другие системные исследования по показаниям

Подтверждение БЦЖ-инфекции: культуральным методом и ПЦР или культуральным и биохимическими методами.

Рисунок 3. Предлагаемый порядок диагностической работы по выявлению неблагоприятных последствий после введения БЦЖ вакцины у детей с ВИЧ – инфекцией и не инфицированных детей (Источник: Хесселинк А.К. (Hesseling AC) et al., «Clinical Infectious Diseases», 2006 ; 42 : 548-558)

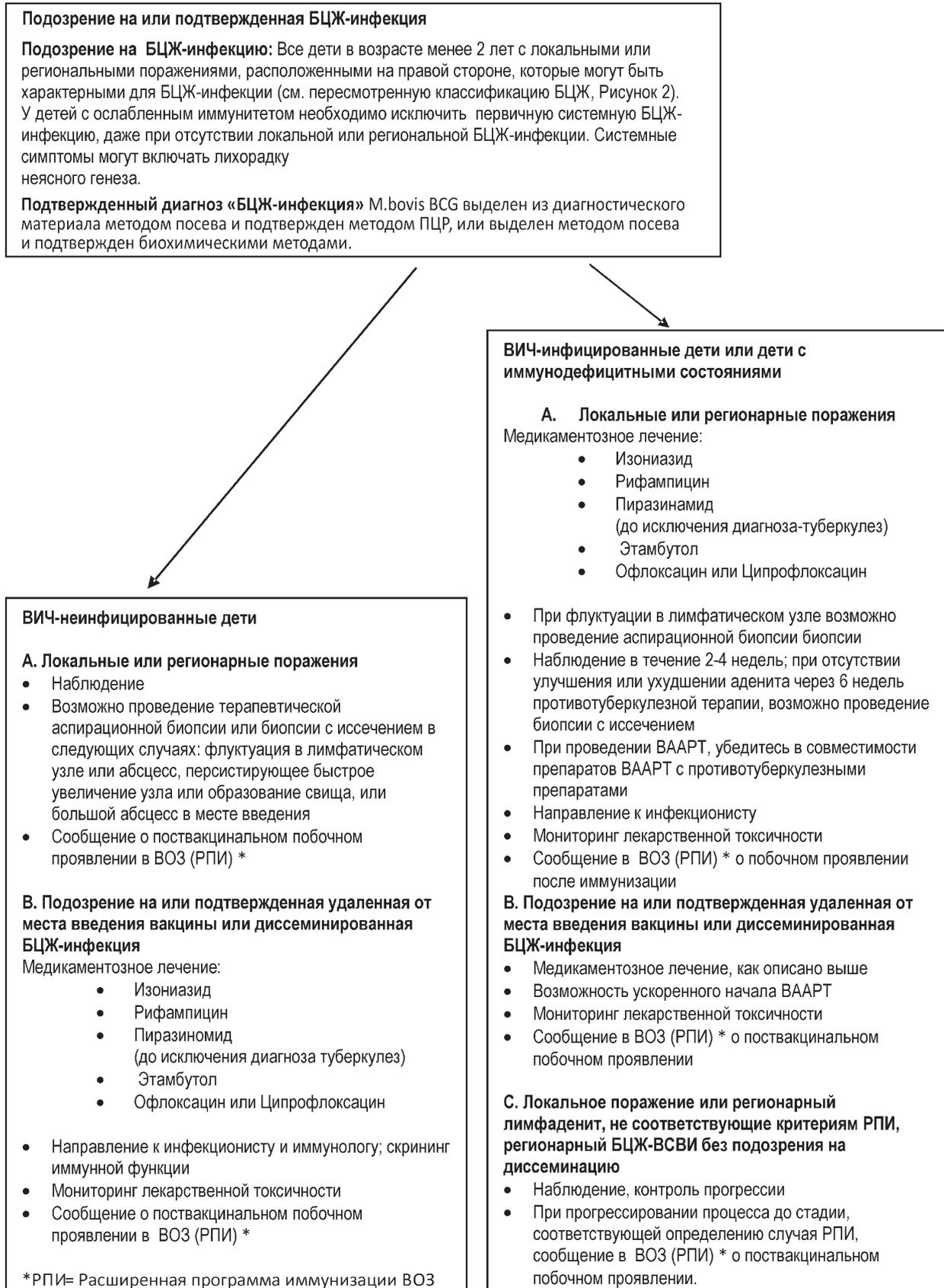


Рисунок 4. Предлагаемое лечение нежелательных явлений после БЦЖ-вакцинации у детей с ВИЧ-инфекцией и неинфицированных детей (Источник: Хесселинк А.К. (Hesseling AC) et al., «Clinical Infectious Diseases», 2006 ; 42 : 548-558)

Клиническое ведение осложнений после вакцинации БЦЖ у детей зависит от их вида и от наличия у ребенка ВИЧ-инфекции или иного иммунодефицита (рисунок 4) [6].

При отсутствии подозрения на ВИЧ-инфекцию или при неподтвержденной ВИЧ-инфекции или иммунодефицита, дети с локальной или регионарной БЦЖ-инфекцией обычно не нуждаются в медицинском лечении, но они наблюдаются для исключения развития удаленного от места введения вакцины или диссеминированного инфекционного процесса, вызванного БЦЖ. Терапевтическая тонкоигольная аспирация и/или хирургическое иссечение могут применяться у детей как с гнойным, так и с негнойным лимфаденитом. Дети с удаленной от места введения вакцины инфекцией или диссеминированной БЦЖ-инфекцией нуждаются в особом лечении и должны получать его в специализированных центрах, т.к. эти состояния относятся к угрожающим для жизни [6]. Anneke C. Hesselink *et al.* предложили использование режима химиотерапии из четырех препаратов, включающих: изониазид, рифампицин, этамбутол и офлоксацин. Известно, что штамм *M. bovis BCG* обладает природной устойчивостью к пиразинамиду. Однако, поскольку в ряде случаев трудно дифференцировать БЦЖ-инфекцию от ТБ, этот препарат должен включаться в режим химиотерапии до момента исключения диагноза ТБ.

Как подчеркивается в руководстве, у детей с риском инфицирования и ВИЧ-инфекцией необходимо подозревать удаленную от места введения вакцины или диссеминированную БЦЖ-инфекцию даже при отсутствии признаков локальной или регионарной БЦЖ-инфекции [6]. Для диагностики или исключения диагноза удаленной или диссеминированной инфекции предлагается определенный порядок дальнейших исследований (рисунок 3). Также как и у ВИЧ-неинфицированных детей БЦЖ-инфекция подтверждается методом амплификации нуклеиновых кислот (ПЦР) и/или посевом и биохимическими методами, когда это возможно. Дети с ВИЧ-инфекцией и с подозрением на или подтвержденным иммунодефицитом нуждаются в неотложном медицинском лечении и пристальном контрольном наблюдении даже в случае локальной или регионарной БЦЖ-инфекции.

Пересмотренное руководство подчеркивает необходимость проведения высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) всем ВИЧ-инфицированным детям. При назначении лечения БЦЖ-инфекции ВИЧ-инфицированным детям на фоне ВААРТ необходимо обеспечить ее совместимость с противотуберкулезными препаратами. При подтвержденном диагнозе или подозрении на удаленную или диссеминированную БЦЖ-инфекцию необходимо рассмотреть возможность ускоренного назначения ВААРТ. При этом необходимо лечение в

специализированных медицинских центрах. На рисунке 4 кратко представлено рекомендуемое лечение побочных проявлений БЦЖ вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей и детей без ВИЧ-инфекции [6].

Связанный с БЦЖ воспалительный синдром восстановления иммунитета (БЦЖ-ВСВИ)

БЦЖ-ВСВИ - БЦЖ-инфекция, возникающая у ВИЧ-инфицированных лиц обычно в течение трех месяцев после начала антиретровирусной терапии (АРТ) при наличии/отсутствии признаков восстановления иммунитета [6]. Риск возникновения БЦЖ-ВСВИ особенно высок при вакцинации БЦЖ младенцев и детей с прогрессирующей ВИЧ-инфекцией на фоне начала АРТ [21-23]. Лежащий в основе этого синдрома механизм недостаточно изучен, предполагается, что происходит дерегуляция иммунной системы вследствие восстановления иммунитета под воздействием препаратов АРТ. В соответствии с пересмотренной классификацией и руководством по клиническому ведению осложнений после вакцинации БЦЖ, БЦЖ-ВСВИ обычно проявляется в виде местного абсцесса или гнойного лимфаденита и подлежит такому же лечению, как и другие осложнения после БЦЖ вакцинации [6]. Дополнительно может потребоваться стероидная терапия. Несмотря на немногочисленность клинических данных, имеющиеся на сегодняшний день описания клинических случаев свидетельствуют о низком риске развития БЦЖ-ВСВИ в удаленный или диссеминированный процесс, вызванный БЦЖ и о том, что лечение БЦЖ-ВСВИ в соответствии с рекомендациями руководства обычно эффективно. Результаты исследования, недавно проведенного в Южной Африке, показывают, что риск развития БЦЖ-ВСВИ у детей с ВИЧ-инфекцией при раннем начале АРТ (в течение 6-12 недель после рождения) ниже, чем при более позднем начале АРТ [24].

Заключение

Возникновение и клинические проявления побочных проявлений вакцинации БЦЖ, а также возможности их диагностики и лечения нередко зависят от местных условий и могут отличаться в разных странах. Между тем, во всех случаях следует учитывать следующие общие принципы и подходы к лечению осложнений после вакцинации БЦЖ. При вакцинации БЦЖ ВИЧ-инфицированные дети и дети с иммунодефицитными состояниями подвержены риску развития осложнений, в частности развитию удаленных от места прививки или диссеминированных воспалительных процессов, вызванных БЦЖ. С целью предотвращения и адекватного лечения потенциально опасных для жизни осложнений после БЦЖ вакцинации рекомендуются следующие меры:

- 1) определение ВИЧ-статуса всех беременных женщин, а если женщина не знает свой статус, должно

быть предложено бесплатное консультирование и обследование на ВИЧ. Известный ВИЧ-статус матери позволяет предпринять ряд профилактических мер для существенного уменьшения вероятности вертикальной передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку. В дальнейшем он позволит учесть риск ВИЧ инфицирования ребенка перед проведением вакцинации БЦЖ.

- 2) ВИЧ-инфицированные дети не должны вакцинироваться БЦЖ.
- 3) Дети в возрасте до 3 недель, подвергшиеся риску ВИЧ инфицирования, чей ВИЧ –статус неизвестен, должны находиться под пристальным клиническим наблюдением при проведении БЦЖ вакцинации. В таких случаях следует рассматривать вопрос об отсрочке вакцинации БЦЖ.
- 4) Все дети с подозрением на БЦЖ-инфекцию должны обследоваться на наличие ВИЧ-инфекции и других иммунодефицитных состояний.
- 5) Дети с удаленными от места прививки или диссеминированными процессами, вызванными БЦЖ должны, по возможности, направляться в специализированное медицинское учреждение для лечения.
- 6) Сцелью мониторинга частоты возникновения осложнений после вакцинации БЦЖ, исходов их лечения и безопасности вакцины БЦЖ целесообразно использовать национальные реестры и системы эпиднадзора.

Благодарность

Авторы выражают благодарность профессору Аннеке К. Хесселинк за существенный вклад в работу в данной области, за вдохновение и помощь коллегам и за поддержку разработки данной статьи.

Литература

1. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, Brewer TF, Wilson ME, Burdick E, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature. *Pediatrics*. 1995 Jul;96(1 Pt 1):29-35.
2. Trunz BB, Fine P, Dye C. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*. 2006 Apr 8;367(9517):1173-80.
3. Barreto ML, Pereira SM, Pilger D, Cruz AA, Cunha SS, Sant'Anna C, et al. Evidence of an effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: second report of the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Vaccine*. 2011 Jul 12;29(31):4875-7.
4. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis. A statement of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. *Tuber Lung Dis*. 1994 Jun;75(3):179-80.
5. Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N, Engbaek H, Landmann H, Quast U, et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG-vaccination. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis*. 1988 Jun;63(2):47-59.
6. Hesseling AC, Rabie H, Marais BJ, Manders M, Lips M, Schaaf HS, et al. Bacille Calmette-Guerin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *Clin Infect Dis*. 2006 Feb 15;42(4):548-58.
7. Talbot EA, Perkins MD, Silva SF, Frothingham R. Disseminated bacille Calmette-Guerin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis*. 1997 Jun;24(6):1139-46.
8. Hesseling AC, Marais BJ, Gie RP, Schaaf HS, Fine PE, Godfrey-Faussett P, et al. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guerin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine*. 2007 Jan 2;25(1):14-8.
9. Hesseling AC, Johnson LF, Jaspan H, Cotton MF, Whitelaw A, Schaaf HS, et al. Disseminated bacille Calmette-Guerin disease in HIV-infected South African infants. *Bull World Health Organ*. 2009 Jul;87(7):505-11.
10. Hesseling AC, Cotton MF, Jennings T, Whitelaw A, Johnson LF, Eley B, et al. High incidence of tuberculosis among HIV-infected infants: evidence from a South African population-based study highlights the need for improved tuberculosis control strategies. *Clin Infect Dis*. 2009 Jan 1;48(1):108-14.
11. Bhat GJ, Diwan VK, Chintu C, Kabika M, Masona J. HIV, BCG and TB in children: a case control study in Lusaka, Zambia. *J Trop Pediatr*. 1993 Aug;39(4):219-23.
12. Fallo A, Torrado L, Sanchez A. Delayed complications of bacillus Calmette Guérin vaccination in HIV-infected children. Program and abstracts of the 3rd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; July 24-27, 2005; Rio de Janeiro, Brazil. 2005.
13. Van Rie A, Madhi SA, Heera JR, Meddows-Taylor S, Wendelboe AM, Anthony F, et al. Gamma interferon production in response to Mycobacterium bovis BCG and Mycobacterium tuberculosis antigens in infants born to human immunodeficiency virus-infected mothers. *Clin Vaccine Immunol*. 2006 Feb;13(2):246-52.
14. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 12-13 June 2007. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007 Jul 20;82(28-29):252-9.
15. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection. *Wkly Epidemiol Rec*. 2007 May 25;82(21):193-6.
16. World Health Organization. BCG vaccine. WHO Position paper. *Wkly Epidemiol Record*, Nr 21. 25 May 2007.
17. Casanova JL, Abel L. Genetic dissection of immunity to mycobacteria: the human model. *Annu Rev Immunol*. 2002;20:581-620.

18. Cheent K, Nolan J, Shariq S, Kiho L, Pal A, Arnold J. Case Report: Fatal case of disseminated BCG infection in an infant born to a mother taking infliximab for Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2010 Nov;4(5):603-5.
19. Heller MM, Wu JJ, Murase JE. Fatal case of disseminated BCG infection after vaccination of an infant with in utero exposure to infliximab. *J Am Acad Dermatol*. 2011 Oct;65(4):870.
21. WHO recommendations on the diagnosis of HIV infection in infants and children. The World Health Organization, 2010. ISBN: 978 92 4 159908 5. Available at: http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599085_eng.pdf (last accessed: 25/01/2012)
22. Smith K, Kuhn L, Coovadia A, Meyers T, Hu CC, Reitz C, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV-infected South African infants initiating antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009 Jun 1;23(9):1097-107.
23. Koppel A, Leonardo-Guerrero J, Rives S, Paniagua-Torres N, Sparrow C, Beck-Sague CM. Immune reconstitution inflammatory syndrome due to *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin in infants receiving highly active antiretroviral therapy: a call for universal perinatal rapid HIV testing prior to administration of BCG immunization of neonates. *J Trop Pediatr*. 2009 Aug;56(4):280-3.
24. de Souza Campos Fernandes RC, Medina-Acosta E. BCG-itis in two antiretroviral-treated HIV-infected infants. *Int J STD AIDS*. 2010 Sep;21(9):662-3.
25. Rabie H, Violari A, Duong T, Madhi SA, Josipovic D, Innes S, et al. Early antiretroviral treatment reduces risk of bacille Calmette-Guerin immune reconstitution adenitis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011 Sep;15(9):1194-200, i.

Management of adverse events following BCG immunization in HIV-infected and uninfected children

¹Florian M. Marx, ²Klaus Magdorf

¹Medical faculty Charité of Medical Berlin University, Department of Pediatric Pneumology and Immunology

²Koch Mechnikov Fund, Germany, Berlin

HIV-infection has been identified a major risk factor for BCG adverse events in infants including potentially life-threatening distant and disseminated BCG disease. The purpose of this article is to summarize important considerations on the use of BCG in HIV-infected children and to introduce a revised international classification of BCG adverse events developed and published in recent years as well as current guidelines for diagnosis and clinical management of BCG adverse events in HIV-infected and uninfected children.

Key-words: BCG adverse events, HIV-infection in children

*Комментарий к статье Флориан М. Маркс (Florian M. Marx), Клаус Магдорф (Klaus Magdorf)
«Лечение побочных проявлений при БЦЖ вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей и у детей без ВИЧ инфекции»*

Позиция авторов основана на данных мета-анализа и рандомизированных контролируемых клинических испытаний эффективности и риска развития осложнений, связанных с введением вакцины БЦЖ у ВИЧ-инфицированных детей, в основном в странах Южной Африки. Классификация осложнений, связанных с введением вакцины БЦЖ, и представленные схемы их лечения отражает стратегию ВОЗ и совпадающую с ней точку зрения самих исследователей. Однако, проблема вакцинопрофилактики детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией женщинами, значительно сложнее и заслуживает более широкого обсуждения.

Вовлечение в эпидемический процесс ВИЧ-инфекции женщин, преимущественно активного репродуктивного возраста, привело к росту заболеваемости ВИЧ-инфекцией беременных женщин, что в свою очередь оказало влияние на высокую рождаемость детей, имеющих перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции и заболеваемость их ВИЧ-инфекцией. С начала развития эпидемии ВИЧ-инфекции в мире зарегистрировано более 5 млн. детей, зараженных ВИЧ вследствие перинатальной передачи [UNAIDS/00/44R-WHO/-Geneva, 2006].

Поскольку туберкулез и ВИЧ-инфекция, как социально-обусловленные заболевания, распространены в одних и тех же группах населения, то очень часто самой распространенной инфекцией у детей, рожденных больными ВИЧ-инфекцией женщинами, становится туберкулезная инфекция.

Последнее время активно увеличивается число детей больных туберкулезом и ВИЧ-инфекцией. В США и развитых странах Запада около 15% детей с активным туберкулезом инфицированы ВИЧ (Ussery, X., Valway, S., McKenna, M. et al., 2006).

Одним из эффективных методов профилактики туберкулеза у детей грудного возраста является вакцинация против туберкулеза новорожденных. Общеизвестный факт, что вакцинация БЦЖ предупреждает развитие генерализованных форм туберкулеза и туберкулезного менингита у детей раннего возраста (Rodrigues, L. C., Diwan, V K. & Wheeler, J. G. 1993; Colditz, G. A., Brewer, T. F., Berkey, C. S. et al. 1994). Кроме того, вакцина считается безопасной у практически здоровых детей. Рекомендации по отказу от вакцинации детей с ВИЧ-инфекцией основывается на опасениях, связанных с развитием диссеминированной БЦЖ-инфекции, нередко приводящей к летальному исходу.

ВОЗ периодически пересматривала свои рекомендации в отношении вакцинации БЦЖ детей с ВИЧ-инфекцией: были рекомендации в странах с высокой распространенностью туберкулеза вводить вакцину БЦЖ всем детям в родильном доме в соответствии со стандартной программой, за исключением детей с клиническими симптомами ВИЧ-инфекции или СПИДа (WHO/HTM/TB/2004.329); в 2007г. ВОЗ пересмотрела политику в отношении вакцинации БЦЖ и рекомендовала не прививать детей, рожденных от женщин с ВИЧ-инфекцией, даже при отсутствии симптомов ВИЧ-инфекции, до установления у них ВИЧ-статуса. Основанием для принятия таких рекомендаций послужили исследования, проведенные в Южной Африке и Аргентине, свидетельствующие, что риск возникновения диссеминированного БЦЖ-связанного заболевания значительно повышается у детей с ВИЧ-инфекцией. При этом, в исследовании, проведенном в Бразилии, не сообщалось ни об одном случае диссеминированной формы БЦЖ.

До настоящего времени уровни риска возникновения диссеминированной БЦЖ-инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией не определены, и в печатных изданиях можно найти разноречивые данные в отношении вакцинации детей, рожденных от женщин с ВИЧ-инфекцией.

В Российской Федерации политика вакцинации детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией женщин, также менялась. ВИЧ-инфекция у матери являлась противопоказанием для вакцинации БЦЖ новорожденных (Приказ МЗ РФ от 21.03.2003г №109), вакцинация откладывалась до 18 месяцев – окончательного срока подтверждения у ребенка ВИЧ-инфекции. За это время успевают инфицироваться микобактериями туберкулеза и заболеть туберкулезом не только дети с ВИЧ-инфекцией, но и дети из намного более многочисленной группы ВИЧ-экспонированных, но не инфицированных ВИЧ, которым было показано введение БЦЖ.

Интересен опыт вакцинации детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией женщин, в Свердловской области: против туберкулеза в роддоме и до 2-х месяцев жизни привито 269 детей. Осложнений, связанных с генерализацией БЦЖ – инфекции, не отмечено ни в одном случае (Нечаева О.Б., Эйсмонт Н.В., Подымова А.С., 2005г).

В последние годы в соответствии с национальным календарем профилактических прививок вакцинации БЦЖ-М в родильном доме подлежат дети, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями и получившие трехэтапную химиопрофилактику передачи ВИЧ от матери ребенку (во время беременности, родов и в периоде новорожденности), дети с ВИЧ-инфекцией

вакцинации не подлежат [Приложение № 1 к приказу Минздравсоцразвития России от 31 января 2011г. № 51\н]. Считается, что риск передачи ВИЧ от матери ребенку при трехэтапной химиопрофилактике минимален – 1- 2%.

С целью оценки безопасности проводимой в настоящее время в Российской Федерации вакцинации и ревакцинации БЦЖ у детей и подростков, ведется мониторинг осложнений, осуществляемый Федеральным Центром осложнений, созданным на базе НИИ ФП Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. На каждый случай осложнения заводится КАРТА регистрации больного с осложнением после иммунизации туберкулезной вакциной (Акт расследования осложнения), утвержденная приказом МЗ РФ от 23.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации». Классификация осложнений, используемая в Российской Федерации и приведенная в указанном приказе, несколько отличается от классификации, предлагаемой ВОЗ, хотя принципы ее формирования схожи. Лечение осложнений, связанных с введением вакцины БЦЖ, зависит от вида осложнения, возраста ребенка и очень часто индивидуально, хотя существуют методические рекомендации с определенными схемами лечения. Учет осложнений вакцинации БЦЖ позволил констатировать, что за последние 7 лет (с 2004 г. по 2011г.) в Российской Федерации смертей, связанных с генерализацией БЦЖ-инфекции не зарегистрировано.

Таким образом, пока нет единого мнения в отношении вакцинации детей, рожденных от больных ВИЧ-инфекцией женщин, в том числе инфицированных ВИЧ, поскольку данные о риске БЦЖ-вакцинации у детей с ВИЧ-инфекцией являются достаточно ограниченными. Видимо, в настоящее время не может быть по этой проблеме единого подхода для всех стран ввиду следующих обстоятельств: демографические особенности в разных странах, различная эпидемиологическая ситуация по туберкулезу и ВИЧ-инфекции, отличающаяся структура эпиднадзора, разные подходы к срокам начала антиретровирусной терапии, различные возможности проведения профилактики вертикальной передачи ВИЧ от матери ребенку, ранней диагностики ВИЧ-инфекции, использование различных вакцинных штаммов БЦЖ с соответствующими дозами, бактериальной нагрузкой и др. Главное, следует всегда помнить, что при возникновении дилеммы «вакцинировать - не вакцинировать» необходимо руководствоваться здравым смыслом и критерием «риск-выгода».

*Ведущий научный сотрудник Н.И. Клевно
НИИ ФП Первого МГМУ имени И.М.Сеченова,
кандидат медицинских наук*