

Вакцинопрофилактика туберкулеза

Д.Т. Леви, Н.В. Александрова

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

Vaccinations for the prevention of tuberculosis

D.T. Levi, N.V. Aleksandrova

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Center on Expertise of Medical Application Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

Созданная почти 100 лет назад вакцина туберкулезная БЦЖ остается до настоящего времени единственным препаратом для специфической иммунологической профилактики туберкулеза. Несмотря на массовое использование в течение длительного времени в более чем в 100 странах мира, данные о результатах вакцинации остаются очень противоречивыми. Защитный эффект вакцин БЦЖ оценивают от 0 до 80%, при этом эффективность вакцинации БЦЖ детей, особенно раннего возраста, общепризнанна. Применение этого препарата способствует снижению в десятки раз числа туберкулезных менингитов и диссеминированных форм туберкулеза у детей. Однако БЦЖ не защищает население от инфицирования микобактериями, а взрослых от туберкулеза легких, хотя предотвращает внелегочные формы туберкулеза. В последние 20 лет ведутся интенсивные разработки новых туберкулезных вакцин, эффективность которых, как полагают, превзойдет вакцину БЦЖ, при минимальных побочных реакциях на их введение. Однако из 200 с лишним кандидатов туберкулезных вакцин до клинических исследований дошли единицы. В ближайшие годы человечество не может рассчитывать на препарат, который мог бы заменить вакцину БЦЖ. Поэтому усилия исследователей должны быть направлены на усовершенствование вакцины БЦЖ с целью повышения ее защитного эффекта и снижения побочного действия.

Ключевые слова: туберкулез; вакцина БЦЖ; субштаммы; требования ВОЗ; туберкулезные вакцины; эффективность; безопасность.

Библиографическое описание: Леви ДТ, Александрова НВ. Вакцинопрофилактика туберкулеза. Биопрепараты 2015; (2): 4–8.

BCG vaccine for tuberculosis was developed nearly 100 years ago and still remains the only medicine for specific immunological prevention of tuberculosis. Despite the fact it has been actively used for a long time in more than 100 countries, the results of vaccination are very contradictory. The protective effect of BCG vaccination is assessed from 0 to 80%, while the efficacy of BCG vaccination in children, especially in infants, is generally recognized. BCG helps to reduce tenfold the number of tuberculous meningitis and disseminated tuberculosis in children. However BCG neither protects the population from mycobacteria infections nor the adults from pulmonary tuberculosis, although it prevents extrapulmonary tuberculosis. For the last 20 years new tuberculosis vaccines have been intensive developed, their efficacy is believed to exceed the efficacy of BCG vaccine, with the minimized adverse reactions. Nevertheless out of more than 200 tuberculosis vaccine candidates only few were allowed for clinical trials. In the upcoming years the humanity can not count upon a medicine that could replace BCG. Therefore the research efforts should be focused on improving BCG vaccine in order to enhance its protective effect and to reduce adverse effects.

Key words: tuberculosis; BCG vaccine; substrains; WHO requirements; tuberculosis vaccine; efficacy; safety.

Bibliographic description: Levi DT, Aleksandrova NV. Vaccinations for the prevention of tuberculosis. Biopreparation (Biopharmaceuticals) 2015; (2): 4–8.

Вакцина БЦЖ – это единственный препарат, который применяется и применяется до настоящего времени для профилактики туберкулеза. Ее разработали во Франции за период с 1908 по 1921 год Albert Calmette (1863–1933) и Camille Guerin (1872–1961), проведя 231 серийный пассаж патогенного штамма *Mycobacterium bovis* с целью снижения его вирулентности. Итогом этого многолетнего труда явился авирулентный штамм, получивший название БЦЖ (BCG, Vacille Calmette-Guerin). В 1921 году вакцина БЦЖ была введена французским детям из семейных контактов по туберкулезу, что позволило снизить смертность от этой инфекции на 90% [1]. В 1924 году Кальмет (Calmette) предложил культуру БЦЖ для широкого изучения.

Культивирование БЦЖ в лабораториях других стран проводили на оригинальных средах, по собственным регламентам, что помимо разделения штаммов БЦЖ на три группы в зависимости от даты их получения (с 1924 по 1931 гг.), привело к дополнитель-

ной «субклассификации» дочерних штаммов на 2 основные группы: субштаммы БЦЖ Tokyo, Moreau, Russia, Sweden, которые секретируют значительное количество МРВ70 гена, содержат 2 копии IS6110 инсерции сиквенса, гены МРВ64 и methoxymycolate, и субштаммы БЦЖ Paster, Copenhagen, Glaxo, Tice, которые секретируют небольшое количество МРВ70, содержат 1 инсерционную копию IS6110 и не имеют МРВ64 и methoxymycolate генов. Сравнительный геномный анализ между БЦЖ и вирулентными *M. bovis*, проведенный в наши дни, показал, что БЦЖ потеряли более 100 генов. Такое генное различие, видимо, является результатом фенотипических и иммунологических различий, которыми некоторые исследователи объясняют вариации в эффективности БЦЖ [2–4].

В Москву штамм БЦЖ был привезен известным русским ученым Л.А. Тарасевичем, который получил от А. Кальмета необходимую информацию о культивировании и способах пригото-

ния вакцины. В 1925 г. штамм был зарегистрирован в Государственном контрольном институте сывороток и вакцин как субштамм «БЦЖ-1». В 1926 г. в СССР специальной комиссией принято решение о возможности начать вакцинацию новорожденных, имеющих контакт с больными туберкулезом. В 1942 г. был издан закон об обязательной вакцинации новорожденных в городских родильных домах (Приказ НКЗ № 448 от 31 августа 1942 г.), а к 1953 г. – новорожденных сельских местностей и не инфицированных туберкулезом детей дошкольного возраста и учащихся (Постановление Совета Министров СССР № 3989 от 25 октября 1948 г. и приказы МЗ СССР № 676 от 12 ноября 1948 г. и № 584 от 3 июля 1952 г.) [5]. Как и в других государствах, в СССР сначала вакцину применяли в жидком виде энтерально – через рот. Однако срок годности жидкой вакцины составлял всего 2 нед., так как при отсутствии холодильников количество живых клеток в ней к концу этого срока значительно уменьшалось. Дальнейшие разработки позволили увеличить срок годности препарата до 2 мес., а с годами метод введения вакцины через рот был заменен подкожным методом, который использовали до 1962 г. К этому времени была разработана и использовалась сухая (лиофилизат) вакцина БЦЖ. В связи с большей эффективностью вакцинации при внутрикожном введении БЦЖ, начиная с 1962 г. в стране был осуществлен переход на внутрикожную вакцинацию «сухой вакциной БЦЖ», которая используется в определенной модификации до настоящего времени. Охват прививками БЦЖ в России составляет 97% [6].

В мире к настоящему времени для вакцинации против туберкулеза использовано более 3 миллиардов доз БЦЖ, ежегодно вакцинируют не менее 80% детей. Несмотря на такое широкое применение вакцины БЦЖ, туберкулез продолжает оставаться главной причиной смерти от излечимых инфекционных заболеваний. ВОЗ установила, что около 1/3 населения мира инфицировано микобактериями туберкулеза. Ежегодно с этим микроорганизмом связано около 9 миллионов новых случаев заболевания и более 1,5 миллионов случаев ранней смерти. При отсутствии надежного лабораторного и серологического маркера иммунитета к *M. tuberculosis* затруднительно определить, как действует БЦЖ и какой уровень защиты она обеспечивает. В этом заключается причина существенных несоответствий при оценке исследований эффективности туберкулезной вакцины как на модели животных, так и в полевых испытаниях на людях. Одни исследователи определяют ее эффективность на уровне 80%, другие считают ее бесполезной. Несомненно, что эти данные зависят от используемого препарата, уровня заболеваемости и инфицирования туберкулезом контингента, на котором проводится оценка, социальных факторов, массивности заражения и вирулентности «местного» штамма *M. tuberculosis*, влияния нетуберкулезных микобактерий, методики оценки результатов и ряда других причин. Существенную роль играет возраст прививаемых. В настоящее время установлено, что вакцина БЦЖ не защищает взрослых от легочного туберкулеза, не предотвращает инфицирования микобактериями туберкулеза, однако, она предупреждает развитие у детей наиболее опасных клинических форм туберкулеза (милиарный туберкулез, туберкулезный менингит), связанных с гематогенным распространением бактерий [5]. Подавление гематогенного распространения возбудителей туберкулеза снижает риск развития заболевания или реактивации процесса.

Эффективность вакцинации (т.е. мера защиты от развития туберкулеза) может изменяться в широком диапазоне в зависимости от формы туберкулеза [7]. По данным ВОЗ защитная эффективность БЦЖ против возникновения первичного туберкулезного комплекса и лимфаденита составляет – 32%, туберкулеза костей – 39%, туберкулезного менингита – 50%, от диссеминированного туберкулеза – до 80%. По данным отечественных исследователей защитный эффект вакцинации БЦЖ от туберкулезного менингита значительно выше. Так, к началу XXI века в России регистрировали более 200 случаев туберкулезного менингита ежегодно, а в 2012 г. только 20 случаев [7].

Следует учитывать значительную роль «дозы заражения». Организм вакцинированного защищен от определенных доз заражения, однако, он может не справиться с большой дозой инфицирования микобактериями туберкулеза. К такому же результату приводит снижение естественной резистентности организма, врожденного иммунитета, или специфического поствакциналь-

ного иммунитета под воздействием целого ряда причин [7–9]. Но если вакцинированный БЦЖ ребенок заболел, его лечение проходит успешнее, чем невакцинированного, а остаточные явления либо отсутствуют, либо менее значительны [5, 10].

Последние десятилетия XX века ознаменовались снижением числа случаев туберкулеза. Произошло это во многом благодаря вакцинации БЦЖ [9, 11]. Низкая заболеваемость позволила отдельным индустриально развитым странам ограничить применение вакцинации вследствие ее нерентабельности и наличия поствакцинальных осложнений. Интерес к профилактическим прививкам против туберкулеза возродился в 1990-х гг., когда резко увеличилось число туберкулезных заболеваний ассоциированных с ВИЧ-инфекцией. Установлено, что только 5–10% от числа инфицированных микобактериями туберкулеза иммунокомпетентных взрослых лиц заболевает туберкулезом за всю жизнь [9]. У инфицированных *M. tuberculosis* ВИЧ-инфицированных лиц, не проходивших специфическое антивирусное лечение, туберкулез развивается на уровне тех же 5–10% всего за 1 год. Взаимодействием этих двух инфекций, наряду с эмиграцией из стран с достаточно высоким уровнем заболеваемости туберкулезом, обусловлен подъем туберкулеза в США в конце 1980-х и начале 1990-х гг. Эта вторая вспышка туберкулеза была вызвана резистентными к изониазиду и рифампицину штаммами. В значительной степени «лекарственно-устойчивые заболевания», резистентные к большинству препаратов 1-го ряда, были выявлены в зонах всего мира [12–14]. Некоторые страны поставили вопрос о возвращении ранее отмененной вакцинации БЦЖ. В настоящее время все больше сообщений поступает практически со всех частей света о случаях выделения от больных мультирезистентных штаммов, а также штаммов с широкой лекарственной устойчивостью [14]. Многие считают их практически неизлечимой формой туберкулеза. По-новому звучит вопрос, может ли вакцина БЦЖ защитить от развития туберкулеза, если речь идет о заражении такими штаммами. Однако ряд исследователей считает, что отсутствуют доказательства того, что вакцина из разных субштаммов БЦЖ оказывает более выраженное протективное действие против одних штаммов или «форм» *M. tuberculosis* по сравнению с другими [15–17]. Несмотря на противоречивое отношение к вакцинации БЦЖ, международные органы здравоохранения в качестве главнейших компонентов программы борьбы с туберкулезом в настоящее время определили выявление больных и вакцинацию против туберкулеза. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендует вакцинировать ребенка в период новорожденности или как можно раньше, если по каким-то причинам в регламентированный срок вакцинация не была проведена, так как туберкулез особенно опасен у детей раннего возраста. О пристальном внимании ВОЗ к вопросам противотуберкулезной вакцинации свидетельствует утверждение новых требований к вакцине БЦЖ в 2013 г. и первых международных референс-препаратов субштаммов БЦЖ, из которых готовится в основном туберкулезная вакцина в мире (Японский, Датский, Российский) [18].

Вакцина БЦЖ – живая вакцина, ее защитный эффект определяется остаточной вирулентностью клеток БЦЖ, т.е. их способностью к внутриклеточному размножению в организме. Это свойство вакцинного штамма обуславливает его способность приживаться и достаточно длительное время размножаться в привитом организме, вызывая его иммунологическую перестройку без клинического проявления специфического инфекционного заболевания. Это же свойство вакцины приводит к неизбежности поствакцинальных осложнений. По классификации, предложенной Международным союзом по борьбе с туберкулезом ВОЗ в 1984 г., выделяют четыре категории осложнений, возникающих при вакцинации БЦЖ:

категория 1 – локальные поражения (подкожные инфильтраты, холодные абсцессы, язвы) и регионарные лимфадениты;

категория 2 – персистирующая и диссеминированная БЦЖ-инфекция без летального исхода (волчанка, оститы);

категория 3 – диссеминированная БЦЖ-инфекция, генерализованное поражение с летальным исходом, выявляемое при врожденном иммунодефиците (это крайне редкие осложнения);

категория 4 – пост-БЦЖ-синдром (узловатая эритема, кольцевидная гранулема, сыпь и др.).

Осложнения после вакцинации БЦЖ известны давно и сопутствуют ей с начала массового применения препарата [19–22].

Ранее было показано, что причины возникновения осложнений на первичную вакцинацию против туберкулеза можно разделить практически в равных долях на три составляющие: нарушение инструкции по применению препарата и техники его введения; здоровье матери во время беременности и здоровье новорожденного от вакцинации до формирования иммунного ответа; вакцина [21]. Ретроспективные исследования показали, что около 10% БЦЖ-оститов являются следствием нарушения пункта инструкции по применению вакцины БЦЖ о запрещении парентеральных вмешательств в день вакцинации ребенка против туберкулеза. Известно также, что введение вакцины глубже поверхностного слоя кожи может служить причиной холодных абсцессов, спровоцировать лимфаденит и другие осложнения, а келоидный рубец развивается не только при неадекватном ответе организма, но и при неправильно выбранном месте введения препарата [23]. Ряд инфекционных заболеваний женщины во время беременности, также как и заболевания ребенка в период формирования иммунитета может привести к нарушению его иммунного статуса и тем самым к развитию осложнений после вакцинации. Побочное действие на введение вакцины туберкулезной в отличие от большинства профилактических прививок возникает спустя достаточно длительное время после вакцинации, поэтому бывает сложно доказать действительную причину осложнения. Первоначально на него обращает внимание мать ребенка или педиатр во время очередного осмотра. Примерно 65–70% осложнений выявляют в течение первых 6 месяцев после вакцинации, 11–25% – через 7–12 месяцев и 10–19% – через 1 год и более. Извещения об осложнениях поступают еще позже, чем их выявляют.

Согласно Приказу Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. мониторинг осложнений на прививки против туберкулеза проводится постоянно, хотя в последние несколько лет наблюдается некоторый сбой этой системы наблюдения, связанный с реорганизацией здравоохранения в целом.

Как отмечено выше, причиной поствакцинальных осложнений может служить также прививочный препарат – вакцина БЦЖ. Во многих странах с целью снижения частоты осложнений для вакцинации новорожденных и детей младшего возраста применяется так называемая педиатрическая вакцина БЦЖ, которая представляет собой 1/2 или 1/4 обычной дозы вакцины БЦЖ.

Справедливости ради следует отметить, что немаловажную роль в увеличении в 2–3 раза за последние 10–15 лет числа поствакцинальных осложнений в виде оститов, отмеченное за последние 10–15 лет [22], сыграло массовое использование в стране в конце 90-х XX века одноразовых шприцев. Вначале проявилось влияние одноразовых туберкулиновых шприцев на результаты туберкулинодиагностики. В ГИСК им. Л.А. Тарасевича стали поступать рекламации на повышенную активность очищенного туберкулина в стандартном разведении. Расследование этих рекламаций показало полное соответствие препарата национальному стандарту. Однако специально проведенное исследование по оценке результатов туберкулинодиагностики в различных дошкольных детских учреждениях выявило значительное колебание при использовании многодозовых шприцев процента туберкулиноположительных лиц (от 5 до 60%). При этом только 2–3 шприца из 10 соответствовали требованиям, остальные многодозовые шприцы пропускали препарат между поршнем и цилиндром, что фактически приводило к уменьшению вводимой дозы вакцины. Другая картина наблюдалась при использовании одноразовых шприцев: колебания в числе лиц, реагирующих на туберкулин положительно, не выходило за пределы стандартной ошибки. Влияние относительного увеличения дозы вводимой вакцины БЦЖ за счет использования качественных шприцев проявилось не сразу, так как введение БЦЖ приводит к осложнениям в отдаленные после момента вакцинации сроки. Поэтому связь увеличения числа осложнений со шприцами была заподозрена значительно позже, после анализа инцидентов с туберкулинодиагностикой.

В нашей стране в 80-х годах прошлого столетия была создана и внедрена в практику вакцина для щадящей иммунизации – БЦЖ-М, в прививочной дозе которой содержится в два раза меньше по весу (0,025 мг), чем в вакцине БЦЖ (0,05 мг) количество клеток микобактерий. Число жизнеспособных клеток в

прививочных дозах этих вакцин (500 тыс. – 750 тыс. и 500 тыс. – 1,5 млн. соответственно) по нижнему лимиту было практически одинаковым. Известно, что в формировании противотуберкулезного иммунитета играют роль как инактивированные клетки БЦЖ, так и живые [23]. Роль последних в побочном действии вакцины явилась предметом специального исследования. Изучали корреляцию показателя жизнеспособности серий вакцины БЦЖ и БЦЖ-М с числом осложненных реакций. Анализ и статистическую обработку данных проводили с учетом года выпуска серии вакцины, вызвавшей осложнение. Все серии вакцин соответствовали требованиям НД по количеству жизнеспособных клеток БЦЖ. Проведенное исследование показало, что с увеличением числа жизнеспособных клеток в препарате (тем самым в прививочной дозе) регистрируется пропорционально больше осложнений как при использовании вакцины БЦЖ, так и БЦЖ-М. Применение серий вакцин, показатели жизнеспособности которых находились в пределах от среднего до нижнего допустимого лимита, вызывало в два-четыре раза меньше осложнений, чем серий с показателем жизнеспособности выше среднего лимита и на уровне верхней допустимой границы. Так, на серии с более высоким содержанием живых клеток БЦЖ в прививочной дозе отмечено пропорционально больше лимфаденитов и оститов. Эти данные со всей очевидностью свидетельствуют, что усиления должны быть направлены не на отмену вакцинации из-за побочного действия препаратов, а на выявление причин поствакцинальных осложнений и разработку мер по возможности их устранения. Полученные результаты послужили основанием для снижения с 01.01.2012 г. верхнего лимита живых клеток БЦЖ в прививочной дозе. В 2013 г. отмечено снижение количества регистрируемых лимфаденитов. О снижении более серьезных осложнений, которые проявляются и регистрируются значительно позже, можно будет судить только через 2–3 года. В этой связи нельзя не упомянуть об истории вакцинации против туберкулеза в Чехословакии. В 1948 г. в этой стране специфическую профилактику туберкулеза населения в возрасте от 1 года до 20 лет провели впервые, а с 1953 г. вакцинация БЦЖ в стране стала обязательной. К 1990 г. прививали 98% новорожденных, а ревакцинировали детей в возрасте в 7 лет, 12–13 лет и в 18 лет. С 1980 г. вместо жидкой чешской вакцины начала применяться сухая внутрикожная вакцина БЦЖ советского производства (НПО «Аллерген»). Этот переход сопровождался появлением необычных для этой страны осложнений в виде оститов (3,75 случаев на 100 000 вакцинированных в 1985–1986 гг.). Фтизиатрическая служба пришла к выводу о необходимости снижения числа живых клеток в прививочной дозе, к использованию 1/2 дозы обычной вакцины БЦЖ. Четырехлетнее наблюдение показало трехкратное снижение количества оститов (1,25 на 100 000). При этом уровень местных осложнений (язвы, регионарные лимфадениты) остался прежним (117 на 100 000), а заболеваемость продолжала снижаться [23]. Через несколько лет от вакцинации в стране отказались.

Все вышеизложенное, несомненно, не позволяет считать вакцину БЦЖ безупречным препаратом для профилактики туберкулеза. В конце прошлого века подъем заболеваемости туберкулезом вместо ожидаемого дальнейшего снижения в развитых странах заставил по-новому увидеть проблему специфической профилактики этой инфекции. Многие исследователи приступили к разработке новых вакцин [24–26]. К этому времени был расшифрован геном *M. tuberculosis*, показана делеция ряда геномных участков в субштаммах БЦЖ относительно других представителей комплекса микобактерий туберкулеза [27] и различия между самими субштаммами [28, 29]. Итогом была новая концепция противотуберкулезной вакцины [9, 30]. Так, Рабочая группа по новым ТБ-вакцинам «Stop TB Partnership» озвучила стратегию новых ТБ-вакцин:

- предотвращать инфицирование (БЦЖ не обладает этим свойством);
- предотвращать первичное заболевание;
- предотвращать латентную инфекцию;
- предотвращать реактивацию латентной инфекции;
- сокращать курс химиотерапии и оптимизировать действие препаратов.

Новый подход к разработке вакцин против туберкулеза должен быть основан на новом понимании механизма патогенетических и иммунологических процессов в организме хозяина, разви-

вающихся в ответ на инфекцию *M. tuberculosis* [9]. К началу нового тысячелетия появилось около 200 кандидатов на новую туберкулезную вакцину, большинство из которых завершили свое существование на уровне доклинических исследований. В настоящее время разрабатываются вакцины для первичной вакцинации, буст-вакцины, постинфекционные и лечебные вакцины, комбинированные препараты [31–33]. По способу получения вакцины принято делить на: субъединичные вакцины (антигены плюс адьюванты), живые рекомбинантные вакцины из БЦЖ (rBCG), живые рекомбинантные вакцины из *M. tuberculosis* (из ДНК микобактерий убраны антигены вирулентности) или из нетуберкулезных микобактерий, живые аукоотрофные вакцины (ограничение способности деления клетки микобактерии до 1–3 мес., т.е. способности размножиться в организме привитого), вакцины на вирусном носителе (векторные), дезинтегрированные *M. tuberculosis* с адьювантом и др. [9, 34–36]. После того как вакцина разработана, доклинические исследования успешно завершены, проводятся клинические исследования безопасности, иммуногенности и эффективности препарата. Данные о продвижении вакцин по фазам испытания постоянно публикуются. Лишь единицы ТБ-вакцин дошли до второй фазы [32]. Самая успешная из всех вакцин – векторная вакцина Анкара (Ag85 на вирусном носителе), на которую возлагались большие надежды [36], подойдя к третьей фазе клинических исследований в 2013 г., потерпела неудачу как бустерная противотуберкулезная вакцина у детей, вакцинированных БЦЖ в ранние сроки после рождения [37]. Несмотря на достаточную иммуногенность вакцины Анкара с Ag85, которую определяли, в основном, по продукции гамма-интерферона в ответ на ее введение, бустерный эффект вакцины на первичную вакцинацию БЦЖ был незначительным. Тем не менее, рекомендовано продолжить клинические исследования этой вакцины.

Принимая во внимание значительное количество разрабатываемых туберкулезных вакцин, проходящих в настоящее время I и II фазы клинических исследований, ряд авторов, будучи оптимистами, считает, что к концу второго десятилетия XXI века будет внедрена, по крайней мере, одна новая вакцина, которая поможет эффективно контролировать туберкулез. Мы не разделяем этого оптимизма, считая, что доказательством эффективности вакцины должно быть ее защитное действие, т.е. способность снизить (предотвратить) заболеваемость и смертность от туберкулеза, а не иммуногенные свойства препарата, даже те, которые указывают на активацию клеточного иммунного ответа организма вакцинируемого. Именно по защитной способности А. Кальмет доказал эффективность вакцины БЦЖ: впервые энтеральная вакцинация БЦЖ была проведена в 1921 г. в госпитале Шарите (Париж) новорожденным на 3-и, 5-е и 7-е сутки жизни [1]. Вакцинировали детей группы высокого риска заболевания туберкулезом: матери новорожденных умерли от этого заболевания, и детям предстояло жить с бабушками, страдающими туберкулезом, т.е. находиться в очаге инфекции. На протяжении срока наблюдения эти дети туберкулезом не заболели. В последующем Кальмет сообщил, что из 969 вакцинированных БЦЖ детей из самого тесного внутрисемейного контакта с туберкулезом в период с 1921 по 1927 г. умерли от этого и других неспецифических заболеваний 3,9% детей. Среди невакцинированных детей из аналогичной группы риска только от туберкулеза умерли 32,6%. Оптимальным способом иммунизации до настоящего времени считают внутрикожную инъекцию БЦЖ, которая требует высокой техники введения и соблюдения дозы, чтобы получить адекватный уровень ответа клеточного звена иммунитета при минимальном числе поствакцинальных осложнений [11, 12]. В настоящее время эффективность и безопасность энтерального пути введения вакцины БЦЖ (интраназально и аэрогенно) вновь рассматривается исследователями [2, 31].

В октябре 2014 г. на 46-й ежегодной Всемирной конференции Международного союза борьбы с туберкулезом и болезнями легких Stefan Kaufmann представил развернутый доклад, в котором продемонстрировал возможность появления туберкулезной вакцины к 2025 г. и снижение заболеваемости туберкулеза не ранее 2035 г. (в более ранних высказываниях этого исследователя – 2050 г.). Это подтверждает, что в ближайшие годы человечество не можем рассчитывать на препарат, который мог бы заменить вакцину БЦЖ, если даже он будет успешным. Поэтому усилия исследователей должны быть направлены также на усовер-

шенствование вакцины БЦЖ с целью повышения ее защитного действия и снижения побочного действия.

Литература:

1. Calmette A, Guérin C, Weill-Hallé B. Essais d'immunization contre l'infection tuberculeuse. *Rev. Tuberc.* 1924; 5: 481–91.
2. Hokey DA, Misra A. Aerosol vaccines for tuberculosis: a fine line between protection and pathology. *Tuberculosis (Edinb)* 2011; 91: 82–5.
3. Wang Z, Pan Y, Wu J, Zhu B. Complete genome sequence and sequence analysis of BCG Tice. *Wei Sheng Wu Bao* 2012; 52: 1219–27 (in Chinese) [PubMed].
4. Gomes LH, Otto TD, Vasconcellos EA, et al. Genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* BCG Moreau, the Brazilian Vaccine strain against tuberculosis. *Bacteriol.* 2011; 193: 5600–01 [PubMed].
5. Митинская ЛА, ред. Туберкулез у детей. М.: Кудесники; 2004.
6. Аксенова ВА, Севостьянова ТА, Барышникова ЛА, Клевню НИ. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания. *Туберкулез и болезни легких* 2014; 3: 40–6.
7. Аксенова ВА, Клевню НИ, Севостьянова ТА. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей и подростков в России. *Туберкулез и болезни легких* 2011; 4: 22.
8. 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; 367(9517): 117–80.
9. Блум БР, Файн ПЕМ. Опыт вакцинации БЦЖ: будущее вакцины против туберкулеза. В кн. Карачунский МА, ред. Туберкулез, патогенез, защита, контроль. М.; 2002. С. 575–605.
10. Barreto ML, Cunha SS, Pereira SM, Genser B, Hijjar MA, Ichihara MY, et al. Neonatal BCG protection against tuberculosis lasts for 20 years in Brazil. *Tuber. Lung Dis.* 2005; 9(10): 1171–3.
11. Митинская ЛА, Ефимова АА, Лицева ОА. Эффективность вакцинации новорожденных вакциной БЦЖ и БЦЖ-М. *Проблемы туберкулеза* 1990; 12: 3–8.
12. Поддубная ЛВ, Шилова ЕП, Егошина ИЮ, Шакуро ЖВ. Диагностика активности туберкулезного процесса у детей. *Туберкулез и болезни легких* 2013; 9: 16–19.
13. Смит ПЖ, Мосс АР. Эпидемиология туберкулеза. В кн. Карачунский МА, ред. Туберкулез, патогенез, защита, контроль. М.; 2002. С. 49–62.
14. Черноусова ЛН, Андреевская СН, Смирнова ТГ, Земскова ЗС, Ларионова ЕЕ. Биологические свойства штаммов *M. tuberculosis* кластера W. *Проблемы туберкулеза* 2008; 10: 45–50.
15. Barreto ML, Pereira SM, Ferreira AA. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. *Pediatr.* 2006; 82(3, Suppl): 45–54.
16. Ho MM, Markey K, Rigsby P, Hockley J, Corbel MJ. Report on international collaborative study to establish the first WHO reference reagent for three different substrains. *Vaccine* 2011; 29: 512–8.
17. Berh MA. BCG-different strains, different vaccines? *Lancet Infect. Dis.* 2002; 2: 86–92.
18. WHO Expert committee on Biological Standardization. Requirements for BCG vaccine. *WHO Technical Rep Ser* № 979, 2013.
19. Vanicek H. Complications after initial BCG vaccination in a 5-year period in East Bohemia region. *Cesk. Pediatr.* 1988; 43: 23–26.
20. Lotte A., Wasz-Hocket O., Poisson N., Dumitrescu N., Verron M., Couvet E. BCG complications. *Adv. Tuberc. Res.* 1988; 21: 107–93.
21. Закирова НР. Осложнения после вакцинации и ревакцинации БЦЖ у детей на территории России. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 1998.
22. Таточенко ВК, Озерецковский НА, Федоров АМ. Диагностика и лечение поствакцинальных осложнений. В кн.: Иммунопрофилактика. М.; 2014. С. 163–88.
23. Milstein JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO; A review of factors that may affect vaccine effectiveness and safety. *Bull. World Health Org.* 1990; 88: 93–106.
24. Hess J, Miko D, Catic A, Lehmensiek V, Russell DG, Kaufmann SHE. *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guerin strains secreting listeriolysin of *Listeria monocytogenes*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1998; 95: 5299–304.
25. Paterson R. Human trials start for new tuberculosis vaccine. *Lancet. Infect. Dis.* 2000; 1: 291–6.
26. Bao L, Chen W, Zhang H, Wang X. Virulens, Immunogenicity and protective efficacy of two recombinant *Mycobacterium bovis* BCG strains expressing the antigen ESAT-6 from *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immun.* 2003; 71: 1656–61.
27. Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, Singh DS. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *Bacteriol.* 1996; 178(5): 1274–82.
28. Behr MA and Small PM A historical and molecular phylogeny of BCG strains. *Vaccine* 1999; 17(7–8): 915–22.
29. Seki M, Honda I, Fujita I, Yano I, Yamamoto S, Koyama A. Whole genome sequence analysis of *Mycobacterium bovis* BCG Tokio 172: A comparative study of BCG vaccine substrains. *Vaccine* 2009; 27: 1710–6.
30. Kamath AT, Fruth U, Brennan MJ, Dobbelaer R, Hubrechts P, Ho MM, et al. New live mycobacterial vaccines: The Geneva consensus on essential steps towards clinical development. *Vaccine* 2005; 23: 3753–61.
31. Garsia Contreras L, Awashthi S, Hanif SMM, Hickey AJ. Inhaled Vaccines for the Prevention of tuberculosis. *Micobac Dis.* 2012; S:1–002: 1–13.

32. Kaufmann SY. Fact and fiction in tuberculosis vaccine research: 10 years later. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11: 633–40.
33. Sun Ronggai, Skeiky Easir AW, Dheenadhayalan V, Imam Z, Penn E, et al. Novel BCG expressing perfringolysin O and the over-expression of key immunodominant antigens; pre-clinical characterization, safety and protection against challenge with *Mycobacterium tuberculosis*. *Vaccine* 2009; 27: 4412–23.
34. Desel C, Dorhoi A, Bandermann S, Grode L, Eisele B, et al. Recombinant BCG ΔureC hly+ induces superior protection over parental BCG by stimulating balanced combination of type 1 and type 17 cytokine responses. *Infect Dis.* 2011; 204: 1573–84.
35. Sampson SL, Mansfield KG, Carville A, Magee DM, Quitugua T, et al. Extended safety and efficacy studies of a live attenuated double leucine candidate. *Vaccine* 2011; 29: 4839–47.
36. Ibang HB, Brookes RH, Hill PC, Owiafe PK, Fletcher HA, Lienhardt C, et al. Early clinical trials with a new tuberculosis vaccine, MVA85A, in tuberculosis endemic countries: Issues in study design. *Lancet Dis.* 2006; 6: 522–8.
37. Tameris MD, Hatherill M, Landry BS, et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, infants previously vaccinated with BCG: a randomized, placebo-controlled phase 2b trial; *Lancet* 2013; 381: 1021–8.

References

1. Calmette A, Guérin C, Weill-Hallé B. Essais d'immunization contre l'infection tuberculeuse. *Rev. Tuberc.* 1924; 5: 481–91.
2. Hokey DA, Misra A. Aerosol vaccines for tuberculosis: a fine line between protection and pathology. *Tuberculosis (Edinb)* 2011; 91: 82–5.
3. Wang Z, Pan Y, Wu J, Zhu B. Complete genome sequence and sequence analysis of BCG Tice. *Wei Sheng Wu Bao* 2012; 52: 1219–27 (in Chinese) [PubMed].
4. Gomes LH, Otto TD, Vasconcellos EA, et al. Genome sequence of *Mycobacterium tuberculosis* BCG Moreau, the Brazilian Vaccine strain against tuberculosis. *Bacteriol.* 2011; 193: 5600–01 [PubMed].
5. Mitinskaya LA, ed. *Tuberculosis in children*. Moscow: Kudesniki; 2004 (in Russian).
6. Aksenova VA, Sevostyanova TA, Baryshnikova LA, Klevno NI. Tuberculosis in children in Russia and the tasks of phthisiatric and general pediatric services for the prevention and early detection of disease. *Tuberkulioz i bolezni liogkih* 2014; 3: 40–6 (in Russian).
7. Aksenova VA, Klevno NI, Sevostyanova TA. The epidemiological situation of tuberculosis in children and adolescents in Russia. *Tuberkulioz i bolezni liogkih* 2011; 4: 22 (in Russian).
8. 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; 367(9517): 117–80.
9. Blum BR, Fayn PEM. Experience of BCG vaccination: the future of vaccine against tuberculosis. In: Karachunskiy MA, ed. *Tuberculosis, pathogenesis, protection and control*. Moscow; 2002. P. 575–605 (in Russian).
10. Barreto ML, Cunha SS, Pereira SM, Genser B, Hijjar MA, Ichihara MY, et al. Neonatal BCG protection against tuberculosis lasts for 20 years in Brazil. *Tuber. Lung Dis.* 2005; 9(10): 1171–3.
11. Mitinskaya LA, Efimova AA, Litseva OA. The effectiveness of vaccination of newborns with BCG vaccine and BCG-M. *Problemy tuberkulioza* 1990; 12: 3–8 (in Russian).
12. Poddubnaya LV, Shilova EP, Egoshina IYu, Shakuro ZhV. Diagnosis of activity of tuberculosis process in children. *Tuberkulioz i bolezni liogkih* 2013; 9: 16–19 (in Russian).
13. Smit PZh, Moss AR. Epidemiology of tuberculosis. In: Karachunskiy MA, ed. *Tuberculosis, pathogenesis, protection and control*. Moscow; 2002. P. 49–62 (in Russian).
14. Chernousova LN, Andreevskaya SN, Smirnova TG, Zemskova ZS, Larionova EE. The biological properties of strains of *M. tuberculosis* cluster W. *Problemy tuberkulioza* 2008; 10: 45–50 (in Russian).
15. Barreto ML, Pereira SM, Ferreira AA. BCG vaccine: efficacy and indications for vaccination and revaccination. *Pediatr.* 2006; 82(3, Suppl): 45–54.
16. Ho MM, Markey K, Rigsby P, Hockley J, Corbel MJ. Report on international collaborative study to establish the first WHO reference reagent for three different substrains. *Vaccine* 2011; 29: 512–8.
17. Berh MA. BCG-different strains, different vaccines? *Lancet Infect. Dis.* 2002; 2: 86–92.
18. WHO Expert committee on Biological Standardization. Requirements for BCG vaccine. *WHO Technical Rep Ser* № 979, 2013.
19. Vanicek H. Complications after initial BCG vaccination in a 5-year period in East Bohemia region. *Cesk. Pediatr.* 1988; 43: 23–26.
20. Lotte A., Wasz-Hockett O., Poisson N., Dumitrescu N., Verron M., Couvet E. BCG complications. *Adv. Tuberc. Res.* 1988; 21: 107–93.
21. Zakirova NR. Complications after BCG vaccination and revaccination of children in Russia. *Cand. Med. Sci [thesis]*. Moscow; 1998 (in Russian).
22. Tatochenko VK, Ozeretsovskiy NA, Fedorov AM. Diagnosis and treatment of post-vaccination complications. In: *Immunization*. Moscow; 2014. P. 163–88 (in Russian).
23. Milstein JB, Gibson JJ. Quality control of BCG vaccine by WHO; A review of factors that may affect vaccine effectiveness and safety. *Bull. World Health Org.* 1990; 88: 93–106.
24. Hess J, Miko D, Catic A, Lehmsiek V, Russell DG, Kaufmann SHE. *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guerin strains secreting listeriolysin of *Listeria monocytogenes*. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1998; 95: 5299–304.
25. Paterson R. Human trials start for new tuberculosis vaccine. *Lancet Infect. Dis.* 200; 1: 291–6.
26. Bao L, Chen W, Zhang H, Wang X. Virulens, Immunogenicity and protective efficacy of two recombinant *Mycobacterium bovis* BCG strains expressing the antigen ESAT-6 from *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect. Immun.* 2003; 71: 1656–61.
27. Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, Singh DS. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*. *Bacteriol.* 1996; 178(5): 1274–82.
28. Behr MA and Small PM A historical and molecular phylogeny of BCG strains. *Vaccine* 1999; 17(7–8): 915–22.
29. Seki M, Honda I, Fujita I, Yano I, Yamamoto S, Koyama A. Whole genome sequence analysis of *Mycobacterium bovis* BCG Tokio 172: A comparative study of BCG vaccine substrains. *Vaccine* 2009; 27: 1710–6.
30. Kamath AT, Fruth U, Brennan MJ, Dobbelaer R, Hubrechts P, Ho MM, et al. New live mycobacterial vaccines: The Geneva consensus on essential steps towards clinical development. *Vaccine* 2005; 23: 3753–61.
31. Garsia Contreras L, Awashthi S, Hanif SNM, Hickey AJ. Inhaled Vaccines for the Prevention of tuberculosis. *Micobac Dis.* 2012; S: 1–002: 1–13.
32. Kaufmann SY. Fact and fiction in tuberculosis vaccine research: 10 years later. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11: 633–40.
33. Sun Ronggai, Skeiky Easir AW, Dheenadhayalan V, Imam Z, Penn E, et al. Novel BCG expressing perfringolysin O and the over-expression of key immunodominant antigens; pre-clinical characterization, safety and protection against challenge with *Mycobacterium tuberculosis*. *Vaccine* 2009; 27: 4412–23.
34. Desel C, Dorhoi A, Bandermann S, Grode L, Eisele B, et al. Recombinant BCG ΔureC hly+ induces superior protection over parental BCG by stimulating balanced combination of type 1 and type 17 cytokine responses. *Infect Dis.* 2011; 204: 1573–84.
35. Sampson SL, Mansfield KG, Carville A, Magee DM, Quitugua T, et al. Extended safety and efficacy studies of a live attenuated double leucine candidate. *Vaccine* 2011; 29: 4839–47.
36. Ibang HB, Brookes RH, Hill PC, Owiafe PK, Fletcher HA, Lienhardt C, et al. Early clinical trials with a new tuberculosis vaccine, MVA85A, in tuberculosis endemic countries: Issues in study design. *Lancet Dis.* 2006; 6: 522–8.
37. Tameris MD, Hatherill M, Landry BS, et al. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, infants previously vaccinated with BCG: a randomized, placebo-controlled phase 2b trial; *Lancet* 2013; 381: 1021–8.

Authors:

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre on Expert Evaluation of Medical Application Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 8 Petrovsky Boulevard, Moscow, 127051, Russian Federation.
 Levi DT. Chief expert of Office of expertise of antibacterial medical immunobiological preparations of Center of expertise and control of medical immunobiological preparations. Doctor of Medical Sciences, professor.
 Aleksandrova NV. Chief expert of Laboratory of bacterial vaccines of Test Center of Quality Expertise of medical immunobiological preparations. Candidate of Medical Sciences.

Об авторах

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Российская Федерация, 127051, Москва, Петровский бульвар, 8.
 Леви Диана Тимофеевна. Главный эксперт Управления экспертизы противобактериальных МИБП Центра экспертизы и контроля МИБП, д-р мед. наук, профессор.
 Александрова Наталья Владимировна. Главный эксперт лаборатории противобактериальных вакцин Испытательного центра экспертизы качества МИБП, канд. мед. наук.

Адрес для переписки: Леви Диана Тимофеевна; Levi@expmed.ru

Поступила 18.11.2014 г.
 Принята 20.05.2015 г.