

*Этот доклад отражает согласованные взгляды  
Международной группы экспертов и не обязательно  
представляет решения или официальную политику  
Всемирной организации здравоохранения*

# **Вакцинация против туберкулеза**

---

**Доклад Научной группы ИСМИ/ВОЗ**

Выпущено издательством «Медицина» по поручению  
Министерства здравоохранения Союза Советских Со-  
циалистических Республик, которому ВОЗ вверила  
выпуск данного издания на русском языке

Всемирная организация здравоохранения  
Серия технических докладов  
651

---



Всемирная организация здравоохранения  
Женева 1982

«Вакцинация против туберкулеза. СТД № 651»  
Всемирная организация здравоохранения, 1982

В настоящей работе рассмотрено современное состояние проблемы вакцинации против туберкулеза в свете результатов испытания вакцины БЦЖ в южной Индии.

Доклад рассчитан на иммунологов, микробиологов, эпидемиологов, инфекционистов, а также специалистов, занимающихся производством вакцинных препаратов.

© Всемирная организация здравоохранения, 1982

На публикации Всемирной организации здравоохранения распространяются положения протокола № 2 Всемирной конвенции об охране авторских прав. Заявления о разрешении на перепечатку или перевод публикаций ВОЗ частично или *in toto* следует направлять в Отдел публикаций и переводов Всемирной организации здравоохранения, Женева, Швейцария. Всемирная организация здравоохранения охотно удовлетворяет такие просьбы.

Наименования, используемые в настоящем издании, и приводимые в нем материалы не выражают мнения Секретариата Всемирной организации здравоохранения об юридическом статусе какой-либо страны, территории, города или района, их правительстве или другом органе власти или о их государственных границах.

Упоминание некоторых компаний или продукции отдельных изготовителей не означает, что Всемирная организация здравоохранения отдает предпочтение по сравнению с другими, не упомянутыми в тексте. Патентованные наименования выделяются начальными прописными буквами.

## СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение . . . . .	7
2. Испытание вакцины БЦЖ в южной Индии . . . . .	8
3. Ранее проведенные исследования . . . . .	9
4. Эпидемиологическая характеристика района испытаний . . . . .	11
5. Общий комментарий к испытанию . . . . .	11
6. Вакцины . . . . .	12
7. Южноиндийский вариант <i>M. tuberculosis</i> . . . . .	12
8. Экзогенная реинфекция . . . . .	13
9. Иммунный ответ . . . . .	13
10. Защитное действие, обусловленное заражением микобактериями, иными, чем <i>M. tuberculosis</i> . . . . .	13
11. Другие исследования . . . . .	14
12. Выводы и рекомендации . . . . .	14
Благодарность . . . . .	16
Приложение. Гипотезы и предложения по проведению исследований . . . . .	17

---

## НАУЧНАЯ ГРУППА ПО ВОПРОСАМ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ТУБЕРКУЛЕЗА

Дели, 28 апреля — 2 мая 1980 г.

### Члены\*

Проф. G. W. Comstock, Школа гигиены и здравоохранения Университета Джона Хопкинса, Харгерстаун, штат Мериленд, США (*заместитель председателя*).

Проф. J. H. Grosset, отдел бактериологии и вирусологии, Медицинский факультет, Питие Сальпетриер, Парижский университет, Франция.

Проф. P. Lagrange, Центральный отдел микробиологии, Отель Дьё, Париж, Франция.

Проф. D. A. Mitchison, директор, Группа лабораторных исследований по туберкулезу Совета медицинских научных исследований, Королевская медицинская школа постдипломной подготовки, Больница Хаммерсмит, Лондон, Англия.

Проф. V. Ramalingaswami, генеральный директор, Индийский совет медицинских научных исследований, Дели, Индия (*председатель*).

Проф. D. W. Smith, Отдел медицинской микробиологии, Медицинская школа, Висконсинский университет, Мэдисон, штат Висконсин, США

Д-р K. Stübli, директор научной группы, Международный союз борьбы с туберкулезом, Исследовательская группа по надзору за туберкулезом, Гаага, Нидерланды

Д-р I. Sutherland, директор, Совет медицинских научных исследований, Группа обслуживания и статистических исследований, Медицинская школа-больница при колледже университета, Лондон, Англия (*докладчик*)

Проф. М. Жуков, Всесоюзный научно-исследовательский институт гриппа АМН СССР, Ленинград, СССР

### Представители других организаций:

*Центр по борьбе с болезнями, Служба общественного здравоохранения, США:*

Д-р D. E. Snider, Атланта, штат Джорджия, США

*Лондонская школы гигиены и тропической медицины:*

Д-р P. Fine, Лондон, Англия

*Демонстрационный центр туберкулеза и клиника заболеваний органов грудной клетки:*

Д-р M. L. Mehrotra, Агра, Индия

*Делийский университет:*

Проф. T. A. V. Subramanian, Дели, Индия

### Секретариат:

Д-р G. V. J. Baily, директор, Испытания методов профилактики туберкулеза, Мадрас, Индия (*временный советник*)

Г-жа K. Bunch-Christensen, руководитель, Отдел БЦЖ, Государственный институт сывороток, Копенгаген, Дания (*временный советник*)

Д-р J. Guld, бывший медицинский специалист, секция туберкулеза и респираторных инфекций, ВОЗ, Женева, Швейцария (*консультант*)

Д-р N. P. Gupta, первый заместитель генерального директора, Индийский совет медицинских научных исследований, Дели, Индия (*секретарь*)

\* Не мог присутствовать: д-р В. Н. М. Вагва, советник по проблемам туберкулеза, Генеральный директорат служб здравоохранения, Дели, Индия.

- Д-р К. L. Hitzе, бывший главный медицинский специалист, Секция туберкулеза и респираторных инфекций, ВОЗ, Женева, Швейцария  
(временный советник)
- Д-р К. V. Krishnaswami, директор, Опытнo-показательная служба и подготовка кадров в области борьбы с туберкулезом, Мадрас, Индия (временный советник)
- Д-р И. Д. Ладный, помощник Генерального директора, ВОЗ, Женева, Швейцария
- Д-р А. S. Paintal, директор, Валабхай Пател институт туберкулеза, Дели, Индия (временный советник)
- Д-р S. P. Ramga, директор, Делийский центр туберкулеза, Дели, Индия (временный советник)
- Д-р А. Rio, медицинский специалист, Секция туберкулеза и респираторных инфекций, ВОЗ, Женева, Швейцария (общий секретарь)
- Д-р К. Tomar, Кельн, Федеративная Республика Германии (консультант)
- Д-р S. P. Tripathy, директор, Исследовательский центр по туберкулезу, Мадрас, Индия (временный советник)
- Д-р А. Zahra, директор, Отдел инфекционных болезней, ВОЗ, Женева, Швейцария
-



# ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ТУБЕРКУЛЕЗА

## Доклад Научной группы

### 1. ВВЕДЕНИЕ

Совещание Научной группы по вопросам вакцинации против туберкулеза, организованное совместно Индийским советом медицинских научных исследований и Всемирной организацией здравоохранения, происходило с 28 апреля по 2 мая 1980 г. в Региональном бюро для Юго-Восточной Азии в Дели.

Целями совещания являлись: обсуждение результатов исследований по вакцинации БЦЖ, рассмотрение современного состояния данной проблемы и обсуждение тех путей, которые позволят расширить знания в этой области.

Д-р V. T. H. Gunaratne, директор Регионального бюро для Юго-Восточной Азии, открывая совещание от имени Генерального директора, сослался на историю проблемы вакцинации БЦЖ и на неадекватность современных знаний, касающихся ее эффективности при профилактике туберкулеза у человека. После Второй мировой войны доказательства протективного действия вакцины были сочтены достаточно убедительными, что привело к решению международных агентств, включая ВОЗ, и национальных органов здравоохранения проводить массовые кампании вакцинации БЦЖ. Впоследствии вакцина БЦЖ вошла в число шести вакцин, используемых в Расширенной программе ВОЗ по иммунизации. Тем не менее последние данные, полученные при испытании вакцины БЦЖ в южной Индии, выявили существенные пробелы в научных представлениях о механизме иммунизации против туберкулеза.

Профессор V. Ramalingaswami, генеральный директор Индийского совета медицинских научных исследований, выступивший от имени правительства Индии, высоко оценил сотрудничество с ВОЗ, направленное на укрепление национальных медицинских учреждений и отметил многолетнее сотрудничество и значительные достижения ВОЗ и Индийского совета медицинских научных исследований в области борьбы с туберкулезом.

В заключение д-р И. Д. Ладный, помощник Генерального директора ВОЗ, указал на необходимость критического анализа всей проблемы иммунизации против туберкулеза, что позволило бы наметить исследования, результаты которых помогут осмыслить существующую ситуацию.

## 2. ИСПЫТАНИЕ ВАКЦИН БЦЖ В ЮЖНОЙ ИНДИИ

Доклад о контролируемом, двойном слепом испытании вакцин БЦЖ в южной Индии<sup>1</sup> был представлен директором Испытания по профилактике туберкулеза, д-ром G. V. J. Vaileу. Население района испытаний, расположенного к западу от города Мадрас, насчитывало 360 000 человек. К участию в испытании допускались постоянные жители этого района в возрасте старше 1 месяца. Лицам в возрасте 1 года и старше вводили первоначально 3 международных единицы (МЕ) туберкулина PPD-S и 10 МЕ туберкулина PPD-B. В то же время всем принимающим участие в испытании вводили одну из двух вакцин БЦЖ или препарат плацебо, назначенные в соответствии с правилами рандомизации. В опыте использовались вакцины, приготовленные из двух посевных серий возбудителя — Французского штамма 1173P2 и Датского штамма 1331; причем эти вакцины вводились как в обычной (0,1 мг в 0,1 мл), так и в уменьшенной в 10 раз дозировке. Все лица в возрасте 10 лет и старше подвергались рентгеноскопии грудной клетки. У всех лиц, на флюорограммах которых наблюдались отклонения от нормы, отбирались два образца мокроты для бактериологического анализа. Запись желающих принять участие в испытании началась в июле 1968 г. и закончилась в марте 1971 г.

Для выявления всех новых случаев заболевания туберкулезом среди населения были затрачены значительные усилия: каждые 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> года проводились регулярные медицинские обследования; через каждые 7<sup>1</sup>/<sub>2</sub> месяцев в начале испытания, а затем через каждые 10 месяцев осуществлялось селективное выявление случаев заболевания среди лиц, подозреваемых на наличие возбудителя; постоянно проводились диагностические обследования лиц с симптомами заболевания. Для того чтобы оценить изменения в чувствительности к туберкулину среди изучаемой популяции, через 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> месяца, 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> года и 4 года от начала испытания взаимoisключающие случайные выборочные группы населения подвергались повторной туберкулиновой пробе.

В докладе представлены результаты первых 7<sup>1</sup>/<sub>2</sub> лет наблюдений. Чувствительность к туберкулину, индуцированная вакцинацией БЦЖ, была весьма удовлетворительна через 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> месяца от начала испытания, но резко снижалась через 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> года, после чего дальнейшего снижения чувствительности не происходило. Частота заражений туберкулезом в исследуемой группе населения была высокой. Тем не менее бацилляр-

<sup>1</sup> Сокращенный вариант этого доклада опубликован в *Бюллетене ВОЗ*, 1979, т. 57, № 5, с. 545—554.



ное заболевание отмечалось значительно чаще среди лиц, исходно обладавших положительной туберкулиновой реакцией, особенно среди мужчин более старшего возраста, чем среди лиц с отрицательной реакцией, большая часть которых относилась к молодежи. Распределение новых случаев бациллярного легочного туберкулеза среди лиц, имевших к началу испытания отрицательную реакцию на туберкулин, показало, что в течение 7½ лет наблюдений вакцинация БЦЖ не обеспечила какой-либо защиты от заболевания. Некоторые гипотезы, выдвинутые для объяснения этих отрицательных результатов, обсуждаются более подробно ниже.

По завершении 10-летнего периода наблюдений дети, имевшие к началу испытания отрицательную реакцию на туберкулин, достигнут того возраста, в котором развитие у них туберкулеза более вероятно. Намечено продолжать наблюдения за этим контингентом испытуемых в течение ряда лет с помощью относительно недорогого метода обследования пациентов с симптомами заболевания и установления их статуса в отношении вакцинации во время испытания.

### 3. РАНЕЕ ПРОВЕДЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

На заседании эпидемиологов, проходившем в Мадрасе в октябре 1977 г., было признано, что при проведении полевых испытаний или при обработке полученных данных не было допущено достаточно серьезных ошибок, которые могли бы повлиять на результаты испытания (неопубликованный документ ВОЗ TRI/ScG/79.15). Экспериментальная проверка на морских свинках<sup>1</sup> защитного действия 12 штаммов БЦЖ подтвердила полученные ранее на других животных данные о том, что два штамма БЦЖ, использованные при проведении испытания, относились к числу обеспечивающих хороший защитный эффект. Группа экспертов по БЦЖ, совещание которой проходило в Копенгагене в феврале 1978 г., пришла к заключению о том, что контроль качества серий БЦЖ, использованных в испытании, показал сходство их свойств со свойствами ныне доступных вакцин, приготовленных из тех же штаммов, а также сочла удовлетворительными условия транспортировки материалов и методы обращения с ними (неопубликованный документ ВОЗ TRI/ScG/79.8).

Научная группа обсудила некоторые из проведенных ранее испытаний вакцины БЦЖ против туберкулеза. В этих испытаниях наблюдались значительные вариации защитного действия вакцины, причем в районах с различными эпидемиологическими ситуациями использовались разные штаммы БЦЖ.

---

<sup>1</sup> Ладефогед А. и др. *Бюллетень ВОЗ*, 1977, т. 53, № 4, с. 379—387.

Были описаны характеристики варианта *Mycobacterium tuberculosis*, впервые обнаруженного 20 лет назад<sup>1</sup> и составленного примерно 75 % от числа изолятов, выделенных от больных в городе Мадрасе и обозначенного в последующих разделах как южноиндийский вариант. Для этого варианта характерна низкая вирулентность для морских свинок, он чувствителен к перекиси водорода, образует гладкие колонии и обладает некоторыми другими характеристиками, отличающими его от *M. tuberculosis*, с которой он, однако, находится в родстве, будучи ниацин-положительным и каталазо-положительным микроорганизмом. Вариант патогенен для человека, но, возможно, в меньшей степени, чем типичная *M. tuberculosis*, поскольку он менее вирулентен для морских свинок. Подобный микроорганизм с низкой вирулентностью очевидно встречается также и в других частях Индии, в Юго-Восточной Азии и в Африке.

По традиции полагали, что микобактерии, иные чем *M. tuberculosis* (иногда называемые «атипичными» или «анонимными»), которые, как было показано, преобладают в районе испытаний, способны конкурировать с БЦЖ и индуцировать некоторый иммунитет к туберкулезу. Большинство этих атипичных микроорганизмов являются скотохроматогенами или принадлежат к комплексу *M. avium-intracellulare-scrofulaceum* (группы Runyon II и III). Реже в эту группу входят быстрорастущие бактерии и совсем редко фотохромогены. Такие атипичные микроорганизмы очевидно являются скорее контаминантами образцов мокроты, нежели продуктами экскреции при патологическом процессе у человека; их экологическое происхождение неизвестно.

Научная группа обсудила различные гипотезы, которые могли объяснить отсутствие эффекта вакцинации БЦЖ в южноиндийском испытании.

При планировании испытания предполагали, что двумя основными моментами, определяющими эффективность вакцины БЦЖ, являются активность штамма, а также распространенность и природа атипичной микобактериальной инфекции в районе испытания. Особое внимание было обращено на выбор для испытания адекватных вакцинных штаммов. Был выбран район с высокой частотой распространения и возникновения туберкулеза, в котором уровень распространенности атипичной микобактериальной инфекции был также значителен. Отсутствие защиты после введения БЦЖ испытуемым группам населения явилось полной неожиданностью и, следовательно, не поддавалось объяснению.

---

<sup>1</sup> Данные по этому вопросу см. в: Mitchison D. A., *Bulletin of the International Union against Tuberculosis*, 35: 287 (1964).

#### 4. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЙОНА ИСПЫТАНИЙ

Район испытаний — Чинглепут — был выбран частично из-за известной высокой распространенности туберкулезной инфекции и высокой заболеваемости по сравнению с соседним районом Бангалор. Поэтому предполагали, что заболеваемость в Чинглепуде среди неинфицированного к моменту начала испытаний населения также будет высокой.

Информация, полученная в процессе испытания, показала существенные различия между эпидемиологической картиной в Чинглепуде и Бангалоре. В Чинглепуде высокая распространенность туберкулезной инфекции сопровождается неожиданно низкой частотой бациллярного туберкулеза среди недавно инфицированных лиц. Напротив, частота заболеваний среди взрослых, особенно среди мужчин старшего возраста, исключительно высока. В Чинглепуде существует фон интенсивной нетуберкулезной микобактериальной инфекции, а также широко распространена лепра. Кроме того, этот район находится всего в 50 км от Мадраса и, следовательно, возможно, что в значительной части случаев туберкулеза происходит выделение южноиндийского варианта *M. tuberculosis*. Эпидемиологическое значение этого микроорганизма неизвестно.

Одна из основных задач, стоящих перед Научной группой, заключалась в установлении возможных связей между отсутствием защитного эффекта вакцины БЦЖ и одной или несколькими особенностями этой необычной эпидемиологической ситуации. Для облегчения решения этой задачи Группа была разделена на две рабочие группы, одна занималась вопросами эпидемиологии, а другая — бактериологии и иммунологии. Доклады этих рабочих групп были объединены и полученные результаты приводятся ниже.

#### 5. ОБЩИЙ КОММЕНТАРИЙ К ИСПЫТАНИЮ

Поскольку испытание вакцинации БЦЖ как способа предотвращения туберкулеза, проведенное в южной Индии, отличалось высоким научным уровнем, научная группа подтвердила данные и рекомендации совещания ИСМИ, состоявшегося в октябре 1977 г. (неопубликованный документ ВОЗ TRI/ScG 79.15), и согласилась с ним в отношении обоснованности методики испытания. Научная группа выразила надежду на то, что по окончании 10-летнего срока наблюдения данные, полученные при испытании, будут детально проанализированы таким образом, чтобы в результате проведения столь ценного исследования получить максимум научной информации о БЦЖ.

Данные, имеющиеся в настоящее время, указывают на то, что при проведении испытания вакцина БЦЖ не обеспечивала защиту от бациллярного туберкулеза (см. сноску на с. 8). Не следует считать, что подобный результат обязателен для других районов мира. В то же время этот факт указывает на то, что защитное действие БЦЖ (как и многих других вакцин) может зависеть от факторов внешней среды, эпидемиологических и иммунологических факторов, действующих как на инфекционный агент, так и на хозяина. Такие факторы могут ингибировать защитное действие БЦЖ и заслуживают тщательного изучения.

Полученные при испытании данные уникальны и чрезвычайно важны для тропических стран. Их следует рассматривать как исходную точку для дальнейших интенсивных исследований эпидемиологических, бактериологических и иммунологических проблем, относящихся к вакцине БЦЖ и туберкулезу.

## 6. ВАКЦИНЫ

Научная группа рассматривала ряд возможных проблем, которые могут возникнуть в связи с использованием вакцин, таких, как например, неправильная маркировка, загрязнение, ошибка при введении, снижение активности и ошибки при разведении. Группа считает крайне сомнительным, что эти факторы оказали влияние на результаты южноиндийского испытания. Поскольку оно является первым перспективным, рандомизированным и контролируемым испытанием, в котором использовались лиофилизированные вакцины, необходимо изучить вопрос о том, являются ли лиофилизированные вакцины менее эффективными для человека чем жидкие (свежеприготовленные) вакцины или возможно даже совсем не эффективными.

## 7. ЮЖНОИНДИЙСКИЙ ВАРИАНТ M. TUBERCULOSIS

Если данный микроорганизм широко распространен в Чинглепуте, а видимо так оно и есть, то это могло явиться причиной, обусловившей неэффективность БЦЖ. Он может быть высокоинфекционен, но вскоре после инфицирования лишь в редких случаях приводит к развитию заболевания, хотя позднее это может происходить из-за эндогенной реактивации. Этот микроорганизм может также являться эффективным иммунизирующим агентом и, таким образом, конкурировать с БЦЖ. Научной группой предложены три экспериментальных подхода к изучению этой сложной гипотезы (см. Приложение, пункт 3).

Было бы также важно изучить вирулентность *M. tuberculosis*, выделенных в различных районах Индии, для того чтобы узнать как широко распространен южноиндийский вариант.

## 8. ЭКЗОГЕННАЯ РЕИНФЕКЦИЯ

Одно из объяснений ярко выраженного преобладания туберкулеза среди взрослой части населения в районе Чинглепута состоит в том, что риск эндогенной реактивации достаточно высок. Альтернативное объяснение сводится к тому, что возможно увеличение риска развития заболевания, обусловленное экзогенной реинфекцией. Предложены некоторые возможные подходы к изучению этой проблемы на людях и животных (см. Приложение, пункт 4).

## 9. ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Неспособность вакцины БЦЖ обеспечивать защитное действие, быстрое снижение гиперчувствительности к туберкулину у лиц, получавших БЦЖ, и неожиданное влияние возрастного фактора на частоту бациллярных случаев туберкулеза свидетельствует о необычном ответе хозяина после вакцинации БЦЖ. В пользу гипотезы о таком необычном ответе хозяина свидетельствуют также данные о широкой распространенности в изучаемом районе лепры. Для Научной группы оказалось затруднительным рекомендовать точные методики для проверки этой гипотезы, однако предложены экспериментальные подходы к исследованию иммунного ответа после вакцинации БЦЖ в районе Чинглепута (см. Приложение, пункт 5).

Группа с сожалением отметила, что в последние годы относительно небольшое внимание уделялось исследованиям в области иммунологии туберкулеза и призвала к активации исследований в этом направлении.

## 10. ЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ, ОБУСЛОВЛЕННОЕ ЗАРАЖЕНИЕМ МИКОБАКТЕРИЯМИ, ИНЫМИ, ЧЕМ, *M. TUBERCULOSIS*

Логично предположить, что распространение среди населения нетуберкулезной микобактериальной инфекции приведет скорее к частичному снижению, нежели к полному исчезновению эффективности вакцины БЦЖ против вирулентных штаммов *M. tuberculosis*, а чувствительность к туберкулину PPD-B среди населения Чинглепута очень распространена. До сих

пор, однако, остается неясным в какой степени предшествующая нетуберкулезная микобактериальная инфекция влияет на защитный эффект БЦЖ при вакцинации людей. Предложено провести исследование этого вопроса применительно к южноиндийскому варианту (см. Приложение, пункт 6).

## 11. ДРУГИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В докладе, посвященном испытанию (см. примечание на с. 8), недостаточно полно отражен вопрос об эффекте, вызываемом вакциной БЦЖ у детей грудного и младшего возраста, и эта проблема требует проведения дальнейших исследований.

Возможно также осуществление дальнейших исследований защитного действия БЦЖ в других районах, например изучение контролируемых случаев заболевания в тех районах, где проводились массовые кампании вакцинации (см. Приложение, пункт 1). Если будут предприняты новые контролируемые испытания вакцинации БЦЖ, их следует проводить среди популяций, различных по этническим и экологическим характеристикам, и для которых характерна высокая частота случаев заболевания туберкулезом среди вновь инфицированных лиц и отсутствие лепры.

## 12. ВЫВОДЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Научная группа отмечает высокий научный уровень испытания по профилактике туберкулеза, проведенного в районе Чинглепут, южная Индия.

2. На Группу произвело впечатление значение эпидемиологических данных, полученных при проведении испытания среди населения Чинглепута, и их значимость для дальнейшего изучения вопросов, связанных с вакцинацией БЦЖ и туберкулезом.

3. Результаты испытания указывают на то, что БЦЖ не обеспечивает защитного действия против бациллярного легочного туберкулеза. Этот результат не следует автоматически переносить на другие районы мира.

4. Отсутствие защитного действия у вакцины БЦЖ может быть обусловлено сочетанным влиянием факторов внешней среды, эпидемиологических факторов и иммунологических особенностей населения Чинглепута.

5. Рекомендованные методы исследования для проверки некоторых гипотез, например гипотез о необычном характере иммунного ответа населения, о неадекватности вакцин, о действии южноиндийского варианта *M. tuberculosis* в качестве

аттенуированного иммуногена и о том, что население в районе испытания может быть частично иммунизировано микобактериями, иными чем *M. tuberculosis* (см. Приложение).

6. Научная группа с сожалением отмечает, что до сих пор во всем мире исследованиям по иммунологии туберкулеза уделялось сравнительно мало внимания, и подчеркивает необходимость проведения активной работы в этой области.

7. Испытание в южной Индии до сих пор не дало достаточной информации об эффективности вакцины БЦЖ для детей грудного и младшего возраста и этот вопрос требует дальнейшего изучения. Группа с удовлетворением узнала, что обследования участвующих в испытании детей предполагается продолжать и после окончания срока 10-летнего наблюдения.

8. По окончании 10-летнего срока наблюдения следует провести детальный анализ результатов обследования различных групп вакцинированных с тем, чтобы извлечь из этого важного исследования максимум научной информации о вакцине БЦЖ.

9. Научная группа рекомендует проводить оценку хода и характера выполнения данных рекомендаций.

## БЛАГОДАРНОСТЬ

Научная группа выражает особую благодарность следующим членам персонала ВОЗ за ценный вклад в ее работу: д-ру G. S. Mutalik, директору, Развитие всеобъемлющих служб здравоохранения, Региональное бюро ВОЗ для Юго-Восточной Азии, Дели, Индия; д-ру S. K. Noorden, медицинскому специалисту, Лепра, ВОЗ, Женева, Швейцария; д-ру Praront Piyaratn, директору, Подготовка персонала здравоохранения, Региональное бюро ВОЗ для Юго-Восточной Азии, Дели, Индия; д-ру M. A. Rahman, директору, Профилактика и борьба с болезнями, Региональное бюро ВОЗ для Юго-Восточной Азии, Дели, Индия; д-ру N. K. Shah, региональному советнику по инфекционным болезням, Региональное бюро ВОЗ для Юго-Восточной Азии, Дели, Индия; г-ну T. K. Sundaresan, статистику, Методология статистических исследований в здравоохранении, ВОЗ, Женева, Швейцария; и д-ру G. Torriganі, главному медицинскому специалисту, иммунология, ВОЗ, Женева, Швейцария



## Приложение

### ГИПОТЕЗЫ И ПРЕДЛОЖЕНИЯ ПО ПРОВЕДЕНИЮ ИССЛЕДОВАНИЙ

Хотя Научная группа признает, что в процессе заседаний ей не удалось разработать всесторонний и в достаточной степени подробный план дальнейших научных исследований, ей хотелось бы протоколировать некоторые предложения участников совещания, касающиеся проверки основных обсуждавшихся гипотез, по крайней мере с целью иллюстрации характера необходимых исследований.

#### 1. Результаты исследований эффективности вакцинации БЦЖ у человека

*Гипотеза:* Некоторые вакцины менее эффективны, чем другие: эффективность вакцинации БЦЖ зависит от эпидемиологических особенностей популяции.

Результат испытания, проводившегося в южной Индии, заронил сомнение в эффективности многих современных вакцин БЦЖ. В последние десятилетия был предпринят ряд попыток дать оценку программе вакцинации (в отношении ее защитного действия) и в настоящее время такая оценка в особенности необходима.

#### *Экспериментальный подход*

(а) Заслуживает внимания возможность оценки программы вакцинации путем ретроспективных исследований, например, с помощью изучения организации борьбы с заболеванием. При таком исследовании для каждого случая заболевания отбирают в качестве контроля одного или нескольких здоровых людей того же возраста, пола и с теми же социальными и этническими характеристиками. Долю вакцинированных лиц устанавливают отдельно для больных и контрольной группы, основываясь на соответствующей документации или путем выявления шрамов. При изучении отдельных случаев, несомненно, будет выявлен целый ряд переменных и постоянных факторов, но при адекватном планировании и координировании исследований и проведении их в достаточном количестве, этот подход позволит проверить некоторые гипотезы и изучить их более глубоко, например гипотезы о важности штаммовых различий БЦЖ, о роли этнических различий, о значении распространенности микобактериальной флоры в окружающей среде и о роли экзогенной реинфекции. Может

оказаться возможной оценка влияния некоторых технических факторов, таких, как использование лиофилизированной вакцины, дозировка и способ вакцинации.

(б) Иным подходом к решению данного вопроса могло бы служить проведение других контролируемых испытаний. Изучение влияния большого числа постоянных факторов с помощью такого подхода представляется абсолютно неосуществимым, тем не менее следует приложить все усилия, чтобы продемонстрировать, что ныне используемые вакцины БЦЖ действительно обеспечивают защитное действие против туберкулеза среди вакцинируемого ими населения. Полезная информация о качестве вакцин может быть получена в испытаниях, где сопоставляются несколько вакцин (без контрольных групп). В таких испытаниях могут быть изучены возможные переменные факторы (например, штамм БЦЖ).

(в) Следующий возможный подход мог бы заключаться в изучении взаимосвязи между БЦЖ и *M. tuberculosis*, и в попытке идентификации антигенных детерминант, общих для штаммов БЦЖ и *M. tuberculosis*, с помощью новых иммунологических методик, например, с помощью моноклональных антител.

## 2. Характеристика штаммов *M. tuberculosis*, превалирующих в районе испытания

*Гипотеза:* Вакцины БЦЖ, использовавшиеся в южноиндийском испытании, не обеспечивают защиту от туберкулеза, вызываемого южноиндийским вариантом *M. tuberculosis*.

Многие из штаммов, выделенных в городе Мадрасе, в прошлом очевидно характеризовались относительно низкой вирулентностью. Имунитет, индуцированный БЦЖ, может не оказывать существенного влияния на развитие инфекции в течение заболевания, вызванного этими штаммами.

### *Экспериментальный подход*

Вакцинированные БЦЖ и контрольные животные могут быть подвергнуты разрешающему заражению как известным разрешающим штаммом, так и репрезентативным образцом штаммов, выделенных в изучаемой популяции от больных, заведомо имевших к моменту начала испытания отрицательную реакцию на туберкулин. С помощью такого подхода могут быть определены как относительная вирулентность выделенных штаммов, так и защитное действие вакцин.

### 3. Эпидемиологическое значение южноиндийского варианта *M. tuberculosis*

*Гипотеза:* Южноиндийский вариант высоко инфекционен для человека, что означает его большую эффективность, как иммуногена, в сравнении с БЦЖ.

#### *Экспериментальный подход*

Морские свинки и, возможно, другие виды животных могут быть иммунизированы БЦЖ или южноиндийским вариантом. После иммунизации две группы иммунизированных и одна группа неиммунизированных контрольных животных могут быть подвергнуты разрешающему заражению (а) южноиндийским вариантом и (б) полностью вирулентным штаммом (штаммами) *M. tuberculosis*. Было бы желательным использовать несколько тест-систем.

*Гипотеза:* По сравнению с высоко вирулентными *M. tuberculosis* южноиндийский вариант менее вирулентен не только для морских свинок, но также и для человека: риск развития заболевания в результате инфекции не столь высок и, если болезнь все же начинается, ее течение проходит более медленно, т. е. в таких случаях более длителен период, в котором больные заразны для окружающих, что приводит к увеличению среди находившихся в контакте с ними лиц количества людей с положительной реакцией на туберкулин. (Более низкая заболеваемость среди инфицированных лиц может компенсироваться длительностью периода, в котором больной заразен для окружающих, и в этом случае риск развития заболевания у контактного лица не будет зависеть от вирулентности штамма, вызвавшего исходное заболевание.)

#### *Экспериментальный подход*

Пациенты, рентгенограммы которых свидетельствуют о наличии туберкулеза, могут быть через определенные промежутки времени подвергнуты как дополнительным рентгеноскопическим, так и бактериологическим обследованиям. После первого случая выделения *M. tuberculosis* следует провести курс лечения по обычной программе. При дальнейшем наблюдении таких больных следует оценивать частоту перехода заболевания в хроническую форму и смертность. В последующем следует установить корреляцию между длительностью различных фаз заболевания и наличием маркеров вирулент-

ности штаммов (таких, как вирулентность для морских свинок, каталазная активность, тип бактериофага, чувствительность к гидразиду тиофен-2-карбоновой кислоты и тиацетазону).

Необходимо проводить обследования больных с недавно выявленным легочным туберкулезом и членов их семей с тем, чтобы исследовать маркеры вирулентности исходного штамма возбудителя (а также штаммов, выделенных позднее у лиц, находившихся в контакте с этими больными), радиографический и туберкулиновый статус контактных лиц в момент установления диагноза исходного заболевания, а также степень инфицированности и заболеваемости контактов. Если высказанные гипотезы верны и продолжительность заболевания увеличивается, то можно ожидать более высокую частоту заражения среди лиц, контактировавших с больными, инфицированными южноиндийским штаммом возбудителя, хотя заболеваемость таких лиц не должна превышать таковую среди контактов больных, зараженных вирулентными штаммами. Если эти две гипотезы будут подтверждены, можно выдвинуть следующую гипотезу, объясняющую результаты испытания в Чинглепуре:

*Гипотеза:* Среди инфицированных лиц из группы, получавшей препарат плацебо, случаи заражения высоковирулентными *M. tuberculosis* составляют лишь 25 %; при этом частота развития заболевания высока, но болезнь протекает быстро и в младших возрастных группах трудно распознается с помощью бактериологических методов. Остальные 75 % случаев последующих заражений в группе, получавшей препарат плацебо, обусловлены южноиндийским вариантом возбудителя. В этих случаях обычно происходит заживление первичных очагов поражения и человек приобретает иммунитет к последующей суперинфекции. Однако у людей, вакцинированных БЦЖ, иммуногенная способность южноиндийского варианта должна быть в значительной степени снижена, что обуславливает большую чувствительность человека к последующей суперинфекции высоко вирулентной *M. tuberculosis*.

#### *Экспериментальный подход*

На этом этапе никаких экспериментальных подходов не предполагается.

#### **4. Роль экзогенной суперинфекции**

*Гипотеза:* Туберкулез, диагностированный при проведении испытания, преимущественно представлен случая-

ми заболеваний, обусловленных экзогенной суперинфекцией.

### *Экспериментальный подход*

(а) Люди, имевшие к моменту начала испытания положительную реакцию на туберкулин, могут быть разделены на две группы: имевшие и не имевшие контакт с новыми случаями заболевания спустя 2<sup>1</sup>/<sub>2</sub> года. Поскольку можно предположить, что среди участвовавшего в испытании населения лица, контактировавшие с заболевшими, имеют во много раз больше шансов заразиться, чем люди, не имевшие таких контактов, то заболеваемость туберкулезом в первой группе будет значительно выше, чем во второй, при том условии, что у чувствительных к туберкулину лиц болезнь была вызвана главным образом экзогенной суперинфекцией. С другой стороны, если у людей, имеющих положительную туберкулиновую реакцию, туберкулез был вызван главным образом эндогенной реактивацией существующих очагов поражения, то заболеваемость будет примерно одинаковой как среди лиц, имевших контакты с заболевшими, так и среди не имевших таких контактов. Предположение о том, что риск инфицирования среди контактов во много раз выше, чем среди лиц, не контактировавших с больными, может быть подтверждено при обследовании людей, имевших в момент начала испытания отрицательную туберкулиновую реакцию. Среди лиц, контактировавших с больными в течение первых 2,5 лет испытания, количество инфицированных, оцениваемое с помощью туберкулиновой реакции через 4 года от начала испытания, должно быть значительно больше, чем среди лиц, не имевших таких контактов.

(б) Было высказано предположение о том, что болезнь, возникшая в результате эндогенной реинфекции, затрагивает преимущественно хорошо вентилируемые нижние и средние доли легких, а заболевание, обусловленное эндогенной реактивацией, — главным образом субапикальные доли. Анализ рентгенограмм грудной клетки пациентов, заболевание которых впоследствии было подтверждено результатами бактериологического исследования, может дать информацию о частоте обоих типов болезни.

*Гипотеза:* Экзогенная суперинфекция приводит к более раннему развитию заболевания или более активному его течению, чем первичная инфекция. *Альтернативная гипотеза* состоит в том, что первое инфицирование организма *M. tuberculosis* (или южноиндийским вариантом) «защищает» его от последующей экзогенной суперинфекции.

## Экспериментальный подход

Можно заразить две группы морских свинок южноиндийским вариантом или препаратом плацебо (с помощью аэрозоля или другим способом) и 6—8 месяцев спустя «суперинфицировать» их маркированным мутантом южноиндийского варианта (для которого показано, что его вирулентность равна вирулентности дикого штамма *M. tuberculosis*) и аналогично маркированным высоко вирулентным штаммом *M. tuberculosis*, выделенным в районе испытания.

В этих двух группах можно будет сопоставить количество бацилл, выделенных из различных тканей, и степень пораженности этих тканей.

### 5. Иммунный ответ хозяина среди участвовавшего в испытании населения

*Гипотеза:* Иммунный ответ хозяина, наблюдаемый в районе испытания, по характеру, степени выраженности и длительности отличается от такового среди населения в тех испытаниях, где была показана эффективность БЦЖ.

Действие БЦЖ может быть блокировано в результате контакта с микобактериями, иными, чем *M. tuberculosis*, или действия других факторов внешней среды, а также вследствие возможно предетерминированной генетически, сниженной иммунологической реактивности популяции. Может быть принята попытка исключения последнего предположения.

## Экспериментальный подход

(а) Можно сравнить величину шрама в месте введения БЦЖ у больных, которые во время вакцинации не были инфицированы, и у соответствующей контрольной группы лиц без признаков туберкулеза. Способность образовывать шрамы в месте вакцинации может являться выражением иммунного ответа организма (сравни реакцию Митсуды при лепре).

(б) Можно дать сравнительную оценку иммунного ответа на вакцинацию БЦЖ, основываясь на величине поражения (шрама), индуцированной чувствительности к туберкулину и озвученному клеточному антигену (тройная дозировка), активности клеточного и гуморального иммунитета, гистосовместимости (система HLA) и аллотипирования, для населения района испытания, для ряда регионов земного шара, где была показана эффективность вакцинации БЦЖ, а также для населения, этнически сходного с населением района испытаний, но проживающего в другой местности.

(в) Значение процесса снижения чувствительности к туберкулину может быть оценено как при изучении вопроса о том, действительно ли поствакцинальные тесты, проводимые по разным поводам среди участвующего в испытании населения, вновь приводят к стимуляции уже уменьшенной чувствительности, так и при исследовании того, возрастает ли эта чувствительность вскоре (в течение нескольких дней) после стимуляции (туберкулин, ревакцинация).

(г) Для решения этих вопросов необходимо проведение дополнительных исследований на животных.

## **6. Роль микобактерий, иных, чем *M. tuberculosis***

*Гипотеза:* Микроорганизмы, вызывающие в районе испытаний сенсibilизацию к туберкулину РРD-В, могут обуславливать формирование выраженного иммунитета к инфекции, вызываемой превалирующими в том же районе штаммами *M. tuberculosis* (в особенности южноиндийским вариантом).

### *Экспериментальный подход*

Может быть определен спектр чувствительности изучаемой группы населения к различным микобактериям, а также получен репрезентативный образец диких штаммов возбудителя. В экспериментах на животных можно провести сопоставление степени выраженности защитного эффекта, обуславливаемого соответствующими микобактериями, БЦЖ и микобактериями в комплексе с БЦЖ, в отношении суперинфекции различными штаммами *M. tuberculosis*, выделенными в районе испытаний.

Перевод с английского С. О. Вязова  
Ответственная за редактирование Л. В. Дудова

