

Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования

ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени И.М.СЕЧЕНОВА МИНЗДРАВА РОССИИ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ

На правах рукописи

СЕВОСТЬЯНОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ
ВАКЦИН БЦЖ/БЦЖ-М У ДЕТЕЙ**

14.01.16. – Фтизиатрия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук,

профессор В.А.Аксенова

Москва, 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ	14
1.1. Историческая справка о вакцинопрофилактике туберкулеза	14
1.2. Ответ на иммунизацию, пути введения вакцин БЦЖ/БЦЖ-М	23
1.3. Противотуберкулезная вакцинация в России и ее перспективы	26
1.4. Безопасность иммунизации БЦЖ	36
1.5. Осложнения вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, клинические проявления и диагностика	41
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	52
2.1. Источники сведений для проведения эпидемиологических исследований и изучения системы мониторинга туберкулёза	52
2.2. Клиническая характеристика обследованных детей.....	66
2.3. Методы исследования	70
2.3.1. Данные анамнеза и объективный статус	70
2.3.2. Иммунологические методы диагностики осложнений.....	71
2.3.3. Молекулярно-генетические методы, ПЦР – диагностика.....	72
2.4. Методы статистического анализа	77
ГЛАВА 3. МОНИТОРИНГ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ БЦЖ/БЦЖ-М НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ	78
3.1. Мониторинг осложнений БЦЖ/БЦЖ-М на территории РФ	78
3.2. Эпидемиологические показатели и структура поствакцинальных осложнений БЦЖ/БЦЖ-М.....	87

3.3. Методика расчёта показателей частоты осложнений после противотуберкулезной иммунизации	90
3.4. Сопоставление частоты выявления осложнений после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М с показателем заболеваемости туберкулёзом детей в РФ.....	98
3.5. Частота различных осложнений после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в Российской Федерации.....	101
ГЛАВА 4. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА В МОСКОВСКОМ МЕГАПОЛИСЕ	111
4.1. Показатель заболеваемости и смертности детей от туберкулеза по данным г. Москвы.....	113
4.2. Особенности специфической противотуберкулезной профилактики – вакцинации детей г. Москве	117
4.3. Частота возникновения осложнений после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М	123
ГЛАВА 5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ВАКЦИНАЦИИ.....	128
5.1. Клинические признаки и лечение поствакцинальных осложнений.....	129
5.1.1. Местные осложнения – инфильтрат, холодный абсцесс, язва.....	129
5.1.2. БЦЖ-лимфаденит	144
5.1.3. Генерализованная БЦЖ-инфекция	152
5.1.4. БЦЖ-остит	159
5.2. Структура осложнений и факторы риска их возникновения	169
5.2.1. Возраст детей на момент развития осложнений	175
5.2.2. Возраст детей на момент вакцинации	176
5.2.3. Влияние условий проведения вакцинации на риск возникновения и клиническую структуру осложнений	179
5.2.4. Сопутствующая патология, как фактор риска и причина осложнений.....	183

5.2.5. Влияние типа и реактогенности вакцины на частоту возникновения различных клинических форм осложнений.....	188
5.2.6. Срок от момента вакцинации до установления диагноза.....	194
5.2.7. Воздействие сезонных факторов на развитие осложнений.....	197
5.2.8. Нарушение условий хранения и техники вакцинации	201
5.2.9. Влияние контакта с больным туберкулёзом на развитие осложнений	202
ГЛАВА 6. ДИАГНОСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ВАКЦИНАЦИИ БЦЖ/БЦЖ-М...	206
6.1. Иммунный статус больных с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М ..	206
6.2. Лабораторная диагностика туберкулеза и осложнений противотуберкулезной иммунизации	223
6.3. Иммунодиагностика у детей с осложнениями на вакцины БЦЖ/БЦЖ-М	238
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	253
ВЫВОДЫ	278
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	280
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	282
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	283
ПРИЛОЖЕНИЯ	316

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Туберкулез в настоящее время остается самым распространенным инфекционным заболеванием в мире. Несмотря на достигнутые успехи в отношении диагностики и лечения туберкулеза во многих регионах мира сохраняется напряженная эпидемиологическая ситуация, в связи с чем международные эксперты уделяют большое внимание вопросам профилактики туберкулеза [29, 180, 214, 296, 300, 313, 314].

Международные организации здравоохранения определили в качестве главных компонентов программы борьбы с туберкулезом выявление больных и иммунизацию против туберкулеза [156, 180, 238, 285, 288, 289].

Получение французскими учеными Calmette и Guérin вакцинного штамма, который был назван их именем (BCG – Bacilles Calmette Guérin), стало поворотным пунктом в развитии специфической профилактики туберкулеза [53, 60, 62, 72, 170, 215].

Оптимальным способом вакцинации против туберкулеза, обеспечивающим высокий уровень гиперчувствительности замедленного типа при минимальном числе поствакцинальных осложнений, считается внутрикожная инъекция вакцины БЦЖ, которая требует соблюдения правил отбора, техники введения и дозировки препарата [32, 49, 59, 60, 62, 101, 261].

Вакцинация против туберкулеза включена в расширенную программу иммунизации; она предусмотрена календарями прививок более 200 стран (157 стран осуществляют ее в первые дни после рождения ребенка). Ревакцинацию БЦЖ проводят в 16 странах [111, 151, 183, 263, 283, 294, 313, 314].

Вместе с тем в ряде развитых стран с низкой заболеваемостью туберкулезом (США, Канада, Бельгия, Дания, Италия, Испания, ФРГ) проводят вакцинацию БЦЖ только в группах риска по заболеванию туберкулезом, поскольку риск

развития поствакцинальных осложнений в данных странах превышает риск заболевания туберкулезом [195, 186, 202, 246, 294, 304, 313].

Исследование, проведенное в шести странах Европы, выявило значительные различия риска возникновения осложнений после введения вакцины от очень низкого (0,001%) в Румынии и Германии, до очень высокого (0,62–1,72%) в Венгрии и Югославии [290]. В нашей стране частота регистрируемых осложнений ниже, чем в ряде других Европейских стран и составляет 0,03% [62, 117], что связано, с одной стороны, с качеством вакцинопрофилактики, а с другой – с возможными дефектами системы мониторинга осложнений БЦЖ.

Иммунологические изменения в организме человека, вызываемые БЦЖ, и некоторые сомнения в ее эффективности, постоянно обсуждаются специалистами разных стран мира [204, 212, 233, 277]. В соответствии с национальным календарем вакцинации в России увеличивается число прививок от других инфекций, показанных в детском возрасте [56, 77, 81, 119].

Вакцина против туберкулеза состоит из живых микобактерий и вызывает формирование иммунитета в организме вакцинированного ребенка в первые два месяца после вакцинации, поэтому необходимо изучать взаимодействие других прививок с вакциной БЦЖ [5, 10, 47, 49, 50, 56, 68, 112, 117].

В России признана необходимость специфической вакцинопрофилактики. По мере снижения заболеваемости туберкулезом, все большую остроту приобретает безопасность вакцинации. В нашей стране сложилось особое отношение к проблеме осложнений вакцинации против туберкулеза и мерам по их предупреждению. Предусмотрена социальная защита граждан при возникновении у них поствакцинальных осложнений (постановления правительства Российской Федерации от 21.09.2005 N 579 "О порядке предоставления субвенций из Федерального бюджета бюджетам субъектов Российской Федерации на реализацию полномочий по выплате гражданам государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных

компенсаций при возникновении поствакцинальных осложнений") [74, 76, 77, 85, 86, 91].

Во многих исследованиях осложнения вакцинации рассматривают с эпидемиологических и организационных позиций [74, 77, 119], с другой стороны, осложнения иммунизации анализируют по преимуществу как клинические наблюдения (иммунодефициты) [36, 105]. Для планирования, реализации и контроля над противотуберкулезной вакцинацией в субъектах Российской Федерации необходимо сочетание этих подходов [104, 119, 126].

По данным [3, 7] в 56 территориях Российской Федерации на 1 749 641 привитых детей от 0 до 14 лет, показатель частоты поствакцинальных осложнений составил 21,1 на 100 тыс. привитых (0,021%). Большую группу составили дети с осложнениями после первичной вакцинации - 30,7 на 100 тыс. привитых (0,031%), а после ревакцинации - 10,9 на 100 тыс. привитых (0,011%), ($p < 0,05$).

По данным ряда авторов [23, 37, 90, 102, 121] вероятными причинами возникновения осложнений могут быть биологические свойства штамма БЦЖ, разное количество жизнеспособных единиц в прививочной дозе, нарушения техники введения вакцины, неправильный отбор детей на вакцинацию, возраст ребенка на момент вакцинации, сопутствующие заболевания и измененная реактивность детей. Другие считают, что серьезной проблемой осложнений является рост частоты соматических и гинекологических заболеваний у женщин, патология беременности и родов, которые увеличивают риск развития осложнений вакцинации у новорожденных, и требует более тщательного отбора детей перед проведением иммунизации [10, 16, 23, 119, 133, 88].

Массовое использование современных вакцин в программах иммунопрофилактики инфекций требует организации контроля за осложнениями. Мониторинг осложнений предусматривает расследование неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде с целью определения возможной их связи с качеством вакцины, нарушением правил ее транспортировки, хранения и

использования. Ряд отечественных и зарубежных авторов отмечают рост зарегистрированного числа осложнений вакцинации БЦЖ по мере улучшения системы национального учета [69, 138, 253]. Мероприятия по повышению безопасности вакцин требуют проведения клинико-эпидемиологического анализа осложнений, который помогает установить причины и закономерности развития патологического процесса. Проведение такого анализа предусматривает изучение дополнительных данных о пострадавших, длительное наблюдение за ними, а также дополнительное обследование некоторых детей, перенесших осложнение, в том числе на предмет выявления дефектов в иммунной системе. Важна также клинико-социальная оценка отдаленных последствий осложнений и изучение факторов риска их возникновения [12, 64, 68, 77, 112, 121, 300].

Для Российской Федерации характерен высокий охват противотуберкулезной вакцинацией детей раннего возраста (95–97%). В России сведения о поствакцинальных осложнениях поступают в Федеральный центр мониторинга осложнений вакцинации БЦЖ, где проводится их анализ (приказ Минздрава России от 22 ноября 1995 г., №324 и указание Минздрава России от 6 июня 1994 г. №13-01/13-20).

Анализ показателей частоты осложнений после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М как в целом по России, так и в регионах поможет оценить состояние вакцинопрофилактики и обосновать мероприятия по снижению поствакцинальной патологии. Это будет способствовать снижению риска возникновения осложнений, своевременному выявлению и началу адекватной их терапии, снижению сроков лечения и ускорению реабилитации больных.

В связи с этим представляется актуальным детальный анализ осложнений противотуберкулезной иммунизации с эпидемиологических и клинических позиций, выявление факторов риска и уточнение противопоказаний к проведению вакцинопрофилактики, разработка принципов диагностики и оказания медицинской помощи детям с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М. Все это обуславливает цель работы.

Цель исследования: повысить эффективность оказания медицинской помощи детям с осложнениями иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М.

Задачи исследования

1. Изучить структуру, частоту возникновения и распространенность осложнений вакцинации БЦЖ/ БЦЖ-М в России.
2. Выявить факторы риска возникновения осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.
3. Изучить особенности клинических проявлений и течения различных видов осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.
4. Определить клинико-иммунологические характеристики развития осложнений иммунизации БЦЖ/БЦЖ-М на основании исследования показателей гуморального и клеточного иммунитета и разработать диагностические иммунологические критерии данной патологии.
5. Разработать дифференциально-диагностические критерии поствакцинальных осложнений и сходных с ними заболеваний, таких как неспецифический лимфаденит, туберкулез периферических лимфатических узлов, остеомиелит.
6. Разработать алгоритм оказания медицинской помощи детям с осложнениями после иммунизации БЦЖ/БЦЖ-М.

Научная новизна исследования

Впервые комплексно изучена проблема осложнений после иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М у детей.

Определены основные характеристики детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, оценена распространенность, частота, структура осложнений после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в различных регионах Российской Федерации.

Установлены особенности клинического течения осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М у детей и факторы, влияющие на него (возраст, сопутствующая

патология, сроки выявления осложнений, состояние иммунитета ребенка, нарушение техники введения вакцины).

Предложена тактика вакцинопрофилактики туберкулеза у иммунокомпрометированных детей и детей с отягощенным перинатальным анамнезом.

Разработан комплекс методик для своевременного выявления, дифференциальной диагностики и выработки оптимальной тактики лечения осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.

Научно-практическая значимость работы

На основании полученных результатов исследования разработан комплекс мероприятий, направленных на повышение безопасности вакцинопрофилактики.

Внесены изменения в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации в части противотуберкулезной вакцинации детей «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (Национальный календарь прививок 125-н, от 24 марта 2014 г.).

Изданы Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей, которые были утверждены 03.10.14 г. на Всероссийской научно-практической конференции Российским обществом фтизиатров и Национальным научным обществом инфекционистов с международным участием «Туберкулез и ВИЧ-инфекция – угроза двойной эпидемии. Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения». В них отражены вопросы по лечению, диагностике, дифференциальной диагностике осложнений с использованием новых методов иммунодиагностики (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – Диаскинтест[®], исследование гуморального и клеточного иммунитета), молекулярно-генетических методов (полимеразная цепная реакция – ПЦР в реальном времени).

Результаты исследования представляют практический интерес для врачей фтизиатров, педиатров, иммунологов, неонатологов, хирургов, инфекционистов и организаторов здравоохранения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Первичная иммунизация БЦЖ/БЦЖ-М предупреждает развитие прогрессирующих и осложненных форм туберкулеза, способствует снижению показателя заболеваемости туберкулезом детей. Туберкулез у детей раннего возраста, вакцинированных БЦЖ/БЦЖ-М, имеет благоприятное течение с преобладанием малых, неосложненных форм.

2. При общей частоте осложнений первичной иммунизации БЦЖ/БЦЖ-М 11,2 на 100 тыс. вакцинированных в целом по России и 17,5 в г. Москве частота тяжелых осложнений в виде БЦЖ-оститов составляет 3,5 на 100 тыс. вакцинированных по России и 4,0 в г. Москве, что меньше показателя заболеваемости туберкулезом детей в 4 раза по России и в 2 раза по г. Москве. Частота БЦЖ-лимфаденитов составляет на 100 тыс. вакцинированных 15,5 по России и 5,0 по г. Москве, холодных абсцессов – 8,6 и 10,0 соответственно.

3. Клинические проявления и характер течения осложнений после иммунизации БЦЖ/БЦЖ-М у детей зависят от их форм, возраста ребенка, сроков возникновения и диагностирования осложнений, места проведения вакцинации.

4. К факторам риска развития осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М относятся: наличие сопутствующей патологии у ребенка, проведение иммунизации в амбулаторных условиях и дефекты иммунитета. Неонатологам и педиатрам следует проводить отбор детей на вакцинацию, учитывая сопутствующую патологию новорожденного. Повышение охвата вакцинацией до 95% (в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок) можно обеспечить только при мониторингировании факторов риска.

5. В основе значительной части (91,6%) осложнений (БЦЖ-лимфаденитов, БЦЖ-оститов) лежат преходящие нарушения иммунного ответа за счет внешних факторов, а не обусловленные генетически первичным иммунодефицитом.

6. При диагностике и дифференциальной диагностике осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в комплексе с микробиологическими, патоморфологическими исследованиями необходимо применение молекулярно-генетических методов (ПЦР в реальном времени) и проб с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, которые обеспечивают диагностическую эффективность на уровне 95,5% и 99,0% соответственно.

7. Осложнения после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М следует рассматривать как локальный специфический процесс, врачам общей лечебной сети и фтизиатрам необходимо действовать по единому алгоритму, с соблюдением этапности диагностики, лечения и наблюдением за пациентами.

Личный вклад автора

Автором определены цель и задачи работы, дизайн исследования, проведен поиск и анализ литературы, осуществлено ведение, обследование и лечение 358 детей с различными проявлениями осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М. Участвовала в проведении иммунологических исследований, в диагностике, лечении и диспансерном наблюдении за пациентами с осложнениями иммунизации. Провела сбор и анализ отчетно-статистической формы «Акт расследования осложнения», «Карта регистрации больного после иммунизации туберкулёзной вакциной» за 2000-2013 год – 3359 карт по субъектам РФ. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

Реализация результатов работы

Основные положения диссертации внедрены в учреждения здравоохранения РФ, практику работы ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», детского

отделения НИИ фтизиопульмонологии «Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова», а также в учебный процесс кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет имени Н.И.Пирогова».

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 69 научных работ, из них 19 статей в изданиях, включенных ВАК при Минобрнауки России в Перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора наук, одна монография, одни клинические рекомендации.

Апробация диссертации

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 22 научно-практических мероприятиях различного уровня, в том числе на VIII Российском съезде фтизиатров «Туберкулез в России: год 2007» (Москва, 2007); научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез у детей и подростков» (Москва, 2009); III ежегодном Всероссийском Конгрессе по инфекционным болезням ЦНИИЭ (Москва, 2011); Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом» (Санкт-Петербург, 2011); IV ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням ЦНИИЭ (Москва, 2012); I конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации» (Санкт-Петербург, 2012); II конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2013); межрегиональной научно-практической конференции «Совершенствование организации противотуберкулезных мероприятий в условиях Крайнего Севера и Дальнего Востока» (Якутск 2013); I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Москва, 2013); II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и

лечения туберкулеза у детей и подростков» (Москва, 2014); на научно-практической конференции «Современные направления противодействия и стратегии лечения ВИЧ-инфекции» (Ялта, 2014); III, IV Конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2014, 2015); III Ежегодной конференции московских фтизиатров «Профилактика заболеваний как основа для снижения смертности от туберкулеза в мегаполисе» (Москва, 2015); III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Москва, 2015), на научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезной инфекции у детей, подростков и взрослого населения» (Владикавказ, 2016), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи детям и подросткам» (Казань, 2016), IV Ежегодной конференции московских фтизиатров «Государство, медицина и общество в борьбе с туберкулезом в столице», Москва 2016), Научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезной инфекции» (Ростов-на-Дону, 2016), III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2016), V Конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2016), XV Конгрессе детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2016).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, характеристику материалов и методов, собственных результатов (6 глав), их обсуждения, выводы, практические рекомендации и списка литературы. Работа изложена на 315 страницах, содержит 52 таблицы, иллюстрирована 77 рисунками, 2 схемами и 8 клиническими примерами. Список литературы включает 135 отечественных и 180 зарубежных источников.

ГЛАВА 1.

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА И ЕЕ ОСЛОЖНЕНИЙ

1.1. Историческая справка о вакцинопрофилактике туберкулеза

Рост заболеваемости взрослого населения, позднее выявление больных в семье и близком окружении ребенка, катастрофическое увеличение числа больных, выделяющих полирезистентные штаммы МБТ, рост социальной напряженности в обществе, миграции населения за счет беженцев из бывших союзных республик и очагов конфликта и ухудшение экологической ситуации в ряде регионов РФ способствует увеличению заболеваемости туберкулезом детского населения [3, 8, 9, 84, 123].

Международные органы здравоохранения определили в качестве главных компонентов программы борьбы с туберкулезом – выявление больных и иммунизацию против туберкулеза [5, 88, 98, 123, 145, 157, 210, 231, 238, 270, 283, 284, 306, 300, 314].

Оптимальным способом иммунизации считается внутрикожная инъекция БЦЖ, которая требует высокой техники введения, соблюдения дозы, чтобы получить высокий уровень гиперчувствительности замедленного типа при минимальном числе поствакцинальных осложнений [261, 292, 297]. Поскольку раннее введение вакцины БЦЖ обеспечивает защиту от самых опасных клинических форм туберкулеза, усилия должны быть направлены на широкий охват прививками детей в раннем возрасте [2, 4, 9, 98, 130, 155, 196, 217].

Опыт многолетнего применения внутрикожной вакцинации БЦЖ показал, что эффективность ее связана с достаточно высокой иммуногенностью вакцинного препарата, которая во многом обусловлена иммунизирующей активностью применяемого субштамма БЦЖ и содержанием числа жизнеспособных особей в нем [61, 108, 292, 177, 295], а также от применяемой дозы и качества проведенной прививки [13, 89, 100, 101, 108, 160, 164, 181].

БЦЖ является старейшей вакциной из тех, которые используются на сегодняшний день. С 1921 года данной вакциной были иммунизированы 4 миллиарда людей во всем мире [150, 188, 256].

Риск возникновения нежелательных явлений на фоне применения вакцины БЦЖ, в целом, был оценен как низкий. Однако в недавнем прошлом были получены сведения о том, что использование вакцины у лиц со скомпрометированной иммунной системой (например, у ВИЧ-инфицированных пациентов) может приводить к возникновению инфекции, вызванной непосредственно штаммом БЦЖ [144, 150, 236, 242, 249, 264, 298, 301]. Поскольку БЦЖ представляет собой живую вакцину, при отсутствии достаточного иммунного ответа существует повышенный риск проникновения микобактерий в системный кровоток. Это может приводить к развитию диссеминированной инфекции, вызванной штаммом БЦЖ [184, 191, 298]. Также имеются опасения, что иммунизация вакциной БЦЖ может ускорять прогрессирование ВИЧ-инфекции у младенцев, инфицированных ВИЧ, путем триггерного воздействия на механизмы иммунного ответа с последующим распространением вируса [191, 242, 264]. Таким образом, иммунизация вакциной противопоказана у младенцев, имеющих подтвержденный диагноз ВИЧ-инфекции или других заболеваний, сопровождающихся иммунодефицитом [143, 184, 191].

На сегодняшний день позиция ВОЗ состоит в том, что в странах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом (≥ 20 случаев на 100 000 населения) однократная доза вакцины БЦЖ должна быть введена каждому ребенку в кратчайшие сроки после рождения [152, 157, 196].

Вакцинация против туберкулеза включена в рекомендуемый перечень иммунизации; она предусмотрена календарями прививок почти 200 стран, свыше 150 стран осуществляют ее впервые дни после рождения ребенка. Ревакцинацию БЦЖ проводят 16 стран [112]. Обязательной иммунизация является в 64 странах мира и официально рекомендована в 118 странах [5, 62, 151, 252, 259, 294].

Введение вакцины БЦЖ включено в национальные программы иммунизации детей в европейских странах с наибольшей распространенностью туберкулеза, а в эндемичных регионах данную вакцину применяют в популяциях, имеющих повышенный риск развития заболевания [156, 157, 313, 314].

В Западной Европе, так же как и в других регионах с низкой распространенностью туберкулеза, завершение общенациональных программ иммунизации вакциной БЦЖ было начато после получения результатов первоначальных ключевых исследований, которые проводились в бывшей Чехословакии (1961-1972) и Швеции (1975) [194, 268, 288]. Результаты этих исследований продемонстрировали снижение риска возникновения серьезных клинических форм туберкулеза у детей при слабом защитном эффекте вакцины БЦЖ у взрослых и незначительном влиянии ее использования на заболеваемость туберкулезом в глобальном масштабе.

Вместе с тем ряд развитых стран с низкой заболеваемостью (10 на 100 тыс. населения) туберкулезом (США, Канада, Бельгия, Дания, Италия, Испания, ФРГ, Япония) прививают БЦЖ только в группах риска, поскольку риск возможности развития поствакцинальных осложнений, превышает риск заболевания туберкулезом. Кроме того, с экономической точки зрения, в странах с низкой заболеваемостью населения туберкулезом невыгодно проводить массовую вакцинацию БЦЖ [153, 186, 202, 246, 304, 307, 313].

В конце XIX столетия Роберту Коху удалось выделить палочковидный микроб, являющийся возбудителем туберкулеза. В отличие от других микробов эта палочка, названная в честь первооткрывателя палочкой Коха (сейчас ее принято называть микобактерией туберкулеза), требует для своего роста в лабораторных условиях специальных питательных сред и длительного времени – месяц и более. Роберт Кох показал, что, если животных заразить очень маленьким количеством ослабленных микобактерий туберкулеза, болезнь может не развиваться или наступит самоизлечение. Однако все его попытки создать

вакцину против туберкулеза не привели к желаемому результату, поскольку для создания вакцины он использовал убитые микобактерии

В 1906 г. Кальметт отметил, что энтеральное заражение свинок слабовирулентным штаммом бактерий туберкулеза от лошади не вызывает заболевания. Персистирующие в лимфатических узлах морской свинки микобактерии, создают резистентность к повторному внутривенному введению возбудителей [168].

Выделив вирулентный штамм микобактерий бычьего типа, выделенный от телки, страдавшей туберкулезным маститом, Кальметт и Герен отметили утрату способности к агрегации во время роста (признак вирулентности микобактерий – рост клеток в виде кос) на картофельно-глицериновой среде с добавлением бычьей желчи. После проведенных 39 подобных пассажей отмечалось также изменение морфологии колоний [188, 256].

Впервые энтеральная вакцинация БЦЖ была проведена в 1921г. в госпитале Шарите (Париж) новорожденным на третьем, пятом и седьмом днях жизни [310]. Вакцинировали детей, находящихся в группе 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 всей последующей жизни эти дети не заболели туберкулезом. В последующем Кальметт (1927) 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%. О значении, которое придавалось вакцинопрофилактике туберкулеза, свидетельствует тот факт, что эта проблема обсуждалась в Гигиеническом комитете Лиги Наций в 1928 г. и на Международной конференции по туберкулезу в 1930 г. в городе Осло. Безвредность вакцины подтвердили обе авторитетные инстанции и

рекомендовали ее для самого широкого применения в мире с целью предупреждения туберкулеза [142, 208].

В дальнейшем судьба противотуберкулезной вакцины складывалась непросто: были сторонники, но были и те, которые выступали против внедрения в практику вакцинации БЦЖ. Так, многих специалистов насторожили работы, которые опубликовал Petroff (США, 1929 г.), он утверждал, что БЦЖ может диссоциировать на S- и R-формы, первая из которых вирулентна для морских свинок. В последующем Petroff и Kraus пересмотрели свои позиции.

В 1930 г. вакцинация БЦЖ подверглась жестокому испытанию: в Любеке среди 252 новорожденных, вакцинированных против туберкулеза, большая их группа заболела, и 76 детей умерли от туберкулеза. С «любекской трагедией» вновь появились скептики, у врачей возникла понятная тревога, однако при расследовании причин катастрофы выяснилось, что всему виной послужила небрежность сотрудников лаборатории Deicke в Любеке, в результате чего произошло загрязнение вакцины вирулентными микобактериями туберкулеза человеческого вида.

В 1924 г. авторы предложили свой штамм BCG другим странам. В настоящее время в большинстве стран, применяют домашний штамм, производный от оригинального штамма БЦЖ, используют свою модификацию оригинальной технологии изготовления препарата. В ВОЗ зарегистрировано 16 дочерних штаммов (так называемых субштаммов) БЦЖ.

Вакцины БЦЖ, которые используются в настоящее время, производятся в 40 центрах, расположенных по всему миру [256]. Многие из них выпускают вакцину для использования на местах, т.е. непосредственно в стране ее производства. Выпускаемые вакцины не являются идентичными. Между вакцинами различного производства были идентифицированы некоторые различия по молекулярным и генетическим характеристикам. При этом отличия с точки зрения их эффективности и безопасности у человека в настоящее время не изучены [150, 256]. В глобальном масштабе к наиболее часто применяемым

подштаммам вакцины БЦЖ относятся Connaught, Danish, Glaxo, Moreau, Moscow, Pasteur и Tokyo [188]. Все они – дочерние штаммы BCG, полученные Кальметтом и Гереном.

Эти субштаммы значительно различаются по морфологии, ростовым свойствам, составу, способности вызывать гиперсенсibilизацию замедленного типа и остаточной вирулентности, от которой зависит реактогенность вакцины [142, 208, 209, 238, 267, 277, 282, 292, 293, 303].

По реактогенности и защитному эффекту вакцинные штаммы подразделяют на слабые, средние и сильные штаммы туберкулезной вакцины. Слабые штаммы – мало реактогенные и оказывают слабый защитный эффект; средние штаммы – имеют среднюю реактогенность и защитный эффект; сильные штаммы – обладают более высоким защитным действием, но они высоко реактогенны [235, 238, 314]. Использование в ряде стран слабых штаммов не привело к снижению заболеваемости туберкулеза, поэтому в настоящее время эти страны используют сильные штаммы, при которых необходимо строгое соблюдение техники прививки, так как риск поствакцинальных осложнений значительно возрастает [314]. Российский штамм по реактогенности относится к средним, однако, по своим защитным свойствам соответствует сильным штаммам. В ряде стран, например, в Болгарии используют для производства туберкулезной вакцины российский субштамм БЦЖ [176].

В странах Восточной Европы с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом, а также в государствах, ранее входивших в состав Советского Союза, доминирующим подштаммом вакцины БЦЖ является Moscow. Хотя имеются сведения о более выраженной иммуногенности подштаммов вакцины БЦЖ Danish и Pasteur [314] преобладание эффективности вакцинации этими подштаммами не было продемонстрировано в клинической практике [238]. В связи с этим, указания, касающиеся предпочтительного использования каких-либо штаммов вакцины БЦЖ, на сегодняшний день отсутствуют [256].

Несмотря на значительные антигенные различия между известными штаммами БЦЖ (табл.3.1), не удалось доказать существенную разницу в их протективной активности [238].

Таблица 3.1

Характеристики штаммов вакцины БЦЖ
(Milstein & Gibson, 1989)

Штамм БЦЖ	Характеристика штамма				
	MPV 70	Димер	Метокси-миколат	Микоцид В	Колонии
Токио-172	++	+	+	+	Распространенные
Моро (Бразилия)	++	+	+	Не определяли	Не определяли
Российский	++	+	+	Не определяли	Не определяли
Шведский	++	Не определяли	+	Не определяли	Не определяли
Глаксо-1077	+	+/-	-	-	Компактные
Копенгаген-1331	-	-	-	+	Распространенные
Пастер-1173Р	-	-	-	+	Распространенные

В 1996 г. было установлено, что вакцинные штаммы БЦЖ различаются по 16 генетическим областям, которые были обозначены как RD области (от англ. region of deletion). Эти области представляют собой значительные делеции генетического материала, размер которых колеблется от 2 до 12,5 тысяч нуклеотидов. Mahairas с соавт. [240] применили вычислительную геномную гибридизацию для сравнения вирулентных *M. bovis* и *M. tuberculosis* с аттенуированной *M. bovis* BCG и обнаружили делецию трех геномных участков в вакцинном штамме. Эти геномные участки были обозначены как RD1, RD2 и RD3 (табл. 3.2).

Характеристика делеций в разных штаммах БЦЖ (Mostowy и соавт., 2003)

штамм BCG	RD	число RD	кол-во ORF	Число утраченных пар оснований
Russia	RD1, RDRussia	2	11	11061
Moreau	RD1, RD16	2	15	17066
Japan	RD1	1	9	9458
Sweden	RD1	1	9	9458
Birkhaug	RD1	1	9	9458
Prague	RD1, RD2	2	20	20246
Glaxo	RD1, RD2, RDDenmark/Glaxo	3	22	20972
Denmark	RD1, RD2, RDDenmark/Glaxo	3	22	20972
Tice	RD1, RD2, nRD18	3	23	21793
Connaught	RD1, RD2, nRD18, RD8	4	27	25221
Frappier	RD1, RD2, nRD18, RD8, RDFrappier	5	30	27192
Phipps	RD1, RD2, nRD18	3	23	21793
Pasteur	RD1, RD2, nRD18, RD14	4	31	30866

Примечание* Штаммы BCG перечислены в порядке их получения из института Пастера (1924 год для штамма Russia). ORF – открытые рамки считывания (потенциальные гены).

Комитетом экспертов ВОЗ по биологической стандартизации в 1966 г. сформулированы первые международные требования к вакцине БЦЖ [201]. Эти требования впоследствии были пересмотрены. В требованиях определены условия производства вакцины БЦЖ, гарантирующие устойчивость, безопасность и эффективность препарата, а также описаны требования и тесты, необходимые для контроля исходного материала и готового препарата вакцины. Наши исследователи (сотрудники ГИСК им. Л.А.Тарасевича под руководством проф. Яблоковой Т.Б.) активно участвовали в этой работе. В настоящее время в большинстве стран вакцины получают выращиванием БЦЖ в виде пленки на поверхности жидкой синтетической среды в течение 6–11 суток [78, 109, 160,

292]. Полученная масса гомогенизируется шуттелированием с металлическими бусами. Степень гомогенизации, особенно важна, так как от степени дисперсности зависит показатель жизнеспособности вакцины. Суспензия гомогенизированной бакмассы подвергается высушиванию из замороженного состояния (лиофильное высушивание), а перед использованием ресуспендируются в солевом растворе или дистиллированной воде. Показатель жизнеспособности значительно снижается при лиофильном высушивании и это учитывается при производстве препарата [52, 54].

Во избежание каких-либо генетических изменений субштаммов БЦЖ ВОЗ не рекомендовала производство любой партии вакцины из культур, претерпевших более 12 пассажей. У нас в стране разрешено использовать не более 6 пассажей, а фактически для производства отечественной вакцины применяют 4–5-й пассажи [49].

Наиболее важным показателем качества вакцины является ее протективная способность, выражающаяся процентом снижения риска инфекции, связанного с вакцинацией [281, 289]. При подсчете этого показателя учитывают заболеваемость среди вакцинированных и невакцинированных. Основные трудности в определении (подсчете) заболеваемости среди вакцинированных и невакцинированных лиц заключаются в том, что на эти показатели влияют факторы, непосредственно не связанные с вакцинацией или с вакциной, а в действительности обусловлены другими факторами, например: различиями в естественной резистентности людей, степени контакта с больным туберкулезом, сроках наблюдения или особенностями диагностики в этих группах [129, 278].

В 70-е годы прошлого века в СССР Н.А.Шмелевым, З.С.Земсковой и И.Р.Дорожкой было выявлено, что L-формы БЦЖ вегетируют в организме человека в среднем в течение 7–8 лет после первичной вакцинации, создавая защитную стимуляцию иммунной системы к вирулентной туберкулезной инфекции. Позже работами отечественных и зарубежных исследователей было показано, что, с одной стороны, микобактерии БЦЖ персистируют в организме

длительное время в виде L-форм, с другой - использование не 2 ТЕ, а 50 или 100 ТЕ для постановки пробы Манту позволяет выявить ГЗТ при наличии выраженного прививочного знака через 10–15 лет после вакцинации. Кроме того, в стране были проведены специальные исследования, которые показали целесообразность проведения двукратной, а не трехкратной ревакцинации БЦЖ - в 7 и 14 лет. Показатель заболеваемости детей при этом не возрастает, а угасание поствакцинальной гиперсенсibilизации замедленного типа (ГЗТ) на 2 ТЕ туберкулина, позволяет легче выявлять инфицирование микобактериями туберкулеза [6].

В настоящее время многолетние наблюдения за привитыми и непривитыми, проведенные многими учеными мира, под эгидой ВОЗ показали, что вакцинация БЦЖ снижает заболеваемость, смертность, а также предупреждает развитие остroteкущих форм туберкулеза [87, 113, 196, 278, 307, 313]. Большинство зарубежных исследователей доказали, что вакцинация БЦЖ снижает заболеваемость у привитых на 75-80% по сравнению с непривитыми [238]. Однако ряд исследователей считает, что этот показатель в зависимости от применяемой вакцины и возраста вакцинируемых может быть значительно ниже [278].

1.2. Ответ на иммунизацию, пути введения вакцин БЦЖ/БЦЖ-М

При вакцинации БЦЖ развивается клеточный иммунный ответ, в значительной степени определяющийся активностью макрофагов. При введении вакцины БЦЖ происходит распространение бактерий из места инокуляции по лимфатическим сосудам в местные лимфатические узлы; при этом отмечается выработка такого же иммунного ответа, как и после естественной первичной инфекции вирулентным возбудителем. Механизм защиты, формирующийся при введении туберкулезной вакцины, заключается в ограничении гематогенного распространения бактерий из места первичной инфекции, опосредованно иммунологической памятью Т-лимфоцитов, индуцированной первичной инфекцией БЦЖ, что показывают экспериментальные исследования [53].

Защитный иммунитет, индуцированный вакциной БЦЖ, формируется примерно через шесть недель после вакцинации [1, 66]. Результаты опубликованного систематического обзора свидетельствуют о продолжительности защитного эффекта вакцины БЦЖ до 10 лет [289].

Доказано, что вакцинация БЦЖ не снижает риск заражения микобактериями туберкулеза, но предупреждает развитие наиболее опасных клинических форм туберкулеза (милиарный туберкулез, туберкулезный менингит), связанных с гематогенным распространением бактерий [5, 8, 59, 65, 156, 224, 237, 295, 302, 313, 314].

Подавление гематогенного распространения возбудителей туберкулеза снижает риск развития заболевания или реактивации процесса. Именно потому, что снижается риск заболевания, а не предупреждения самой инфекции, существуют различия в протективном эффекте БЦЖ, зависящие от типа туберкулезной инфекции. При обследовании новорожденных, привитых БЦЖ, было показано, что эффективность вакцинации (т.е. мера защиты от туберкулеза) может изменяться в широком диапазоне в зависимости от формы туберкулеза и различных территорий. [33, 96, 171, 196].

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): защитная эффективность БЦЖ против возникновения первичного туберкулезного комплекса и лимфаденита составляет – 32%, туберкулеза костей – 39%, а от таких форм как, туберкулезный менингит и диссеминированный туберкулез 52% и 80% соответственно. Уровни защиты вакцины колеблются в диапазоне от 53% в Экваториальной Гвинее и 54% в Эфиопии, более чем 99,5% в Индии и Китае [145, 283]. Эффективность вакцинации составляет более 80%, однако существуют и признаны осложнения после проведения вакцинации [33, 96, 190, 244, 283].

В мировой практике было использовано множество способов введения вакцины туберкулезной. Первоначально применялась пероральная вакцина, однако, из-за низкой дозировки иммунный ответ был недостаточный [310]. При использовании массивных доз (сотен миллиграмм) резко возросло количество

поствакцинальных осложнений [269]. Еще одним отрицательным качеством жидкой вакцины был недолгий срок ее хранения, который не превышал 2–8 недель [127].

Далее была предпринята попытка изучения интраназального метода введения вакцины в эксперименте, которая не нашла выхода в практику. Определенное время использовался накожный метод. Для этого использовались различные скарификаторы, струйные инъекторы. Однако, было выявлено, что вакцинируемый не получает всю дозу препарата, а попытки увеличить дозу приводили к большим изъязвлениям на месте инъекции, в связи с чем метод был впоследствии отвергнут.

Исследованиями многих авторов показано, что внутрикожное введение препарата обеспечивает более точную дозировку, также оно экономичнее и эффективнее [154, 257]. Местом инъекции служит поверхность плеча над нижней частью дельтовидной мышцы, чтобы «задействовать» подмышечные лимфатические узлы вместо надключичных и, тем самым, свести к минимуму число поствакцинальных лимфаденитов.

На месте введения внутрикожной инъекции вакцины БЦЖ развивается специфическая реакция в виде папулы в размере 5–10 мм в диаметре. У новорожденных нормальная прививочная реакция появляется через 4–6 недель. Реакция подвергается обратному развитию в течение 2–3 мес, иногда и в более длительные сроки. К 6 мес в норме должен полностью сформироваться поствакцинальный рубчик. У ревакцинированных местная реакция начинает развиваться через 1–2 недели, и формирование рубчика также заканчивается быстрее. Размер рубчика зависит от дозы введенной вакцины и штамма, используемого для ее производства [35, 61, 63].

На характер рубчика могут оказывать также влияние некоторые особенности вакцинируемого (например, у представителей некоторых рас часто происходит образование келоидного рубца [161]. Поствакцинальный рубчик остается на месте введения вакцины в течение многих лет [59, 61, 63].

1.3. Противотуберкулезная вакцинация в России и ее перспективы

В 1924 г. Calmette предложил культуру БЦЖ для широкого изучения; указанный штамм был привезен в Москву Л.А. Тарасевичем, который получил от Calmette необходимую информацию о его культивировании и способах приготовления вакцины. В 1925 г. штамм зарегистрирован в Институте сывороток и вакцин как «БЦЖ-1».

В СССР изучение нового штамма микобактерий проводили в трех институтах: в Государственном контрольном институте вакцин и сывороток под руководством Л.А. Тарасевича и А.И. Тогуновой, Московском институте инфекционных болезней им. И.И. Мечникова и Харьковском санитарно-биологическом институте. Ценность проведенных в последующем отечественными авторами исследований [114, 127] заключалась в том, что они не только подтвердили безвредность штамма БЦЖ, но и доказали наличие у него остаточной вирулентности. 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.

Л.А. Тарасевич (1926) и А.И. Тогунова (1932), показали, что вакцина БЦЖ в больших дозировках может вызвать образование специфических, преимущественно эпителиоидно-фиброзных бугорков, что связано с наличием, так называемой, остаточной вирулентности штамма БЦЖ. Авторы, однако, подчеркивали доброкачественный характер этих изменений. К этому времени была подтверждена невозможность усиления, т.е. реверсии, вирулентности штамма.

В 1926 г. Центральная комиссия БЦЖ под председательством Л.А. Тарасевича вынесла заключение о возможности начать вакцинацию новорожденных, имеющих контакт с больным туберкулезом. В 1942 г. в СССР был издан закон об обязательной вакцинации новорожденных в городских родильных домах (приказ НКЗ №448 от 31 августа 1942 г.), а в 1953 г. –

новорожденных сельских местностей и неинфицированных 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.).

С 1948 г. началось участие ВОЗ в контроле качества БЦЖ. Система контроля качества вакцины БЦЖ периодически подвергается пересмотру под эгидой ВОЗ, совершенствуются методы ее производства и наша страна принимает в этом активное участие. Выпуск вакцины БЦЖ в нашей стране осуществляется в соответствии с международными и национальными требованиями с обязательным включением в контрольные испытания референс-препарата.

Как и в других государствах, в СССР вначале вакцину применяли в жидком виде энтерально – через рот. Однако срок годности жидкой вакцины составлял всего 2 недели, так как количество жизнеспособных клеток в ней к концу этого срока значительно снижалось. Такой короткий срок был недостаточным для успешного применения вакцины БЦЖ в нашей большой стране, да и холодильников для ее хранения практически не было. Работа над совершенствованием вакцины позволила увеличить срок годности живой вакцины до 2 мес, а с годами метод введения вакцины через рот был заменен накожным методом, который применялся до 1962 г. Отечественные исследователи в 1944 г. первыми в мире получили сухую вакцину БЦЖ, жизнеспособность которой сохранялась более года, и внедрили метод ее производства в практику [70]. Позже были проведены исследования, доказавшие большую эффективность вакцинации при внутрикожном введении БЦЖ и, начиная с 1962 г. по всей стране, был осуществлен переход на внутрикожную вакцинацию с помощью специально разработанного для этой цели препарата сухой вакцины БЦЖ [59, 60].

За рубежом для вакцинации новорожденных используют половинную дозу вакцины БЦЖ, разводя ее. В нашей стране для щадящей иммунизации в 1980-х

годах была разработана вакцина БЦЖ-М, содержащая уменьшенную вдвое антигенную нагрузку за счет снижения количества убитых клеток БЦЖ [49, 57, 63, 103, 115, 116, 181]. Применение вакцины БЦЖ-М значительно увеличивает иммунную прослойку среди детского населения и сопровождается меньшим количеством поствакцинальных осложнений. В настоящее время в России массовая вакцинация против туберкулеза новорожденных проводится двумя препаратами – вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М. Вакцина БЦЖ-М, разработанная с целью щадящей первичной иммунизации, в дальнейшем с 2008 г. стала применяться для вакцинации всех новорожденных в территориях с заболеваемостью туберкулезом 80 на 100 тыс. и ниже. Для ревакцинации используется только вакцина БЦЖ.

Вакцина БЦЖ-М – препарат с уменьшенным вдвое весовым содержанием микобактерий БЦЖ, в основном, за счет снижения количества убитых клеток.

Обе вакцины готовят из одного и того же посевного материала – *M.bovis* штамм BCG-1 Russia. Отечественный штамм БЦЖ (BCG-1 Russia или, как его еще называют в зарубежной литературе, «Moscow») занимает при высокой иммуногенности среднее положение по остаточной вирулентности среди других субштаммов. Это означает, что при высоких защитных свойствах приготовленная из отечественного субштамма вакцина обладает невысокой реактогенностью.

С момента внедрения массовой вакцинации в нашей стране первичную вакцинацию осуществляли новорожденным детям на 5–7 день жизни. Ревакцинации подлежали здоровые дети в возрасте 7, 12 и 17 лет и взрослые до 30 лет с отрицательной реакцией на внутрикожное введение туберкулина ППД-Л в дозе 2 ТЕ. Затем, последнюю ревакцинацию стали проводить в 17 лет, а с 1986 г. в отдельных территориях было разрешено применение только двух ревакцинаций БЦЖ – в 7 лет и в 14 - 15 лет (согласно приказа Министерства Здравоохранения СССР № 50 от 14.01.1980 г.) в городах и районах, где

практически ликвидирована заболеваемость туберкулезом детей, и где не выявляются локальные формы.

С 2003 г. вакцинацию БЦЖ осуществляют здоровым новорожденным на 3–7 день жизни (приказ № 109 МЗ РФ от 21.03.2003 г.), а первая ревакцинация детей (вакцинированных при рождении) производится в возрасте 7 лет (учащиеся первых классов). Вторая ревакцинация детей производится в возрасте 14 лет (учащиеся 9 классов), а также подросткам средних специальных учебных заведений (ПТУ, техникум) на первом году обучения (независимо от показателя заболеваемости в территории).

С 2007 г. внесено дополнение в приказ, согласно которого на территориях с показателем заболеваемости туберкулезом свыше 80 на 100 тыс. населения вакцинация новорожденным проводится вакциной БЦЖ, при более низком показателе заболеваемости туберкулезом – вакцинацию населения проводят препаратом БЦЖ-М. С 2014 г. отменена вторая ревакцинация БЦЖ согласно Национальному календарю профилактических прививок [93].

Вакцина БЦЖ/БЦЖ-М вводится строго внутривенно. Попадание туберкулезной вакцины внутримышечно или подкожно приводит к формированию холодных абсцессов. Во-избежании контаминации вакциной рук вакцинатора, инструментария и др. недопустимо совмещение в один день прививки против туберкулеза с другими парентеральными манипуляциями. Грубое нарушение техники введения вакцины БЦЖ приводит к нежелательным последствиям. По данным Центра мониторинга осложнений БЦЖ, частота осложнений на вакцинацию против туберкулеза с поражения костей стопы в 2006–2007 гг. достигла 9%, что дает основания предполагать нарушение инструкции по применению препарата [49, 120].

Несмотря на несомненные успехи в борьбе с туберкулезом, достигнутые благодаря вакцинации, химиотерапии, а также огромному количеству экспериментальных и клинических научных исследований в этой области, до

настоящего времени ряд аспектов этой проблемы все еще не решены [19, 34, 109, 117].

Нынешняя глобальная угроза туберкулеза и появление лекарственно-устойчивых штаммов заставляют научное сообщество разработать совершенно новую вакцину против туберкулеза [227, 230]. Кауфман К. (K. Kaufmann) высказал мнение о необходимости выработки новой стратегии вакцинации против туберкулеза путем создания нового поколения вакцин. Новейшие экспериментальные модели животных указали на то, что для успешной защиты от инфекции необходимы протекторные Т-лимфоциты, поскольку эти клетки участвуют в патогенезе туберкулеза [225, 226, 227, 228].

Разработка эффективной вакцины против туберкулеза остается первостепенным значением для достижения цели глобальной ликвидации туберкулеза к 2050 г. [150, 152, 139, 196, 230, 283, 284, 296, 308].

Большим научным прорывом в исследованиях туберкулеза является расшифровка генетической последовательности *M. tuberculosis* – огромная задача, которая, практически, завершилась к концу 1996 г. В сравнении *M. bovis* и *M. tuberculosis* с аттенуированной BCG была обнаружена делеция трех геномных участков в вакцинном штамме (RD1, RD2 и RD3). Впоследствии оказалось, что, хотя RD3 присутствует в лабораторных штаммах *M. bovis* и *M. tuberculosis*, до 84% клинических изолятов *M. tuberculosis* имеют делецию по RD3. Поэтому антигены, кодируемые генами данного участка, не представляют интереса с точки зрения создания новых противотуберкулезных вакцин. RD2 имеется во всех вирулентных лабораторных штаммах и клинических изолятах микобактерий туберкулеза, однако делеция RD2 обнаружена не во всех субштаммах BCG, а только в тех, которые были получены из института Пастера в 1931 году и позднее. Такой штамм как BCG-I Russia по отношению к микобактериям туберкулеза должен быть более иммуногенным. Однако ретроспективный анализ результатов вакцинации различными штаммами BCG мышей [182] и человека [165] показал отсутствие влияния ассоциированных с

RD2 антигенов на защиту от туберкулеза. Тем самым кодируемые RD2 антигены также не могут рассматриваться как первоочередные кандидаты в компоненты новой вакцины. В отличие от двух предыдущих, геномный участок RD1 (размером 9,5кб) не был выявлен ни в одном из субштаммов BCG, но обнаружен во всех протестированных лабораторных штаммах и клинических изолятах *M. tuberculosis* [240, 251, 255].

В настоящее время в ряде стран, включая Россию, для улучшения качества вакцинации ведутся исследования по разработке новых вакцин против туберкулеза. В итоге более 200 кандидатов были предложены для проведения клинических испытаний. Основные направления для получения кандидатов в новые туберкулезные вакцины были следующими: цельноклеточные вакцины, модифицированные вакцины BCG (живые вакцины из атenuированных штаммов *M.tuberculosis*, атenuированные естественным путем микобактерии) [198], живые векторные вакцины [34, 50, 118], субъединичные вакцины [241], ДНК-вакцины [34, 197].

Неуклонный рост ВИЧ-инфекции заставляет пересмотреть отношение к использованию живых вакцин у лиц с нарушенным иммунитетом. Одним из решений данной проблемы может быть создание с помощью молекулярно-генетической технологии «ауксотрофных» БЦЖ или *M.tuberculosis*. Так называемые мутанты, лишенные одного или нескольких ферментов, необходимых для роста бактерий в течение продолжительного времени [161, 199, 313]. Такого рода вакцины безопасны для применения у лиц с иммунодефицитами, в том числе у ВИЧ-инфицированных людей на асимптоматической стадии заболевания, подвергающимся риску генерализованной BCG-инфекции в случае использования обычного штамма.

Терапевтические вакцины, предназначенные для уменьшения длительности химиотерапии туберкулеза.

В настоящее время несколько вакцин-кандидатов находится на разных стадиях доклинической и клинической разработки [139, 145, 150, 162].

Кандидатом, находящимся на более продвинутой стадии разработки, является поксвирусная векторная вакцина ("Modified Vaccinia Ankara", MVA), способная экспрессировать иммунодоминантный антиген (85A) туберкулезной микобактерии. Эта вакцина, разработанная консорциумом Оксфорд-Эмерджент, прошла оценку в ходе проведения стадии II b экспериментальных клинических испытаний ("Proof-of-concept" (PoC) с участием детей грудного возраста в Южной Африке [200, 216, 251, 270, 271].

Исследуемая группа населения состояла из 2794 вакцинированных БЦЖ ВИЧ-негативных детей в возрасте 4–6 месяцев, разбитых на две примерно одинаковые группы. Так 1399 детей получили одну дозу MVA85A, а 1395 детей в контрольной группе получили плацебо (Candin, экстрагированный из *S.albicans* кожный тест-антиген). Последующее наблюдение велось на протяжении 37 месяцев.

Основной целью исследования была оценка эффективности вакцины в защите от заболевания и инфицирования туберкулезной микобактерией. Такое разграничение важно, так как инфекция приводит к заболеванию туберкулезом лишь среди незначительного меньшинства иммунокомпетентных людей.

Одной из дополнительных целей была оценка иммуногенности. Показатели безопасности, эффективности и иммуногенности описаны в публикациях [216, 239, 270, 280].

В этом испытании были продемонстрированы безопасность и хорошая переносимость MVA85A, что подтвердило аналогичные результаты, полученные в результате проведения предшествующих стадий I и IIa клинических испытаний этой вакцины. Какие-либо серьезные неблагоприятные реакции (или случаи смерти), наблюдаемые в ходе проведения испытания, не были оценены организаторами как имеющие отношение к вакцине, и лишь одно серьезное неблагоприятное событие, в связи с которым потребовалась кратковременная госпитализация ребенка, произошло в группе, получавшей плацебо.

Анализ эффективности основан на противопоставлении числа случаев заболевания туберкулезом среди вакцинированных детей числу таких случаев в контрольной группе. В группе, получившей вакцину, произошло 32 случая заболевания туберкулезом, а в группе, получившей плацебо – 39 случаев заболевания. На основе этих данных была рассчитана эффективность вакцины, составившая 17,3% (95% ДИ: 31,9– 48,2) в отношении определения первичного случая заболевания туберкулезом, что не представляет статистической значимости. Более того, не было получено доказательств защиты против инфекции, вызываемой туберкулезной микобактерией: квантифероновый тест, являющийся золотым стандартом в диагностике туберкулеза, показал, что было инфицировано 349 из 2792 детей – 178 в группе, получившей вакцину, и 171 в группе, получившей плацебо, соответственно, то есть рассчитанная эффективность вакцины составила 3,8% (95% ДИ: 28,1–15,9).

Эта вакцина была проведена через несколько месяцев после того, как все дети получили вакцину БЦЖ. Поэтому возможно, что некоторый уровень защиты мог быть обеспечен вакциной БЦЖ, который остался неизменным или был лишь незначительно повышен в результате предоставления MVA85A.

Во-вторых, в Южной Африке, особенно в Западной Капской провинции, отмечаются исключительно высокие уровни распространенности туберкулеза во всех возрастных группах населения, включая детей раннего возраста. Такие высокие уровни могут представлять проблемы и при использовании любой другой вакцины. Поэтому нельзя допускать получения таких же результатов в других группах населения, а также в других странах с более низкими показателями заболеваемости туберкулезом.

В-третьих, более подходящей целевой группой для этой вакцины могут быть взрослые люди, так как среди них иммуногенность может быть выше, чем среди детей. Не менее важно то, что взрослые люди являются основным источником для передачи инфекции, так как у них с большей вероятностью развивается заразная форма болезни и на них приходится основная часть

бремени заболеваемости туберкулезом в мире. В этой связи необходимо отметить, что в настоящее время проводится оценка данной вакцины при использовании двухдозовой схемы среди ВИЧ-инфицированных взрослых людей в Южной Африке и Сенегале [271].

В литературе имеются данные о том, что из двухсот разработанных кандидатов-вакцин, лишь единицы успешно преодолели доклинические испытания и только 6 были допущены к первой фазе клинических испытаний - исследованию безопасности и реактогенности, в таблице 3.3 представлены 16 кандидатов, на период 2016 г., и фазы их активного развития [139, 205, 216, 229, 283].

Таблица 3.3

Кандидаты вакцин в стадии активного развития

агент	стратегия	Тип	Спонсор (ы)	Положение дел
М. тсИсиз pranii	иммунотерапевтического	Цельноклеточная М. тсИсиз pranii	Министерство науки и технологий (Правительство Индии), Cadilla Pharmaceuticals	Фаза III
М. вассае	иммунотерапевтического	Цельноклеточная М. вассае	Longcom Аньхой	Фаза III
MVA85A	Премьер-наддув	Вирусный вектор	Oxford University, Aeras, европейские и развивающихся стран в области клинических испытаний партнерства (EDCTP)	Фаза IIb
M72 + AS01	Премьер-наддув	Белок / адъювантной	GlaxoSmithKline, Aeras	Фаза IIb
VPM1002	простое число	Живой рекомбинантный rBCG	Vakzine Projekt Management GmbH, Институт Макса Планка по биологии инфекции, Инициатива по вакцине против туберкулеза (TBVI), институт сывороток Индии	Фаза IIb в ожидании
Круцелл Ad35	Премьер-наддув	Вирусный вектор	Круцелл, Aeras	IIa фазы
Гибридный 1 + IC31	Премьер-наддув	Белок / адъювантной	Statens Serum Institut (SSI), TBVI, EDCTP, Valneva	IIa фазы
Гибридный 4 + IC31	Премьер-наддув	Белок / адъювантной	SSI, Sanofi, Институт Пастера, Aeras	IIa фазы
Гибрид	Премьер-	Белок /	SSI, Valneva, Aeras	IIa

56 + IC31	наддув	адъювантной		фазы
PCT	иммунотерапевтического	Раздробленность MTB	Archivel Farma	IIa фазы
Ad5Ag 85A	Премьер-наддув	Вирусный вектор	Университет МакМастер, Cansino	Фаза I
ChAdOx1 85A + MVA85A	Премьер-наддув	Вирусный вектор	Оксфордский университет	Фаза I
Комбинация Круцелл Ad35 + MVA85A	Премьер-наддув	Вирусный вектор	Круцелл, Oxford University, Aeras	Фаза I
DAR-901	Премьер-наддув	Цельноклеточная <i>M. obuense</i>	Дартмут университет, Aeras	Фаза I
ID93 + GLA-SE	Премьер-наддув	Белок / адъювантной	Инфекционная научно-исследовательский институт, Aeras	Фаза I
MTBVAC	простое число	Жить генетически ослабленный MTB	Университет Сарагосы, Biofabri, TBVI	Фаза I

Из них только одна вакцина основана на существующей вакцине БЦЖ. Ее производство основано на клонировании генетического материала из *M. tuberculosis* в БЦЖ, чтобы сделать последнюю иммунологически ближе к бактерии, действующей на человека. Недавние исследования показали, что субъединичные вакцины можно безопасно использовать в виде аэрозоля. Эти исследования проводились с MVA85A, клинические испытания аэрозольных вакцин развивающихся из TBVAC2020 и EMI-TB консорциумов доказали правильность концепции безопасности и иммуногенности данной вакцины [200, 271]. В будущем полагают готовить комбинированные ДНК-вакцины для защиты детей от ряда заболеваний [139, 220].

Однако, до тех пор, пока новая вакцина, сравнимая по защитному действию с БЦЖ или ее превышающая, будет готова к внедрению в практику,

пройдет, как полагают, 10–15 лет. В это время необходимо продолжение вакцинации обычной вакциной БЦЖ, которую следует совершенствовать. Работа в этом направлении включает усиление иммуногенности штамма при возможном снижении ее остаточной вирулентности, стандартизацию живых и убитых клеток в дозе вакцины. [162, 205, 215, 232, 304].

1.4. Безопасность иммунизации БЦЖ

Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин (ГККБВ) был создан в 1999 г. в целях оперативного, эффективного и научно обоснованного реагирования на проблемы безопасности вакцин.

Комитет является созданной ВОЗ консультативной группой экспертов по клиническим и научным вопросам для разработки независимых рекомендаций по безопасности вакцин, потенциально имеющих глобальное значение. Ежегодно обсуждаются различные вопросы. Так в 2009 г. главной темой было применение вакцины БЦЖ среди ВИЧ-инфицированных младенцев.

Дополнительные данные, полученные в результате проведенных исследований в Аргентине и Южной Африке, подтверждали достаточно высокий риск возникновения диссеминированной формы болезни в результате применения БЦЖ среди ВИЧ-положительных младенцев, при этом уровень заболеваемости достигал до 1% детей. Другие исследования продемонстрировали, что ВИЧ-инфекция значительно ухудшает реакцию организма на БЦЖ в виде специфических Т-клеток в течение первого года жизни. Таким образом, БЦЖ может, поэтому вызвать, в лучшем случае, незначительную защиту против туберкулеза среди ВИЧ-инфицированных младенцев. Принимая во внимание значительный риск возникновения диссеминированного туберкулеза среди вакцинированных ВИЧ-инфицированных детей, эти данные совершенно очевидно поддерживают рекомендацию ВОЗ не прививать таких детей с четко установленным диагнозом. Доказано, что высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) может снизить частоту возникновения диссеминированной БЦЖ-инфекции, и

что эта польза может быть выше, чем повышенная частота воспроизведения иммунного воспалительного синдрома, который наблюдается среди вакцинированных БЦЖ ВИЧ-инфицированных детей, получающих ВААРТ [249, 264, 266, 272, 298].

В 2005 г. обсуждался вопрос о резистентности к изониазиду штаммов бактерии Кальметта-Герена. В Нидерландах в связи с выделением резистентных к изониазиду штаммов бактерии Кальметта-Герена (БЦЖ) у 5 пациентов с лимфаденитом был поднят вопрос о клинической значимости полученных данных, а также о целесообразности дальнейшей вакцинации БЦЖ, устойчивой к изониазиду. Опыт вакцинации населения Нидерландов имеет прямое отношение к датскому штамму БЦЖ 1331, который используется в Нидерландах с 1998 г. Известно, что изолированные штаммы БЦЖ обладают определенной резистентностью к изониазиду. Изониазид как единственный препарат для лечения лимфаденита, вызванного вакциной БЦЖ, рекомендован только в Нидерландах. В других странах при ведении большинства больных с диагнозом БЦЖ-индуцированного лимфаденита лечение либо не проводится вовсе, либо выполняется резекция лимфатического узла, если это необходимо. При диссеминированной инфекции у больных с иммунодефицитом рекомендовано лечение тремя или более противотуберкулезными препаратами.

Даже в странах с высокой распространенностью среди новорожденных инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) заболевание лимфаденитом не считается клинически значимой патологией при надлежащей практике введения инъекций и адекватном купировании неблагоприятных реакций. Члены Комитета сделали вывод о том, что сам изониазид как единственный препарат для лечения лимфаденита, вызванного вакциной БЦЖ, рекомендован только в Нидерландах.

Члены Комитета сделали вывод о том, что сам факт выявления низкого уровня резистентности к изониазиду штаммов БЦЖ у 5 пациентов с

симптомами лимфаденита не является основанием для пересмотра стандартного подхода к ведению данных больных [149, 155].

Заседание 2007 г. было посвящено мониторингу безопасности вакцин, в том числе и вакцины БЦЖ. В настоящее время во всем мире используются несколько вакцинных штаммов бациллы Кальметта-Герена (БЦЖ). Эти вакцины имеют различные генетические, физические и химические свойства. Данные, изученные ГККБВ, указывают на различия в профилях реактогенности и иммуногенности при введении вакцины детям грудного и более старшего возраста. При этом имеющиеся данные не достаточны для выработки рекомендаций по поводу преимуществ какого-либо одного штамма над другими.

Комитет также рассмотрел данные исследования, проведенного Институтом Пастера в Париже, целью которого была оценка чувствительности различных штаммов БЦЖ к антибиотикам. Все исследованные штаммы (российский БЦЖ-I (SI, Индия, и BB-NCIPD, Болгария), токийский 172-1, датский 1331, Glaxo ST 1077, Connaught and Moreau RDJ) имели чувствительность к изониазиду, рифампицину, этамбутолу и стрептомицину. Все штаммы были устойчивы к пипразинамиду и D-циклосерину, что соответствует результатам других исследований. Кроме того, эти результаты подтверждают обоснованность современной практики, когда применение пипразинамида или D-циклосерина при диссеминированной БЦЖ-инфекции не рекомендовано.

Членам ГККБВ на рассмотрение был представлен краткий обзор результатов разработки модели, позволяющей сопоставлять пользу и риск, связанные с отсрочкой вакцинации БЦЖ у ВИЧ-инфицированных грудных детей. Было отмечено, что необходимо с особой тщательностью продумать, каким образом полученные результаты исследований могут найти свое отражение в политике осуществления вакцинопрофилактики. Очень важно, чтобы любые рекомендации, в основу которых лягут результаты этой работы,

могли быть реализованы в контексте программ плановой иммунопрофилактики населения. Было также подчеркнуто, что эта модель должна учитывать региональные различия в эпидемиологии, системах управления и политических решениях, принятых по вопросам ВИЧ-инфекции и туберкулеза [266].

ГККБВ рекомендовал проводить консультации с Рабочей группой ВОЗ по БЦЖ-вакцинам, а также с подкомитетом по вакцинам Партнерства "Остановить туберкулез" для более широкого обсуждения клинических аспектов, связанных с применением различных БЦЖ-вакцин, поднимая в ходе дискуссий и такие вопросы, как, например, контроль качества вакцин и генетические различия различных штаммов БЦЖ.

Комитет подчеркнул, что наиболее серьезным вопросом безопасности, который может найти отражение в политике вакцинации, является потенциальная возможность развития диссеминированной БЦЖ-инфекции у детей с нарушенным иммунитетом при введении вакцин, изготовленных из определенных вакцинных штаммов, а не реактогенность вакцины при применении в обычной целевой популяции [150, 155, 162, 216].

На восьмом заседании Глобальный консультативный комитет по безопасности вакцин 11–12 июня 2003 г. рассмотрел вопросы, касающиеся безопасности иммунизации иммунокомпрометированных пациентов, с обращением особого внимания на иммунизацию вакциной БЦЖ: побочные реакции, связанные с интраназальным введением вакцин и действия, предпринятые к настоящему времени ВОЗ с целью прогнозирования и предупреждения этих рисков; безопасность вакцин, содержащих мертиолят, и продолжающиеся усилия ВОЗ в осуществлении мониторинга этой ситуации; обмен информацией между производителями вакцин, контролирующими органами и населением по вопросам безопасности вакцин; а также современные данные о возможном побочном влиянии плановой иммунизации детей на их выживание. Что касается выживания детей после иммунизации, ГККБВ пришел к заключению, что нет никакой дополнительной информации,

которая подтверждала бы гипотетический повышенный риск смертности среди детей после иммунизации, и подтвердил ранее сделанный вывод об отсутствии доказательных данных в пользу наличия такой связи [156].

На этом заседании был рассмотрен вопрос о безопасности иммунизации вакциной БЦЖ людей с иммунологической недостаточностью. ГККБВ отметил наличие повторных сообщений о развитии местных или диссеминированных поражений, обусловленных вакцинным штаммом БЦЖ через несколько лет после иммунизации ВИЧ-инфицированных пациентов вакциной БЦЖ. Необходим более тщательный мониторинг таких побочных реакций на территориях с высокой превалентностью ВИЧ-инфекции, с обращением особого внимания на дифференциальную диагностику БЦЖ-инфекции и туберкулеза. В настоящее время не рекомендуется вносить какие-либо изменения в политику иммунизации, хотя необходимо постоянно оценивать соотношение между риском и выгодами от иммунизации, а надзор за ВИЧ-инфицированными пациентами, получившими вакцину БЦЖ, должен продолжаться не менее 5–7 лет. При разработке новых аттенуированных вакцин против туберкулеза следует особое внимание уделить вопросам специфической безопасности их применения у иммунокомпрометированных людей.

На основании новейшей информации ГККБВ сообщил ВОЗ об отсутствии научного обоснования для изменения существующих в настоящее время рекомендаций ВОЗ об использовании вакцин, содержащих мертиолят, в том числе и о введении первой дозы вакцины против гепатита В новорожденным детям, а также иммунизацию по показаниям новорожденных детей с очень низкой массой тела. Многие ученые России утверждают, что вакцина против гепатита В, проведенная детям на 1 сутки после рождения, перед вакцинацией БЦЖ, оказывает свое негативное влияние на течение вакцинного процесса и развитие осложнений после иммунизации [47, 133].

Мнение о том, что совместная прививка против гепатита В и туберкулеза увеличивает число осложнений на вакцину БЦЖ высказывается давно, но оно была опровергнуто как в России, так и за рубежом. Побочные эффекты при применении вакцины редки. К важнейшим проблемам относят взаимосвязь вакцинации с развитием у привитых желтухи новорожденных. Увеличение числа случаев такой желтухи среди новорожденных послужило поводом заподозрить вакцинацию против гепатита в качестве одного из факторов. Проведенный анализ установил отсутствие взаимосвязи вакцинации против гепатита В с возрастанием числа регистрируемых случаев желтухи у новорожденных [17, 19].

1.5. Осложнения вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, клинические проявления и диагностика

Главные компоненты Всемирной программы борьбы с туберкулезом выявление больных и иммунизация против туберкулеза [180, 242, 283, 307]. В последние годы широко обсуждается проблема отрицательного действия вакцины из-за возможного возникновения поствакцинальных осложнений [41, 58, 71, 72, 79, 111, 121, 146, 158, 234]. У младенцев и детей с достаточным иммунным ответом после введения вакцины БЦЖ часто встречаются нежелательные явления легкой степени тяжести, в частности, локализованные реакции со стороны кожи. Почти у всех вакцинированных детей в течение 2–4 недель после иммунизации наблюдается формирование синевато-красной пустулы, что сопровождается болевыми ощущениями, отеком и эритемой тканей [305, 314], а приблизительно у 70% вакцинированных – ульцерацией с истечением содержимого пустулы [57, 256, 238]. Формирование абсцесса и регионарный лимфаденит возникают у 1–2% вакцинированных [41, 42, 82, 247, 256]. Серьезные нежелательные явления развиваются очень редко. На текущий момент отсутствуют рекомендации о предпочтительном использовании определенных штаммов вакцины, имеются данные о высокой частоте нежелательных реакций на фоне применения штаммов Pasteur и Danish [238, 250, 251, 276].

Среди новорожденных и детей, инфицированных ВИЧ или страдающих другими заболеваниями со снижением иммунореактивности, абсолютный риск

возникновения тяжелых нежелательных явлений на фоне иммунизации вакциной БЦЖ в сотни раз превышает аналогичные показатели у детей без патологических изменений со стороны иммунной системы. Показатели частоты развития диссеминированной инфекции, вызванной штаммом БЦЖ, среди ВИЧ-инфицированных младенцев достигает 1% [132, 184, 191, 242, 264, 272] при показателе общей смертности, равном 75-86 % [143, 184, 249, 301].

Кроме того, частота воспалительного синдрома восстановления иммунитета среди ВИЧ-инфицированных детей, являющихся реципиентами вакцины БЦЖ, достигает 15% [184, 185, 249, 266, 301].

Исследование, проведенное в шести странах Европы, выявило широкие различия в риске возникновения осложнений после введения вакцины в разных странах - от очень низкого (0,001%) в Румынии и Германии, до очень высокого (0,62–1,72%) в Венгрии и Югославии. В нашей стране частота регистрируемых осложнений намного ниже, чем в других Европейских странах и составляет 0,03% [8, 62], что связано, с одной стороны, с качеством вакцинопрофилактики, а с другой – с недостаточной системой мониторинга осложнений БЦЖ. Ряд отечественных и зарубежных авторов отмечают рост числа осложнений вакцинации БЦЖ по мере улучшения системы национального учета [14, 15, 69, 253, 275, 309, 138, 253].

О реактогенности вакцин БЦЖ/БЦЖ-М принято судить по числу гнойных лимфаденитов, регистрируемых после ее применения. Отечественные требования к российскому субштамму БЦЖ регламентируют частоту любых лимфаденитов (не только гнойных) менее 0,06%. Фактически этот показатель еще ниже – 0,03 – 0,04% [7, 50].

Противотуберкулезная вакцина – препарат из живых аттенуированных бактерий БЦЖ, поэтому полностью избежать поствакцинальных осложнений не удастся. Осложнения при вакцинации БЦЖ известны давно и по существу сопутствуют ей с начала ее массового применения. Так, до 1962 г. применялась

пероральная вакцина БЦЖ, в качестве осложнений описывались шейные лимфадениты, причем эти осложнения носили распространенный характер и встречались в довоенные годы у значительного числа детей в различных городах СССР. Позже в качестве осложнений пероральной вакцины БЦЖ были описаны грануляционные отиты. Переход на введение вакцины подкожно, а затем внутривенно изменил структуру поствакцинальных осложнений.

Осложнения диагностируются у детей в различные сроки от момента введения туберкулезной вакцины. В первые шесть месяцев осложнения после прививки диагностируются в 70 % случаях [25, 62, 71, 276].

В условиях тяжелой эпидемической ситуации по туберкулезу дети с осложнениями после иммунизации туберкулезной вакциной вызывают особую тревогу. Поэтому при проведении комплекса организационных действий по своевременному выявлению заболевания, последующему лечению и диспансерному наблюдению за детьми с данной патологией важно соблюдать этапность врачебных мероприятий, как со стороны педиатров, так и фтизиатров.

Согласно приказу МЗ РФ от 22 ноября 1995 г. N324 и указания МЗ РФ от 6 июня 1994г. N13–01/13–20 при Российском НИИ Фтизиопульмонологии создан Республиканский центр мониторинга осложнений противотуберкулезной вакцинации. Все случаи осложнений после прививки вакциной БЦЖ у детей и подростков Российской Федерации регистрируются и анализируются в данном центре. Так, по данным Центра в 1995 г. в России зарегистрировано 442 случая осложнений после прививки против туберкулеза, в 1996 г. – 496. Из них 369 детей привито в 1995 г. Из 369 осложнений после вакцинации и ревакцинации БЦЖ на различных территориях России зарегистрировано 54,5% лимфаденитов, 27,9% холодных абсцессов, 7,3% инфильтратов, 8,1% язв, 1,9% келоидных рубцов, 0,3% оститов. В структуре осложнений, развившихся после вакцинации в поликлинике и после ревакцинации, чаще отмечены холодные абсцессы (50,8% и 33,0%, соответственно), а после вакцинации в родильном доме – лимфадениты (71,4%).

Наиболее часто осложнения встречались у детей раннего возраста.

Показатель частоты поствакцинальных осложнений составил 21,1 на 100 тыс. привитых (0,021%) в 1995 г. Большую группу составили дети с осложнениями после вакцинации – 30,7 (0,031%), а после ревакцинации – 10,9 (0,011%). Показатели частоты осложнений по структуре среди всех привитых выглядели следующим образом: лимфадениты – 11,5 (0,01%), холодные абсцессы – 5,9 (0,06%), язвы – 1,7 (0,002%), инфильтраты – 1,5 (0,002%), келоидные рубцы – 0,4 (0,0004%), оститы – 0,06 (0,00006%) [24, 37].

По данным Республиканского Центра мониторинга осложнений противотуберкулезной вакцинации частота осложнений после введения вакцин БЦЖ/БЦЖ-М в России в 2010 году (по сведениям из 56 регионов) составила 20,3 на 100 тыс. привитых (после первичной вакцинации – 28,1 (0,028%), после 1-й ревакцинации – 6,1 (0,006%), 2-й ревакцинации – 4,4 (0,004%). При этом все осложнения носили в основном местный характер. Структура частоты осложнений после противотуберкулезной вакцинации из расчета на 100 тыс. привитых выглядела следующим образом: лимфадениты – 16,7 (0,017%), холодные абсцессы – 7,3 (0,007%), язвы – 0,3 (0,003%), инфильтраты – 0,2 (0,0002%), келоидные рубцы – 0,1 (0,0001%), оститы – 3,2 (0,003%), генерализованная БЦЖ-инфекция – 0,2 (0,0002%) [68].

Анализ показателей частоты осложнений после вакцинации и ревакцинации БЦЖ как в целом по России, так и в регионах свидетельствует о важности оценки состояния вакцинопрофилактики для обоснования мероприятий по снижению поствакцинальной патологии. Изучение этих показателей на всех территориях выявило резкое их различие между территориями, как среди вакцинированных и ревакцинированных, так и по видам осложнений. Это объясняется, прежде всего уровнем организации противотуберкулезной службы по вакцинопрофилактике на каждой территории (подготовка кадров, проводящих прививку против туберкулеза, контроль за ее проведением). Кроме того, число осложнений растет по мере улучшения их регистрации.

Согласно литературным данным, возникновение лимфаденитов зависит от

качества вакцины, ее дозы, возраста вакцинируемого и техники внутрикожного введения вакцины [25, 65, 72, 133, 147]. Холодные абсцессы, как правило, являются результатом нарушения техники введения вакцины, когда препарат попадает под кожу; однако, нельзя полностью отрицать и влияние качества вакцины на возникновение этого осложнения. В случае несвоевременного обнаружения холодного абсцесса, он самопроизвольно вскрывается и на его месте образуется язва, поэтому это осложнение обусловлено теми же причинами, что и предыдущее. Инфильтраты формируются при бурно протекающей местной прививочной реакции. Келоидные рубцы являются следствием реактивности организма привитого, в их возникновении большую роль также играют нарушение техники введения и выбор места введения вакцины. В появлении осложнений в виде остита имеет значение состояние организма ребенка, соблюдение техники проведения вакцинации, штамм БЦЖ и технология приготовления вакцины [21, 39, 55, 69, 158, 247, 292].

Частота местных осложнений зависит от возраста реципиента и дозы вакцины. У новорожденных, введение БЦЖ как инъекции внутрикожной в любом возрасте не так просто; самая распространенная ошибка заключается в инъекции вакцины слишком глубоко. Глубокая инъекция может привести к инъекционным абсцессам (2% случаев), более серьезные осложнения, такие, как остеомиелит (0,04%), лимфаденопатия (1%) в большинстве встречаются у детей в возрасте до одного года. Иммуная дисфункции напрямую связана с диссеминированной БЦЖ-инфекцией, в порядке 1/1мил вакцинированных [26, 46, 55, 247, 264]. Активное выявление этого вида осложнений способствует увеличению его частоты среди других регистрируемых осложнений. Диссеминированная БЦЖ-инфекция, как осложнение на вакцинацию, связана с иммунодефицитом прививаемого и является чрезвычайно редким осложнением [26, 43, 45, 46, 55, 89, 276].

Таким образом, общепризнано, что причинами возникновения поствакцинальных осложнений являются: биологические свойства штамма БЦЖ, количество жизнеспособных единиц в прививочной дозе, нарушения техники

введения вакцины, неправильный отбор детей на вакцинацию, возраст ребенка, измененная реактивность детей, сопутствующая патология [24, 37, 90, 102, 158, 247].

В России анализ всех причин осложнений после прививки против туберкулеза у детей позволил получить более полную и новую информацию. Так, осложнения чаще встречались при использовании вакцин БЦЖ, риск возникновения осложнений снижался в 2 раза при применении вакцины БЦЖ-М. Факторами риска в возникновении осложнений после прививки против туберкулеза являлись: сопутствующая патология у ребенка (42,3%) и нарушение техники внутрикожного введения вакцины (37,8%). У детей с осложнениями, развившимися после вакцинации в поликлинике, в 77,3% случаях отмечена сопутствующая патология до прививки и в момент развития местной прививочной реакции, а у детей с осложнениями, развившимися после ревакцинации, в 67,1% случаев выявлено нарушение техники внутрикожного введения вакцины [60, 65, 72, 79, 87, 98].

Детей с сопутствующей патологией до прививки и в момент развития местной прививочной реакции относят к группе риска развития поствакцинальных осложнений, в связи с этим их необходимо вакцинировать препаратом для щадящей иммунизации – вакциной БЦЖ-М [68].

С 2008 г. для вакцинации всех новорожденных в территориях с заболеваемостью туберкулезом 80 на 100 тыс. используют вакцину БЦЖ-М (приказ №673, от 30.10.07).

В России анализ основных клинических признаков и характера течения выявленных осложнений у детей показал, что в основном, все они развивались в виде воспалительных изменений на месте прививочной реакции или в регионарных лимфатических узлах. Осложнения в виде келоидных рубцов возникли в результате патологического заживления местной прививочной реакции. Тяжелые осложнения, вызванные БЦЖ, крайне редки и риск их гораздо

ниже [9, 50, 59, 61].

По данным ряда авторов осложнения воспалительного характера проявляются, как правило, в период развития местной прививочной реакции. Значительно реже они возникают в более отдаленные сроки – через 1–2 г., крайне редко – через 3–4 г. после вакцинации [37, 50, 79, 291].

Из осложнений воспалительного характера чаще поражаются лимфатические узлы аксиллярной (подмышечной) области, выявляемые в основном у детей раннего возраста. Подмышечные лимфадениты – наиболее тяжелый вид осложнений. Появление их различно по времени, чаще – в период развития местной прививочной реакции, т.е. от одного до четырех мес с момента введения вакцины. Может быть и более позднее увеличение, и нагноение лимфатических узлов [35, 40, 65, 72, 82, 100, 103, 173, 174, 211].

По данным многолетних исследований, проведенных в разных странах мира (Швеции, Чехии, Финляндии, Чили, Японии, Бразилии), частота костных осложнений вакцинации БЦЖ колеблется в значительных границах – от 3,2 до 36,9 на 100 тыс. вакцинированных. Сводная статистика свидетельствует о том, что частота БЦЖ–оститов тем выше, чем более совершенны в них системы национального учета осложнений вакцинации, уровень профилактической работы, а также свойства применяемой вакцины [21, 22, 69, 207, 217, 218, 262, 275, 315].

Так по данным литературы, в 1971 г. в Швеции из 27 больных БЦЖ–оститами только у 4 (14,8%) диагноз был подтвержден бактериологически. Всего в медицинской литературе на этот период авторы обнаружили 13 случаев бактериологических верификаций костных осложнений. По данным Санкт-Петербурга частота бактериологического подтверждения диагноза БЦЖ – остита с учетом результатов методов посева и ПЦР составляет 30% [55, 69,].

Встречаются БЦЖ–оститы с поражением костей стопы. При расследовании этих случаев отмечены грубые нарушения инструкции по применению

препарата, а именно проведение других манипуляций в день вакцинации (в частности, забор крови на фенилкетонурию) [39, 44, 80].

Генерализованная БЦЖ-инфекция – самое тяжелое осложнение вакцинации БЦЖ, возникающее у новорожденных с первичным иммунодефицитным состоянием (чаще всего встречаются дети с хронической гранулематозной болезнью (CGD), тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (SCID), гипер IgM синдромом (HIGM), гипер IgE синдромом (HIES или Job's syndrome) и эктодермальной дисплазией с иммунодефицитом (X-EDA-ID). Частота генерализованной БЦЖ-инфекции среди новорожденных по данным авторов составляет 0,06-1,56 на 1 млн. привитых [13, 26, 30, 45, 46, 147, 222]. Это редкие поствакцинальные осложнения, которые связаны с диссеминацией и генерализацией БЦЖ-инфекции и сопровождаются поражением различных групп лимфатических узлов, кожи, костно-суставной системы и протекают по типу тяжелого общего заболевания с полиморфной клинической симптоматикой, обусловленной туберкулезным поражением различных органов и систем [26, 43, 45, 46, 193, 243]. Больной с генерализованной БЦЖ-инфекцией отличается крайне тяжелым состоянием, склонным к прогрессированию процесса с высоким процентом летального исхода. На вскрытии обнаруживают милиарные бугорки и очаги казеозного некроза, из которых удастся выделить микобактерии вакцинного штамма БЦЖ, а также гнойные очаги в печени и других органах. Доказано, что подобные осложнения встречаются у детей с иммунодефицитными состояниями [26, 28, 30, 45, 46]. Так, по данным Н.Н. Вундцеттель, Л.В. Пичугиной при иммунологическом обследовании 9 детей с генерализованной БЦЖ-инфекцией выявлены следующие нарушения: хроническая гранулематозная болезнь была выявлена у 7 детей, гипер-IgM синдром – у 1 ребенка и тяжелая комбинированная иммунная недостаточность – у 1 ребенка [24, 25, 43].

Детям с генерализованным поражением органов БЦЖ-этиологии необходимо проводить иммунологическое обследование для уточнения

характера иммунодефицита (хроническая гранулематозная болезнь и др.) с последующим наблюдением у иммунолога. Противотуберкулезную терапию проводят 4 и более препаратами в комплексе с заместительной терапией иммунологическими препаратами, назначенными иммунологом в соответствии с выявленной патологией [26, 27, 40, 148, 248, 258].

При генерализованном поражении БЦЖ с множественными костными очагами, необходимо постоянное наблюдение фтизиохирурга. Оперативное лечение показано в максимально ранние сроки, так как у детей до 3 лет быстро нарастают деструктивные изменения в костной ткани [21, 22, 27, 51, 55, 104, 254, 275]. По данным ряда авторов учет и регистрация генерализованных осложнений вакцинации БЦЖ должны проводиться индивидуально по каждому случаю с привлечением иммунологов [41, 44, 46, 74, 124, 135, 218].

По данным А.А.Шурыгина в структуре осложнений преобладают регионарные лимфадениты (57,4%), холодный абсцесс (14,8%) и оститы (7,7%). Регионарные лимфадениты регистрировались через 1–3 мес после вакцинации. Холодный абсцесс имел место у детей через 1–2 мес после вакцинации. Оститы различной локализации наблюдались через 12–32 мес только после вакцинации. Таким образом, в подавляющем большинстве случаев осложнения выявлены после вакцинации, проведенной в акушерском стационаре [107, 132, 133].

Диагностика БЦЖ-осложнений до настоящего времени остается сложной, прежде всего, из-за особенностей течения болезни и трудности лабораторного подтверждения возбудителя, идентификация которых требует исследований, доступных не всем лабораториям и не всегда дающих положительный ответ. [67, 91, 97, 104, 106, 122, 286].

Быстрый и весьма простой метод видовой идентификации был разработан А. Telenti и соавт. С помощью ПЦР амплифицируют фрагмент гена, кодирующего белок теплового шока 65 кД, общий для большинства микобактериальных видов, размером 439 н.п. Затем этот фрагмент подвергают

обработке с помощью двух рестрикционных фрагментов – Bste II и Hae III. При электрофорезе в геле 4% агарозы наблюдается характерный набор полос, исходя из результатов рестрикции двумя фрагментами. Получают фрагменты ДНК микобактерий размерами (нуклеотидных пар). С помощью ПЦР может быть проведена видовая идентификация, в том числе идентификация *M.bovis* и даже *M.bovis* BCG. Для этого анализируется наличие или отсутствие некоторых генов в геномных областях RD1, RD9 и RD10. RD1 отсутствует в *M.bovis* (BCG), но присутствует в вирулентных штаммах *M.bovis*. Применение ПЦР с использованием 3-праймерной системы, позволяющей определить отсутствующий в *M.bovis* BCG участок ДНК, дает возможность дифференцировать культуры *M.bovis* BCG от *M.tuberculosis* и *M.bovis*. При этом, амплифика, лизированный в тритоне X-100 культуры *M.bovis* BCG демонстрирует в стандартном агарозном гелеэлектрофорезе фрагмент ДНК около 200 н.п., тогда как другие виды микобактерий туберкулезного комплекса – фрагмент около 150 н.п. [149, 167, 182, 213, 221, 223, 240, 245, 286, 309].

Интересна методика определения ДНК–микробиочипов. В этой системе проводится аналогичная ПЦР–амплификация вариабельной области 16SrРНК, с образованием ампликонов, меченных флюоресцеином, и последующей гибридизацией с ДНК-зондами (олигонуклеотидами) при высокой плотности их фиксации в микроучастках. Анализ регистрируется сканированием флюоресцирующих участков. Была продемонстрирована идентификация 54 видов микобактерий, в т.ч. и *M.bovis* BCG. Однако, даже при таких новейших методиках выделить возбудитель по прежнему задача не из легких [48, 67].

Заключение

Таким образом, в литературе достаточно указаний на важность и необходимость проведения специфической профилактики туберкулеза. Вопросы безопасности иммунизации являются актуальными в настоящее время и требуют изучения. Анализ показателей частоты осложнений после вакцинации и ревакцинации БЦЖ как в целом по России, так и в регионах свидетельствует о

важности оценки состояния вакцинопрофилактики для обоснования мероприятий по снижению поствакцинальной патологии.

Отсутствие единого мнения по данной проблеме, единых подходов к диагностике, выявлению, лечению и контролю за осложнениями иммунизации приводит к тому, что в современной отечественной литературе нет четких статистических данных о частоте поствакцинальных осложнений в России, отражающих реальную ситуацию в полной мере за последние 15 лет.

Диагностика БЦЖ-осложнений до настоящего времени остается сложной, прежде всего, из-за особенностей течения болезни и трудности лабораторного подтверждения возбудителя, идентификация которых требует исследований, доступных не всем лабораториям и не всегда дающих положительный ответ.

В сложившейся ситуации комплексное изучение эпидемиологических, клинических, диагностических особенностей осложнений иммунизации вакцинами БЦЖ/БЦЖ-М у детей является актуальной проблемой фтизиопедиатрии, которая позволит в целом снизить риск осложнений/

ГЛАВА 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе НИИ Фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Выбор базы исследования обусловлен наличием в составе НИИ фтизиопульмонологии Республиканского центра по осложнениям противотуберкулезной вакцины Минздрава России.

Объект исследования – группа заболеваний, развившихся как осложнение после иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М.

Предмет исследования – особенности выявления, диагностики, клинического течения и мониторинга осложнений после иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М.

Единица измерения – случай осложнения после иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М.

2.1. Источники сведений для проведения эпидемиологических исследований и изучения системы мониторинга туберкулёза

В ходе исследования были использованы сведения из форм Федерального, статистического наблюдения (ФСН):

– форма № 33 ФСН – «Сведения о больных туберкулёзом» (далее – ф. № 33) за 2000-2015 гг. как в целом по Российской Федерации (в период 2000–2015 гг. – 16 документов), так и по субъектам Российской Федерации в период 2000–2015 гг. (до 2001 г. – без Республики Чечня; до 2014 г. – без Республики Крым и г. Севастополя) – 1331 документ;

– форма № 5 ФСН – «Сведения о профилактических прививках» в период 2005–2015 гг. (до 2014 г. – без Республики Крым и г. Севастополя) – 917 документов;

– форма № 8 ФСН – «Сведения о заболеваниях активным туберкулёзом» (далее – ф. № 8) в период 2005–2015 гг. (до 2014 г. – без Республики Крым и г. Севастополя) – 917 документов.

Также в ходе исследования были изучены сведения из федерального регистра осложнений после иммунизации вакциной БЦЖ (далее – Регистр ОПИБ). Регистр ОПИБ создан на основе медицинской документации «Карта обследования вакцинированных и ревакцинированных БЦЖ и БЦЖ-М детей и подростков при осложненной реакции на месте прививки» (Приложение №1), утвержденной нормативными документами [94, 120]. Сведения из Регистра ОПИБ были зафиксированы по состоянию на 2015 г. На момент взятия регистра в разработку он содержал 3359 записей.

Источником информации о числе зарегистрированных случаев осложнений после иммунизации вакциной БЦЖ (ОПИБ) была ф. № 33 по субъектам Российской Федерации за 2000-2013 годы.

До 2005 г. была доступна информация о числе лиц, взятых и состоящих на учёте в VI-Г группе диспансерного наблюдения (приказ № 324) – ф. № 33, т. 2100, с. 14, гр. 4–5 для впервые взятых на диспансерный учёт и гр. 6–7 для состоящих на диспансерном учёте;

В 2005-2008 гг. доступна информация о лицах, взятых и состоящих на учёте в VA, VB и VB группам диспансерного наблюдения [94] – ф. № 33., т. 2100, с. 17–19, гр. 4 и 5 – для взятых на диспансерный учёт и гр. 6 и 7– для состоящих под диспансерным наблюдением.

После 2009 года доступна информация о лицах, впервые взятых на учёт в V группу диспансерного наблюдения, из них – в VA и VB группы диспансерного наблюдения. Информация о лицах, состоящих под диспансерным наблюдением в указанных группах, стала недоступна для мониторинга.

В ходе анализа динамических рядов по данным ф. № 33, были выявлены «вспышки» ОПИБ в нескольких субъектах Российской Федерации, что потребовало уточнения их наличия и генеза.

В Курганской области по данным ф. 33 отмечалась вспышка осложнений в 2001 и 2002 гг. (рис. 2.1).

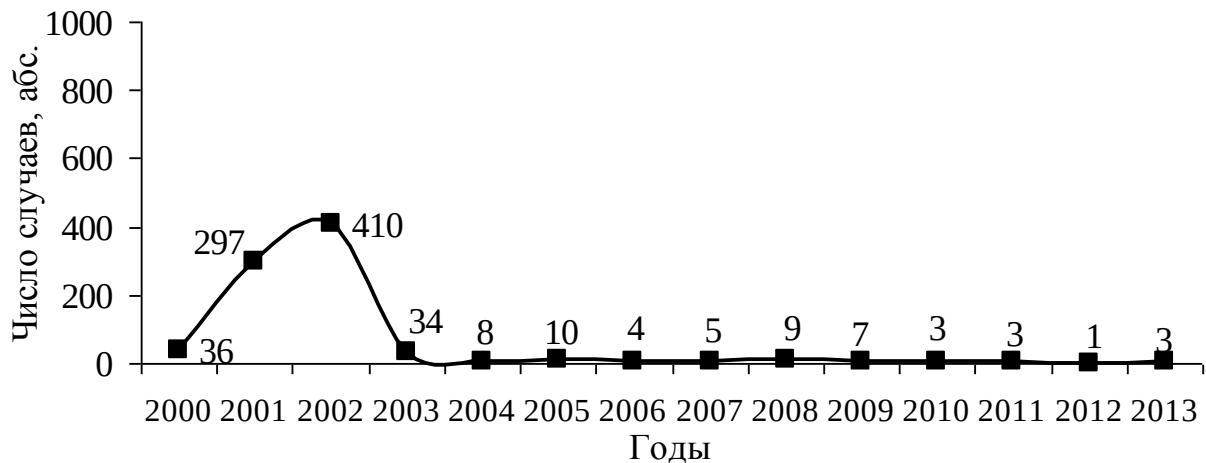


Рис. 2.1. Динамика числа детей, впервые взятых на диспансерный учёт по поводу ОПИБ в Курганской области в 2000–2013 гг.

В Регистр ОПИБ было за этот период внесено 4 случая. При уточнении ситуации выяснилось, что вспышка действительно имела место; в качестве причины вспышки указаны «индивидуальные особенности организма». В статистическом наблюдении данные сохранены.

В Астраханской области по данным ф. 33 отмечалась «вспышка» зарегистрированных осложнений вакцинации БЦЖ в 2006 и 2007 годах (рис. 2.2).

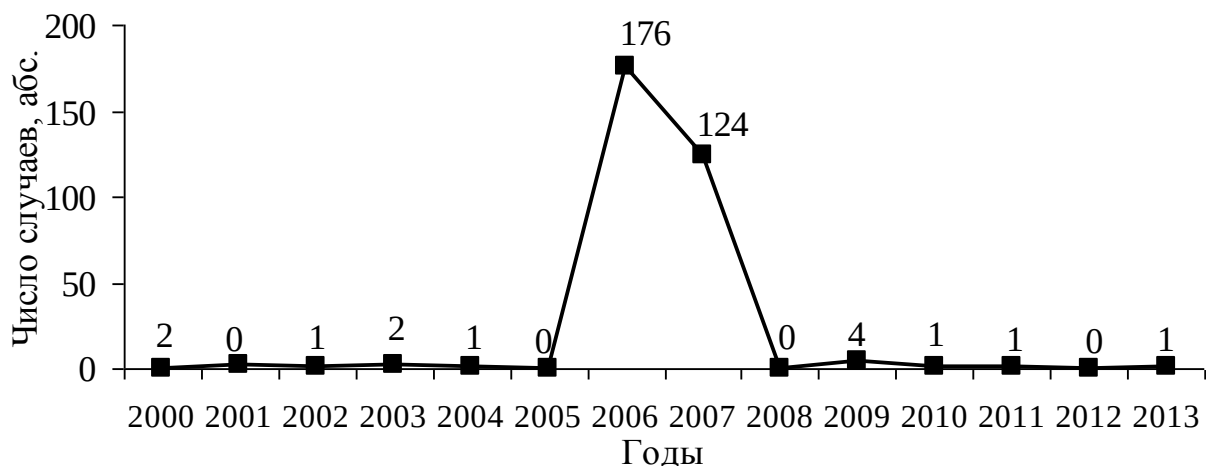


Рис. 2.2. Динамика числа детей, впервые взятых на диспансерный учёт по поводу ОПИБ в Астраханской области в 2000–2013 гг., по данным ф. № 33.

В Регистр ОПИБ в этот период был внесен один случай. При уточнении ситуации выяснилось, что имела место статистическая ошибка при составлении ф. № 33, сделанная два года подряд одним и тем же районным фтизиатром. В

указанный период подтвердилось наличие единственного осложнения (ребенок 15–17 лет, взятый на учёт в VB ГДН). Динамический ряд по Астраханской области был скорректирован в соответствии с фактически имевшей место ситуацией.

В Новосибирской области по данным ф. № 33 отмечалась «вспышка» зарегистрированных ОПИБ в 2005 г., обусловленная тем, что в VB ГДН было взято 269 детей 0–14 лет и 26 детей в возрасте 15–17 лет (рис. 2.3).

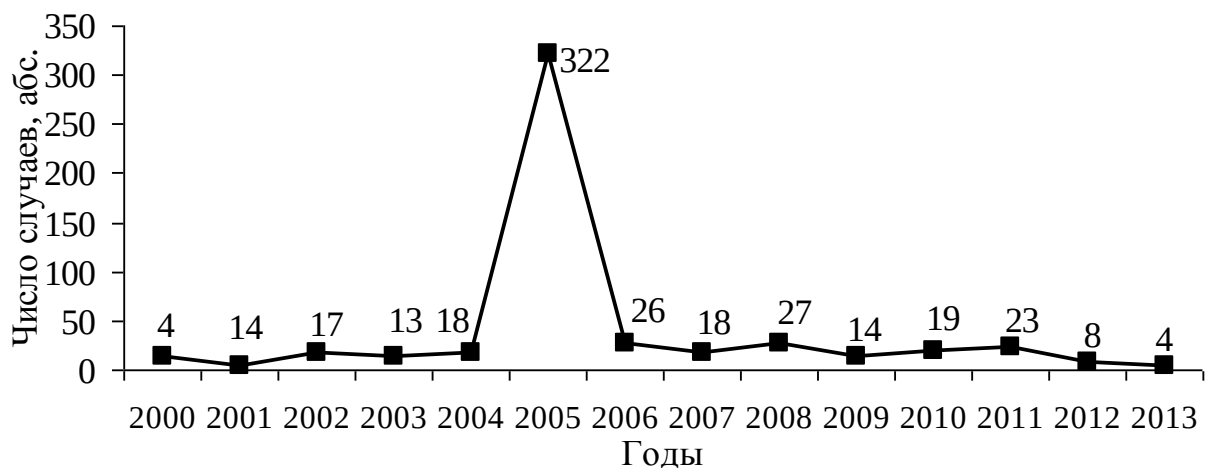


Рис. 2.3. Динамика числа детей, впервые взятых на диспансерный учёт по поводу ОПИБ в Новосибирской области в 2000-2013 гг., по данным ф. № 33.

В Регистр ОПИБ в это период было внесено 15 случаев. При проверке сведений информация о наличии большого количества детей, взятых на диспансерный учёт в VB ГДН, не подтвердилась. Всего в V ГДН было взято 33 ребенка, из них 6 – в VB ГДН.

В Ленинградской области по данным ф. 33 в 2010 г. отмечалась «вспышка» зарегистрированных ОПИБ (рис. 2.4)

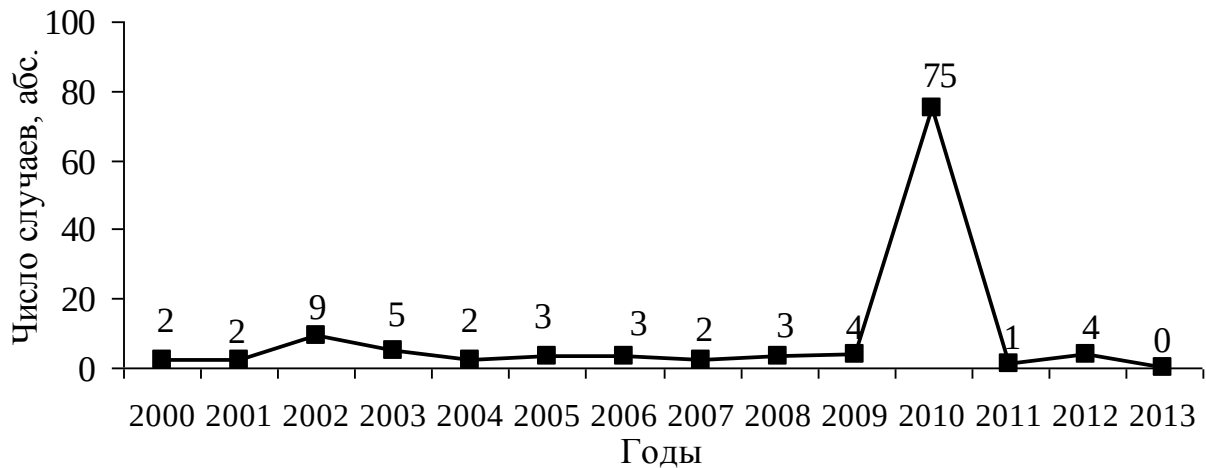


Рис. 2.4. Динамика числа детей, впервые взятых на диспансерный учёт по поводу ОПИБ в Ленинградской области в 2000-2013 гг., по данным ф. № 33.

В Регистре ОПИБ сведения о зарегистрированных случаях ОПИБ в этот период отсутствуют. При уточнении информации выяснилось, что имела место статистическая ошибка, причину которой в настоящее время уточнить не представляется возможным. Также невозможно уточнить и истинное число случаев ОПИБ по Ленинградской области в 2010 году. Динамический ряд по Ленинградской области был скорректирован: в 2010 г. проставлено усреднённое значение числа вакцинации БЦЖ за период 2000–2009 и 2011 – 2013 гг. – 3.

В Псковской области по данным ф. № 33 в 2002 г. отмечалась «вспышка» зарегистрированных ОПИБ среди детей в возрасте 15–17 лет (рис. 2.5).

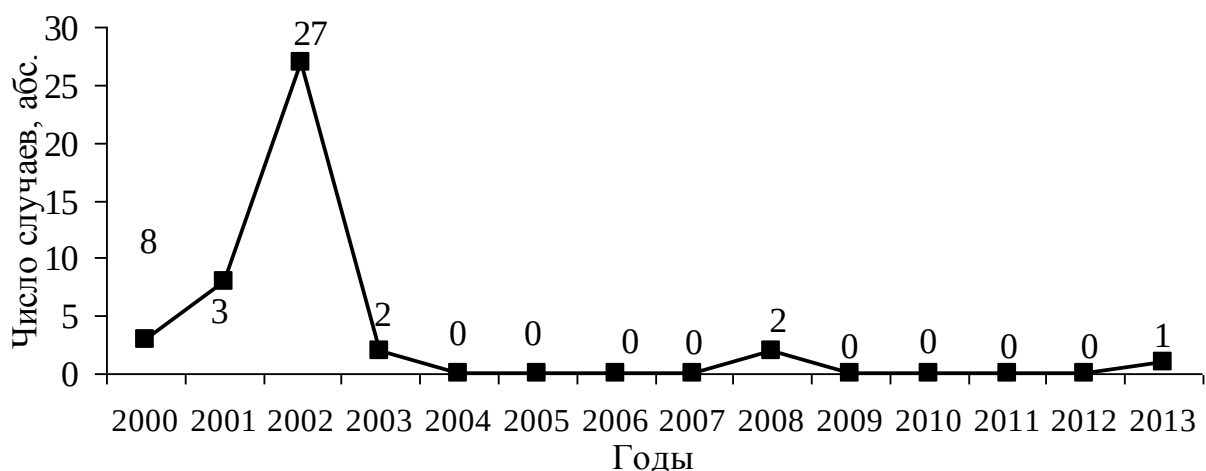


Рис. 2.5. Динамика числа детей, впервые взятых на диспансерный учёт по поводу ОПИБ в Псковской области в 2000–2013 гг., по данным ф. № 33.

В Регистре ОПИБ сведения о зарегистрированных случаях ОПИБ по Псковской области в этот период отсутствуют. Уточнено истинное количество случаев осложнённого течения вакцинации БЦЖ; в том числе за остальные годы.

В Республике Башкортостан по данным ф. № 33 в 2000 г. отмечалась «вспышка» зарегистрированных ОПИБ среди детей в возрасте 0–14 лет (рис. 2.6).



Рис. 2.6. Динамика числа детей, впервые взятых на диспансерный учёт по поводу ОПИБ в Псковской области по данным ф. № 33 в 2000-2013 гг.

В Регистре ОПИБ сведения о зарегистрированных случаях ОПИБ в этот период отсутствуют. Уточнено истинное количество случаев осложнённого течения вакцинации БЦЖ в 2000 г. (7 случаев).

В конечном итоге данные ф. № 33 были скорректированы с учётом выявленных статистических ошибок, что позволило провести дальнейшие эпидемиологические расчёты.

При изучении существующей системы мониторинга ОПИБ определяли ряд параметров.

Наполнение Регистра ОПИБ изучали путём сопоставления сведений из Регистра ОПИБ с числом зарегистрированных ОПИБ по данным ф. № 33. Для этого из Регистра ОПИБ делали выборку случаев ОПИБ по году выявления ОПИБ, субъекту Российской Федерации, в котором были выявлены ОПИБ и возрасту ребёнка с разбивкой на возрастные группы: 0–14 лет и 15–17 лет.

Указанные сведения сопоставлялись с числом ОПИБ, взятых на диспансерный учёт (по данным ф. № 33).

Время от выявления ОПИБ до даты заполнения формы: «Карта регистрации больного после иммунизации туберкулёзной вакциной» рассчитывали как число дней между соответствующими полями Регистра ОПИБ с использованием функции MS Excel «ДНЕЙ360 (дата выявления; дата заполнения)». В 38 случаях дата заполнения была раньше даты выявления ОПИБ. Эти наблюдения были исключены из анализа. Также было исключено из анализа случаи, в которых дата заполнения Карты была позже даты внесения информации в Регистр ОПИБ. В случае отсутствия одной из дат анализ также не проводился. Всего из 3359 записей регистра для анализа было пригодно 2742 записей (81,6%; 95%ДИ 80,3-82,9).

Время от заполнения формы «Карта регистрации больного после иммунизации туберкулёзной вакциной» до внесения информации в Регистр ОПИБ рассчитывали как число дней между датой заполнения Карты до системной даты на момент внесения информации в Регистр ОПИБ. Из анализа были исключены случаи, при которых дата заполнения Карты была позже, чем дата внесения информации в Регистр ОПИБ. В случае отсутствия одной из дат анализ также не проводился. Всего из 3359 записей Регистра ОПИБ для анализа было пригодно 2814 записей (83,8%; 95%ДИ: 82,5-85,0).

Время от выявления ОПИБ до даты внесения информации в Регистр ОПИБ рассчитывали как число дней между датой выявления ОПИБ до внесения информации в Регистр ОПИБ. Случаи некорректного определения одной из дат также исключались из анализа. В случае отсутствия одной из дат анализ также не проводился. Всего из 3359 записей Регистра ОПИБ для анализа было пригодно 3148 записей (93,7%; 95%ДИ: 92,9-94,5).

С целью определения возможности использования Регистра ОПИБ для проведения прикладных научных исследований рассчитывали минимальный размер выборки для 13 основных получаемых из Регистра ОПИБ параметров, используя формулу (2.1):

$$PB(H) = \frac{Z^2 \times p \times (1-p)}{c^2} \quad (2.1), \text{ где:}$$

PВ (H) – размер выборки, не скорректированный в зависимости от величины генеральной совокупности;

Z – Z-фактор. Поскольку использовался 95%ДИ, его значение принимали за 1,96;

p – доля события (рассчитывалась исходя из регистра осложнений как доля события в структуре корректно определённых значений; например – доля детей, вакцинированных в поликлинике среди всех детей, для которых имеется информация о месте проведения вакцинации.

c – погрешность

Для корректировки размера выборки в зависимости от размера генеральной совокупности использовали формулу (2.2):

$$PB = \frac{PB(H)}{1 + \frac{PB(H)-1}{PGC}} \quad (2.2), \text{ где:}$$

PВ – размер выборки, не скорректированный в зависимости от величины генеральной совокупности;

PВ (H) – размер выборки, не скорректированный в зависимости от величины генеральной совокупности;

PGC – размер генеральной совокупности.

Средняя продолжительность диспансерного наблюдения в VA, VB и VB ГДН определялась по методике, опубликованной А.В. Гординой и соавт. [http://humanhealth.ru//index.php?option=com_content&task=view&id=516, 2016], однако, данная методика была нами адаптирована для контингентов детей с ОПИБ: поскольку сведения о числе детей с ОПИБ, снятых с диспансерного учёта (либо переведённых в другую группу диспансерного учёта) отсутствуют, данный параметр пришлось дополнительно рассчитывать. В результате предложенная указанными авторами формула, была преобразована в следующий вид (2.3):

$$СПДН = 12 \times \frac{\frac{ЧПГ + ЧВУ}{2}}{ЧПГ + ЧВУ - ЧНГ} \quad (2.3), \text{ где:}$$

СПДН – средняя продолжительность наблюдения детей, состоящих на диспансерном учёте по поводу ОПИБ (в мес);

ЧПГ – число детей, состоящих на диспансерном учёте по поводу ОПИБ на окончание предыдущего года;

ЧНГ – число детей, состоящих на диспансерном учёте по поводу ОПИБ на окончание отчётного года;

ЧВУ – число детей 0–14 лет, взятых на диспансерный учёт по поводу ОПИБ в текущем году.

В настоящее время применяется несколько способов расчёта частоты осложнённого течения вакцинации БЦЖ. Наиболее простой способ расчёта предусматривает расчёт отношения числа случаев зарегистрированных ОПИБ (по данным ф. № 33) к среднегодовой численности детей в возрасте 0-14 лет. Несмотря на свою простоту, способ не даёт представления о частоте ОПИБ, поскольку число детей, иммунизированных вакциной БЦЖ (и, следовательно, породивших изучаемое явление), более чем на порядок отличается от среднегодовой численности детей в возрасте 0–14 лет. Другой способ предусматривает расчёт числа ОПИБ, зарегистрированных в отчётном году на 100 тыс. детей, вакцинированных в отчётном году. Этот способ также обладает рядом недостатков, поскольку число вакцинированных детей может в разные годы различаться, а ОПИБ могут выявляться не в год после вакцинации, а через определённый промежуток времени, в том числе – через несколько лет после вакцинации.

В 2016 г. [131] предложен способ расчёта частоты ОПИБ на основании двухлетнего наблюдения за детьми иммунизированными вакциной БЦЖ. К недостаткам данного способа относится отсутствие на федеральном уровне достаточных сведений о том, в каком именно году был иммунизирован БЦЖ ребёнок, у которого развилось ОПИБ.

В связи с этим мы сочли необходимым разработку нового показателя, определяющего ожидаемую частоту регистрируемых ОПИБ. Вывод формулы для расчёта данного показателя является результатом исследования, проведенного в

главе 3. Указанный показатель сопоставлялся с частотой регистрируемых ОПИБ, рассчитанных для трёх субъектов Российской Федерации, подавших достаточно полные сведения в Регистр ОПИБ за длительный период времени. Показатель частоты регистрируемых ОПИБ рассчитывался как умноженное на 100 тыс. отношение числа детей, у которых были выявлены ОПИБ к числу детей, иммунизированных вакциной БЦЖ в том же году, в котором был выявлен ребенок с ОПИБ (по данным ф. № 5).

Показатель заболеваемости туберкулёзом детей в возрасте 0–4 года рассчитывали по формуле (2.4):

$$ПЗТ, 0-4 = 100000 \times \frac{\phi. \text{№} 8, \text{с.} 1 + 2, \text{зр.} 6}{СГЧН, 0-4} \quad (2.4), \text{ где:}$$

ПЗТ, 0-4 – показатель заболеваемости туберкулёзом детей в возрасте 0–4 года;

СГЧН, 0-4 – среднегодовая численность детей в возрасте 0–4 года.

Показатель заболеваемости туберкулёзом внелёгочной локализации – туберкулёзом периферических лимфатических узлов и туберкулёзом костей и суставов – рассчитывали по формуле (2.5):

$$ПЗ\_ТПЛУ\_КСТ, 0-4 = 100000 \times \frac{\phi. \text{№} 8, \text{с.} 19 + 20 + 24\_25, \text{зр.} 6}{СГЧН, 0-4} \quad (2.5), \text{ где:}$$

ПЗ_ТПЛУ_КСТ, 0-4 – показатель заболеваемости туберкулёзом внелёгочной локализации – туберкулёзом периферических лимфатических узлов и костно-суставным туберкулёзом детей в возрасте 0–4 года;

СГЧН, 0-4 – среднегодовая численность детей в возрасте 0–4 года.

Сроки развития различных форм ОПИБ по данным Регистра ОПИБ определяли как разницу между датой иммунизации ребёнка вакциной БЦЖ/БЦЖ-М и датой выявления ОПИБ с использованием функции MS Excel «ДНЕЙ 360 (дата иммунизации; дата выявления ОПИБ)».

На каждого ребенка с осложнением вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М заполнялась разработанная карта, «Карта обследования вакцинированных БЦЖ /БЦЖ-М детей при осложненной реакции на месте прививки» (приложение № 1) [94, 120].

Карта представляет собой медицинский документ, заверенный участковым врачом-педиатром детской поликлиники, педиатром-фтизиатром, медицинской

сестрой, проводившей прививку, и эпидемиологом территории, откуда получены сведения.

При заполнении карты отмечали возраст ребенка, учреждение, проводившее прививку, сведения о вакцинации и ревакцинации: дата прививки, серия и контрольный номер препарата, название института, изготовившего вакцину, какая вакцина (БЦЖ или БЦЖ-М) была использована, срок ее годности.

Кроме того, карта содержала данные, характеризующие клиническую картину осложнения, результаты дополнительных обследований (туберкулинодиагностика, рентгенологическое исследование, общий анализ крови, мочи и др.), а также использованные методы лечения.

В карты также вносили сведения о наличии туберкулезного контакта, сопутствующих заболеваниях и причинах поствакцинальных осложнений (нарушение техники внутрикожного введения вакцины, неправильный отбор, повышенная реактогенность вакцины, просроченный срок вакцины), (Приложение № 1).

Для дополнительного изучения ряда параметров были использованы сведения из Регистра ОПИБ. В целом за весь период наблюдения в Регистр ОПИБ включено 3359 единиц наблюдения. Несмотря на большую величину выборочной совокупности, качество данных было непостоянным, в связи, с чем приоритет отдавался собственным наблюдениям, а изучение данных Регистра ОПИБ носило вспомогательный характер. При этом размер выборки варьировал в зависимости от качества (выбраковки) данных по конкретному изучаемому признаку.

В ходе исследования возникла задача определения того, какую роль играет место проведения иммунизации БЦЖ/БЦЖ-М (в родильном доме или в амбулаторно-поликлинической организации/подразделении) в возникновении ОПИБ. Для этого была сформулирована гипотеза, что при отсутствии влияния места проведения иммунизации на возникновение тех или иных ОПИБ, доля детей с ОПИБ, получивших иммунизацию в амбулаторных условиях будет

соответствовать доле детей с ОПИБ, иммунизированных в родильном доме. С этой целью, исходя из сведений ф. № 5, был проведен расчёт доли детей, иммунизированных в амбулаторно-поликлинических условиях (% ИММАПУ) по формуле (2.6):

$$\%ИММАПУ = 100 \times \frac{\phi.5, с.22 - 23, зр.3}{\phi.5, с.22} \quad (2.6)$$

Динамика показателя % ИММАПУ в период с 2005 по 2014 гг. (период проведения исследования) в целом по Российской Федерации и по г. Москве показана на рисунке (рис. 2.7).

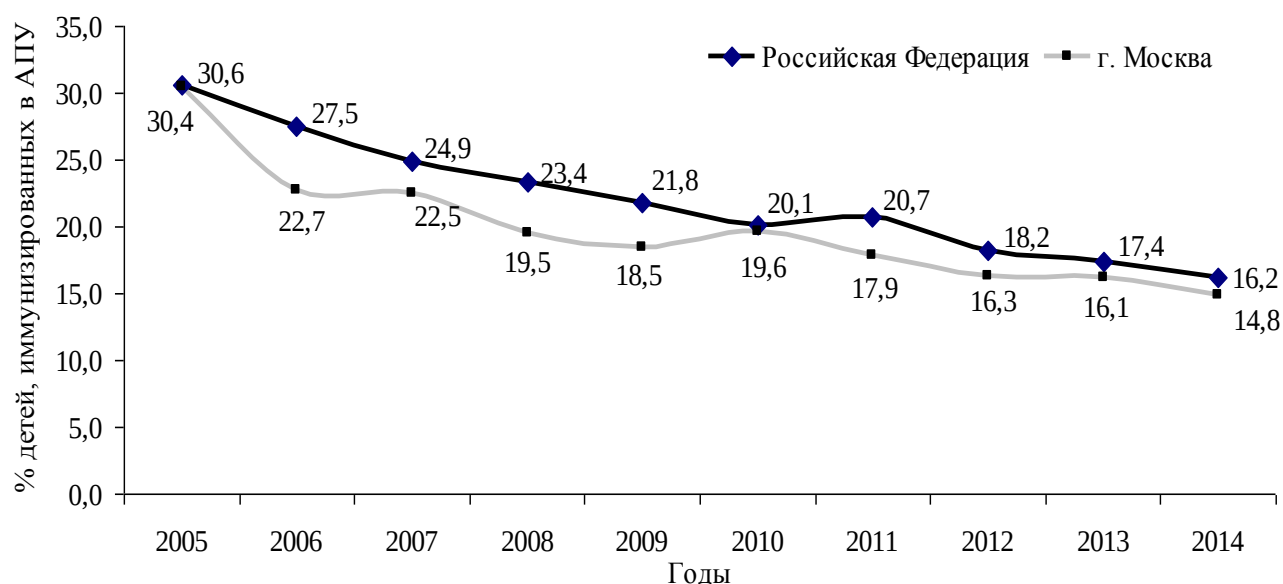


Рис. 2.7. Динамика доли детей, вакцинированных в амбулаторно-поликлинических условиях в 2005-2014 гг. в целом по Российской Федерации и по г. Москве.

В целом по Российской Федерации в указанный период наблюдения отмечается существенное (почти двукратное) снижение доли детей, вакцинированных БЦЖ в амбулаторно-поликлинических условиях. Аналогичная ситуация отмечается и по г. Москве. В целом по г. Москве доля детей, иммунизированных в амбулаторных условиях в период с 2005 по 2014 гг., составила 19,7% (268147 из 1361296); это значение было нами выбрано в качестве

отправной точки для сопоставления. Аналогичное значение в целом по Российской Федерации составило 21,9%.

При изучении факторов риска развития ОПИБ следует принимать во внимание то, что у нас отсутствовали сведения о генеральной совокупности ОПИБ, а также не имелось непосредственных данных о числе детей, иммунизированных различным типом вакцины в тех или иных условиях (в родильном отделении/родильном доме и амбулаторно). В связи с этим факторы риска изучались опосредованно – путём анализа влияния тех или иных факторов на клиническую структуру ОПИБ. Это возможно в связи с тем, что генез различных клинических форм ОПИБ различался, и влияние того или иного фактора должно приводить к изменению клинической структуры ОПИБ. При этом по возможности проводилась стратификация сведений по наличию известных вмешивающихся факторов и отдельный анализ по имеющимся стратам.

При изучении влияния типа применяемой вакцины (БЦЖ/БЦЖ-М) на частоту ОПИБ мы создали математическую модель иммунизации. При составлении модели мы опирались на документ, регламентирующий при соблюдении определённых условий [95] (снижение показателя заболеваемости туберкулёзом до 80 на 100 тыс. населения) проведение иммунопрофилактики туберкулёза с использованием вакцины БЦЖ-М вместо вакцины БЦЖ. Это позволило разделить по стратифицирующему признаку (показатель заболеваемости туберкулёзом) субъекты Российской Федерации на те, в которых применялась вакцина БЦЖ и субъекты Федерации, в которых применялась вакцина БЦЖ-М. Нами было учтено то, что в 2007 г. вакцина БЦЖ уже была закуплена, и переход на вакцинацию БЦЖ-М начал происходить с 2008 года. После проведения стратификации рассчитывали усредненное ОЧО для каждой группы регионов и сравнивали их между собой. Там же определяли структуру клинических форм ОПИБ у детей в зависимости от типа вакцины (БЦЖ/БЦЖ-М) с учётом вмешивающегося фактора – места проведения иммунизации.

При стратификации изучаемых случаев ОПИБ в зависимости от места проведения иммунизации (родильное отделение/родильный дом или амбулаторно) в качестве критерия включения в исследование применяли указание на место иммунизации вакцинами БЦЖ/БЦЖ-М, не допускающего двойного толкования – из исследования исключали случаи, у которых место иммунизации было указано как «больница», поскольку это могла быть как иммунизация в стационарных условиях, так и иммунизация, проведенная амбулаторно. Кроме того, в качестве критерием исключения из исследования применяли указание места иммунизации как «ПТД», «тубкабинет», «прочее».

Изучение эффекта от применения реактогенных серий вакцин рассматривалось на примере двух вспышек, сопровождавшихся увеличением частоты ОПИБ в Курганской области (2000–2003 гг.) и московском регионе (г. Москва и Московская область) в 2008–2010 гг.

Рассчитывалось потенциальное число ОПИБ, возникших в результате применения реактогенной серии вакцин и, для московского региона, проводился анализ структуры клинических форм ОПИБ.

При изучении влияния места проведения иммунизации вакцинами БЦЖ/БЦЖ-М проводили сопоставление доли детей, иммунизированных вне родильного отделения, родильного дома с долей детей с ОПИБ, иммунизированных в амбулаторных условиях. При этом применяли описанные выше критерии включения в исследование и исключения из него.

При изучении гендерной характеристики детей с различными клиническими формами ОПИБ на основании данных Регистра ОПИБ рассчитывали долю мальчиков и девочек у детей с различными клиническими формами ОПИБ.

С целью изучения влияния сезонных факторов анализировали месяц, в котором проводилась регистрация каждой из клинической формы ОПИБ. В случае местных ОПИБ и БЦЖ-лимфаденитов эти данные дополнительно

сопоставляли с данными о месяце проведения иммунизации вакцинами БЦЖ/БЦЖ-М. Рассчитывали 95% ДИ (в данном контексте расцениваемый как 95% интервал неопределённости), статистическую значимость различий.

Последствия нарушений условий применения вакцины оценивали по изменению клинической структуры выявленных ОПИБ в зависимости от значения параметра заполненного поля Регистра ОПИБ «нарушение процедуры иммунизации» для каждого случая ОПИБ. С целью оценки влияния проводилась стратификация детей в зависимости от типа применяемой вакцины (БЦЖ/БЦЖ-М) и места её применения (родильное отделение/родильный дом или амбулаторно). При этом применяли описанные выше критерии включения в исследование и исключения из него.

При изучении влияния контакта с больным туберкулёзом на развитие тех или иных клинических форм ОПИБ сопоставляли структуру клинических форм ОПИБ у детей с установленным контактом с больным туберкулёзом с клинической структурой ОПИБ у детей с не установленным/не уточнённым контактом с больным туберкулёзом.

При изучении влияния хронической сопутствующей патологии на развитие тех или иных клинических форм ОПИБ сопоставляли структуру клинических форм ОПИБ у детей с перечисленными в Регистре ОПИБ формами хронических сопутствующих заболеваний или состояний с контрольной группой – детей из регистра ОПИБ с отсутствием каких-либо хронических сопутствующих заболеваний и состояний. При выявлении статистически значимых различий структуры проводили дополнительную стратификацию по годам жизни.

Аналогичным образом изучали влияние отягощающих факторов – перенесенных заболеваний и состояний.

2.2. Клиническая характеристика обследованных детей

За период с 2004 по 2014 гг. в педиатрическом, консультативно-диагностическом отделениях (КДО) городского консультационно-

диагностического центра (ГКДЦ) Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения г. Москвы обследовано и пролечено 358 детей с различными проявлениями осложнений на вакцинацию БЦЖ/БЦЖ-М.

Сведения о 358 случаях осложнений вакцинации, зарегистрированных в 2004-2014 гг., получены из регистра мониторинга осложнений БЦЖ/БЦЖ-М и амбулаторных карт (форма №025/у). Данные Государственного статистического наблюдения форм № 33, зарегистрированных в статистических отчетах и количество детей, пролеченных и диагностированных в ГКДЦ, различны. Это объясняется тем, что дети, имеющие жалобы на качество вакцинации, обследовались и лечились не только по направлениям из филиалов противотуберкулезных учреждений г. Москвы, а также из Московской области и иногородние.

При указании клинической формы ОПИБ руководствовались наиболее тяжёлым в клиническом отношении проявлением БЦЖ-инфекции. Например, при сочетании холодного абсцесса и лимфаденита в суммарном анализе данное проявление анализировали как лимфаденит. Тяжесть ОПИБ определяли по классификации ВОЗ. Согласно предложенной Международным союзом по борьбе с туберкулезом ВОЗ в 1984 году классификации, все ОПИБ подразделяются на категории:

категория 1 – воспалительные поражения, развившиеся в месте введения вакцины или в соответствующих региональных лимфатических узлах – инфильтраты, абсцессы, свищи, язвы и регионарные лимфадениты, включая парааортальные;

категория 2 – воспалительные поражения, развившиеся в результате гематогенного распространения бактерий вакцинного штамма вне зоны введения вакцины, которые подразделяются на подгруппы: 2-А (локальные (моноочаговые) поражения – оститы и мягкотканые изолированные абсцессы) и

2-Б (генерализованные (множественные) поражения с двумя и более локализациями, развившиеся у детей без синдрома врожденного иммунодефицита);

категория 3 – диссеминированная БЦЖ-инфекция с полиорганным поражением при врожденном иммунодефиците;

категория 4 – пост-БЦЖ-синдром – заболевания аллергического характера, возникшие вскоре после иммунизации БЦЖ в результате специфической сенсибилизации: узловатая эритема, кольцевидная гранулема, сыпь, келоид, увеиты.

К лёгким относятся ОПИБ категорий – 1, а к тяжёлым – 2 и 3 категории. Возрастно-половой состав детей с ОПИБ, наблюдавшихся в ГКДЦ, представлен в таблице 2.1.

Таблица 2.1

Возрастно-половой состав детей с осложнениями

Клиническая форма ОПИБ	Пол	Число детей		Возраст в мес, квартили			Различия по:	
		абс.	%	25%	50%	75%	возрасту	полу
Местные реакции	мужской	63	38,9	6	10	17	p=0,5	p<0,01
	женский	99	61,1	6,5	11	18		
БЦЖ-лимфаденит	мужской	61	51,3	4	6	9	p=0,1	p=0,8
	женский	58	48,7	4,3	6	10		
БЦЖ-остит	мужской	41	53,2	14	19	26	p=0,4	p=0,5
	женский	36	46,8	14	18	23		
Всего	мужской	165	46,1	5	11	18	p=0,9	p=0,03
	женский	193	53,9	6	10	17		

Общий размер выборочной совокупности составил 358 единиц наблюдения, что достаточно для определения большинства параметров (кроме пола) с точностью 95% и погрешностью 5% .

Среди детей с местными осложнениями доля девочек была статистически значимо ($p < 0,01$) чем доля мальчиков. Данное осложнение ассоциировано с иммунизацией детей в амбулаторных условиях (см. главу 5), а популяционные данные о вакцинации вне родильных домов в разбивке по половому признаку отсутствуют. Это оказало влияние на половые различия в целом для всех ОПИБ ($p = 0,03$). Для остальных форм ОПИБ половые различия несущественны. По своим возрастным характеристикам различия между группами были статистически незначимы.

Несмотря на то, что в ГКДЦ консультировались преимущественно дети, зарегистрированные на территории г. Москвы, в нём также консультировались дети, постоянно проживающие на территории других субъектов Российской Федерации. На территории г. Москвы было зарегистрировано 295 детей, Московской области – 43 ребёнка, других субъектов Российской Федерации – 20 детей.

Возрастно-половой состав детей – жителей г. Москвы с различными клиническими формами ОПИБ представлен в таблице 2.2.

При сохраняющейся половой асимметрии среди детей с местными ОПИБ, различия возрастно-половой структуры в остальных клинических формах ОПИБ статистически малозначимы.

Возрастно-половой состав детей – жителей г. Москвы с различными клиническими формами ОПИБ, консультированных в ГКДЦ

Клиническая форма осложнений	Пол	Число детей		Возраст в мес., квартили			Различия по:	
		Абс.	%	25%	50%	75%	возрасту	полу
Местные осложнения	мужской	53	38,7	5	11	17	p=0,4	p<0,01
	женский	84	61,3	6	10	14,3		
БЦЖ-лимфаденит	мужской	53	53,0	3	6	6	p=0,06	p=0,5
	женский	47	47,0	5	7	11		
БЦЖ-остит	мужской	31	53,4	14,5	22	26,5	p=0,4	p=0,6
	женский	27	46,6	14	17	25		
Всего	мужской	137	46,4	5	10	18	p=1,0	p=0,07
	женский	158	53,6	6	10	16		

2.3. Методы исследования

Всем детям проведено унифицированное фтизиатрическое обследование, которое дополнено современными иммунологическими и молекулярно-генетическими методами исследования.

2.3.1. Данные анамнеза и объективный статус

Для включенных в изучение клинической картины и результативности лабораторной диагностики случаев ОПИБ оценивали:

– данные анамнеза заболевания (включая сведения о проведенных ранее диагностических и лечебных мероприятиях), анамнеза жизни (включая сведений о сопутствующих заболеваниях), эпидемиологического анамнеза, сведения о предшествовавшей иммунизацией вакциной БЦЖ/БЦЖ-М;

– данные объективных методов обследования, применяемых с учётом раннего возраста детей. Наличие болевого синдрома при пальпации определяли

по появлению гримасы боли, громкого безутешного плача при пальпации поражённого участка [110];

– результаты применения иммунологических методов (пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л, пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным, определение популяции лимфоцитов, уровень иммуноглобулинов, фагоцитарную активность лейкоцитов крови).

Сведения о случае осложнения иммунизации БЦЖ/БЦЖ-М, вносили в соответствующие медицинские документы: историю развития ребёнка (ф. 112/у); медицинскую карту ребёнка (ф. 026/у); медицинскую карту амбулаторного больного (ф. 025-87); медицинскую карту стационарного больного (ф. 003-1/у); сертификат профилактических прививок (ф. 156/у-93).

2.3.2. Иммунологические методы диагностики осложнений

Изменения иммунологических характеристик оценивали по состоянию клеточного и гуморального иммунного ответа.

Уровень специфической сенсибилизации характеризовались по результатам пробы Манту 2ТЕ и пробы с аллергеном туберкулёзным рекомбинантным (Диаскинтест®).

Оценка индивидуальных иммунологических показателей

У 24 детей с осложнениями вакцинного процесса были изучены показатели иммунного статуса и соотнесены с тяжестью процесса.

Определение популяции лимфоцитов проводили методом проточной цитофлюорометрии на проточном цитофлюориметре Cytomics FC 500 (Bekman Coulter) с использованием моноклональных антител с маркерами CD 45+ CD3+ – Т-клеток, CD 45+CD3+ CD4+ – Т-хелперов, CD45+ CD3+CD8+ – Т-супрессоров-цитотоксических киллеров, CD45+ CD3-CD16+CD56+ – натуральных киллеров, CD45+ CD3-CD19+ – В-лимфоцитов [92].

Уровень иммуноглобулинов в сыворотке IgG, IgA, IgM определяли методом иммунодиффузии в агаре по Манчини [206].

Фагоцитарную активность лейкоцитов крови изучали с помощью проточной цитофлюорометрии с использованием ФИТЦ-меченных стафилококков, на проточноном цитофлюориметре Cytomics FC 500 [299].

2.3.3. Молекулярно-генетические методы, ПЦР – диагностика

Использовали набор реагентов «АмплиСенс® МТС-diff-FL», который принадлежит линейке комплектов реагентов марки «АмплиСенс», позволяющей проводить комплексное исследования клинических образцов и культур микроорганизмов, с этапа обнаружения ДНК микобактерий («АмплиСенс® МТС-FL» или «АмплиСенс® МБТ-Eph»), определения бактериальной нагрузки, дифференцирования микобактерий до вида и определением чувствительности выявленных микобактерий к противотуберкулезным препаратам. Набор реагентов «АмплиСенс® МТС-diff-FL» предназначен для дифференцирования видов микобактерий туберкулеза (МБТ) – *Mycobacterium tuberculosis complex* (МТС) – человеческого (*M.tuberculosis*) и бычьего (*M.bovis*), а также вакцинного штамма (*M.bovis* BCG) – в клиническом материале и культурах микроорганизмов методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации. Для анализа использовали образцы ДНК, экстрагированной из клинического материала или культур микроорганизмов, в которых на этапе обнаружения и/или количественного определения *Mycobacterium tuberculosis complex* были получены положительные результаты. Набор реагентов предназначен для работы с ранее экстрагированной ДНК, полученной при использовании комплектов реагентов «ДНК-сорб-В», «РИБО-преп» или «ДНК-сорб-С» для экстракции ДНК/РНК из исследуемых образцов разных видов клинического материала или культур микроорганизмов производства ФБУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора.

Дифференцирование ДНК микобактерий туберкулеза проводилось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в формате «мультипрайм» с одновременной амплификацией четырех фрагментов ДНК, три из которых являются специфическими мишенями, детерминирующими один из видов *Mycobacterium tuberculosis complex*: *M. tuberculosis*, *M. bovis* или *M. bovis* BCG, четвертая – внутренним контрольным образцом (ВКО). В составе реакционной смеси

присутствуют флуоресцентно-меченые олигонуклеотидные зонды, которые гибридизуются с комплементарным участком амплифицируемой ДНК-мишени, в результате чего происходит нарастание интенсивности флуоресценции. Гибридизационно-флуоресцентная детекция сигналов продуктов амплификации осуществляется непосредственно в процессе ПЦР с помощью амплификатора в режиме «реального времени».

Работа проводилась в лаборатории (МГНПЦБТ), выполняющей молекулярно-биологические (ПЦР) исследования клинического материала, на наличие возбудителей инфекционных болезней, с соблюдением санитарно-эпидемических правил СП 1.3.2322-08 «Безопасность работы с микроорганизмами III–IV групп патогенности (опасности) и возбудителями паразитарных болезней», СанПиН 2.1.7.2790-10 «Санитарно-эпидемиологические требования к обращению с медицинскими отходами» и методических указаний МУ 1.3.2569-09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I–IV групп патогенности». В табл. 2.3 представлена аналитическая чувствительность методов.

Аналитическая чувствительность

Вид клинического материала	Комплект для выделения ДНК	Аналитическая чувствительность, м.т./мл			
		«АмплиСенс® MTC-FL»	АмплиСенс® MTC-diff-FL»	«АмплиСенс® MTC-FL»	АмплиСенс® MTC-diff-FL»
		<i>M.tuberculosis</i> (штамм H37 Ra)		<i>M.bovis BCG</i> (штамм M.bovis BCG)	
PBS-буфер	«РИБО-преп»	5x10 ²	1x10 ³	1x10 ³	1x10 ³
Моча		1x10 ³	5x10 ³	1x10 ³	1x10 ³
Мокрота ¹ , БАЛ/ПВБ		5x10 ²	1x10 ³	1x10 ³	1x10 ³
PBS-буфер	«ДНК-сорб-В»	5x10 ²	1x10 ³	1x10 ³	1x10 ³
Мокрота ³ , БАЛ/ПВБ		5x10 ²	5x10 ³	1x10 ³	5x10 ³
Моча		1x10 ³	5x10 ³	1x10 ³	5x10 ³
10 % гомогенат разных видов тканей	«ДНК-сорб-С»	1x10 ²	1x10 ³	5x10 ²	1x10 ³

¹Или аналогичному по названию каналу детекции в зависимости от используемого прибора.

²Концентрация в 1 мл мокроты, обработанной реагентом для предобработки слизистого материала «МУКОЛИЗИН».

³ Или аналогичный в зависимости от прибора: Green/FAM/FAM-490, Yellow/JOE/JOE-530/HEX, Orange/ROX/ROX-575, Red/Cy5/Cy5-635.

В таблице 2.4 представлена программа амплификации «95-65-72 МТС» для приборов Rotor-Gene 3000/6000 (Corbett Research, Австралия), Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия), iCycler iQ5 (Bio-Rad, США), «ДТ-96» («ДНК-Технология», Россия).

Программа амплификации «95-65-72 МТС» для приборов Rotor-Gene 3000/6000 (Corbett Research, Австралия), Rotor-Gene Q (Qiagen, Германия), iCycler iQ5 (Bio-Rad, США), «ДТ-96» («ДНК-Технология», Россия)

Цикл	Температура, °C	Время	Измерение флуоресценции	Кол-во циклов
Удержание температуры	95	15 мин	–	1
Циклирование	95	15 с	–	5
	65	30 с	–	
	72	15 с	–	
Циклирование 2	95	15 с	–	40
	65	30 с	FAM, JOE, ROX, Cy5 ²	
	72	15 с	–	

Полученные данные – кривые накопления флуоресцентного сигнала по четырем каналам – анализировались и интерпретировались после окончания работы амплификатора с помощью программного обеспечения прибора, используя установки, указанные во вкладыше, прилагаемом к ПЦР-комплекту, и методических рекомендаций по применению набора реагентов для дифференцирования микобактерий туберкулеза (*M.tuberculosis*, *M.bovis* и *M.bovis BCG*) в клиническом материале и культурах микроорганизмов методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридизационно-флуоресцентной детекцией «АмплиСенс® МТС-diff-FL», разработанных ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора.

Результаты интерпретировались на основании наличия (или отсутствия) пересечения кривой флуоресценции с пороговой линией, что соответствует наличию (или отсутствию) значения порогового цикла C_t (C_p) в соответствующей графе в таблице результатов. Граничные значения C_t для конкретного прибора указаны во вкладыше, прилагаемом к «ПЦР-комплекту».

Результат амплификации по каналу считается положительным (+), если кривая флуоресценции имеет типичную для ПЦР в режиме «реального времени» S-образную форму, однократно пересекается с пороговой линией на участке

характерного экспоненциального подъема флуоресценции, и значение порогового цикла Ct (Cp) для данного канала менее или равно указанному; сомнительным ($> Ct$) – в случае, если значение порогового цикла больше указанного; отрицательным (–) – в случае отсутствия кривой типичной формы, не пересекающейся с пороговой линией (нет значения Ct (Cp)).

Невалидный результат по каналу формируется из совокупности отрицательного значения по этому каналу, и отрицательного или сомнительного результата по каналу Cy5, который воспроизвелся при повторном анализе пробы.

Положительный результат по каналу FAM² свидетельствует о наличии в образце ДНК микобактерий туберкулеза человеческого вида (*M.tuberculosis*), по каналу JOE⁵, – ДНК микобактерий туберкулеза бычьего вида (*M.bovis* и *M.bovis* BCG), по каналу ROX⁵– ДНК вакцинного штамма микобактерий туберкулеза бычьего вида (*M.bovis* BCG), по каналу Cy5⁵ – об адекватном прохождении этапов экстракции и амплификации ВКО.

Интерпретация результатов дифференцирования видов *M.tuberculosis complex* осуществлялась независимо по каждому из каналов. Набор реагентов позволяет выявлять указанные виды *M.tuberculosis complex* в смесях (например, смесь *M.tuberculosis* и *M.bovis* или *M.tuberculosis* и *M.bovis* BCG). Исключение составляет смесь *M.bovis* и *M.bovis* BCG, что связано с принадлежностью вакцинного штамма *M.bovis* BCG к бычьему виду.

Нами обследованы 86 детей, направленных с целью диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза и осложнений вакцинации БЦЖ.

Все дети были разделены на 3 группы: 1 группа – больные активным туберкулезом (n=29), 2 группа – с осложнениями вакцинации БЦЖ (n=22), 3 группа – инфицированные МБТ (контрольная группа) (n=35), в процессе обследования которой туберкулез любой активности был исключен.

2.4. Методы статистического анализа

Статистическая обработка материала проведена с помощью методов вариационной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. Применяли стандартные методы:

- рассчитывали интенсивные и экстенсивные показатели (с 90% и 95% интервалами неопределённости), средние величины, стандартное отклонение. Если распределение количественных показателей отличалось от нормального распределения, либо число измерений было небольшим, применяли квартильный анализ: вычисляли медиану, 25% и 75% квартили, межквартильные интервалы;
- рассчитывали статистическую значимость различий (p), значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым уровнем достоверности отличий;
- рассчитывали отношение шансов, относительный риск;
- рассчитывали диагностическую эффективность, чувствительность, специфичность применения лабораторных методов исследования;
- для определения статистической значимости различий между несвязанными выборками использовали U-критерий Манна-Уитни.

Статистические расчёты и построение графиков проводили с использованием EpiInfo, лицензионной программы Statistica версии 10, стандартных функций электронных таблиц MS Excel, входящего в пакет MS Office XP.

ГЛАВА 3.

МОНИТОРИНГ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ БЦЖ/БЦЖ-М НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

3.1. Мониторинг осложнений БЦЖ/БЦЖ-М на территории РФ

Для осуществления научно-исследовательской, организационно-методической и лечебной работы в области проведения мониторинга за осложнениями после туберкулезной вакцины БЦЖ/БЦЖ-М в 1995 г. был создан Республиканский Центр по осложнениям противотуберкулезной вакцины Минздрава России при НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Анализ каждого ОПИБ, сведения, о которых были присланы из субъекта Российской Федерации, проводится специалистами-фтизиатрами Центра.

Мониторинг ОПИБ, проводимый с целью выработки управленческих решений, должен решать следующие задачи:

- определение роли проблемы ОПИБ для определения значимости вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М и периодической оценки оправданности проведения массовой иммунизации данной вакциной (по соотношению потенциального положительного её воздействия и риска возникновения осложнений). С этой целью необходимо систематически получать информацию о количестве зарегистрированных ОПИБ и рассчитывать частоту их возникновения среди вакцинированных детей;
- оперативное реагирование на появление реактогенных серий вакцины и их изъятие из употребления;
- выявление дефектов проведения вакцинаций по критерию выполнения условий хранения и применения вакцины БЦЖ;

- проведение прикладных научных исследований с целью уточнения показаний и противопоказаний к вакцинации БЦЖ;
- определение адекватности и результативности оказания медицинской помощи детям с ОПИБ.

В настоящее время информация об ОПИБ получается из следующих источников:

- форма ФСН № 33 «Сведения о больных туберкулёзом (далее – ф. № 33);
- информация из Регистра ОПИБ, в которую вносятся сведения из карты регистрации больного после иммунизации туберкулёзной вакциной [94].

Сведения ф. № 33 позволяют получить информацию о детях с ОПИБ, взятых на диспансерный учёт по данному заболеванию в течение отчётного года. В данную форму потенциально могут не включаться случаи ОПИБ, выбывшие из региона до постановки на диспансерный учёт, либо не взятые на диспансерный учёт по иным причинам, ожидаемое количество которых невелико. Однако данная информация может содействовать решению только первой (эпидемиологической) задачи мониторинга, и не может содействовать решению остальных задач мониторинга.

Информация из Регистра ОПИБ потенциально может решать большинство задач мониторинга осложнений после иммунизации вакциной БЦЖ. Однако, поскольку информация для внесения в этот регистр получается с использованием почтовых отправок, имелись сомнения в полноте и оперативности получения информации. Чтобы проверить гипотезу о полноте и оперативности внесения информации мы провели анализ сведений Регистра ОПИБ путём сопоставления сведений из него со сведениями ф. № 33, а также сопоставления сведений о сроках постановки диагноза ОПИБ с датой внесения информации в Регистр.

Таблица 3.1

Сопоставление сведений о числе детей, взятых на диспансерный учёт по поводу ОПИБ в ф. № 33 (в целом и только в VA и VB ГДН) и числе карт регистрации детей, внесенных в Регистр ОПИБ

Год	Число детей, взятых на диспансерный учёт по поводу ОПИБ				Число карт регистрации, внесенных в Регистр ОПИБ					
	0-14		15-17		0-14			15-17		
	Всего	VA+VB ГДН	Всего	VA+VB ГДН	абс.	% от:		абс.	% от:	
						всех	VA+VB		всех	VA+VB
2000	724	-	69	-	200	27,7	-	0	0,0	-
2001	971	-	30	-	259	26,7	-	1	3,3	-
2002	1040	-	19	-	206	19,8	-	0	0,0	-
2003	627	-	35	-	275	43,9	-	0	0,0	-
2004	661	-	11	-	291	44,0	-	0	0,0	-
2005	691	575	11	6	290	42,0	50,4	1	9,1	16,7
2006	655	547	14	5	321	49,0	58,7	0	0,0	0,0
2007	643	528	5	1	214	33,3	40,5	0	0,0	0,0
2008	659	552	12	10	283	42,9	51,3	0	0,0	0,0
2009	733	868	5	4	277	37,8	31,9	0	0,0	0,0
2010	528	478	4	2	203	38,4	42,5	1	25,0	50,0
2011	437	388	6	5	222	50,8	57,2	0	0,0	0,0
2012	390	335	2	1	259	66,4	77,3	0	0,0	0,0
2013	252	218	5	3	45	17,9	20,6	0	0,0	0,0
Итого	9011	4489	228	47	3345	37,1	47,1*	3	1,3	5,4*

Примечание.* Доля рассчитана для числа записей в Регистре ОПИБ в период 2005-2013 гг., число детей в возрасте 0-14 лет – 2114, 15-17 лет – 2.

В целом за все годы в Регистр ОПИБ внесена информация о 37,1% случаях ОПИБ у детей 0–14 лет, взятых на диспансерный учёт (максимум – в 2012 г. –

66,4%). Случаи внесения в Регистр ОПИБ информации об ОПИБ, выявленных у детей 15–17 лет, были единичными.

Таким образом, информация в Регистре ОПИБ неполна, и изучение Регистра можно рассматривать не как изучение генеральной совокупности, а лишь как изучение репрезентативной выборки, представляющей 35,8% случаев ОПИБ, взятых на диспансерный учёт.

Оперативное реагирование на появление реактогенных серий вакцины и их изъятие из употребления возможно при достаточно оперативном и полном появлении информации в Регистр ОПИБ. Путь от выявления ОПИБ до её представления для анализа (информация в Регистре ОПИБ) включает в себя следующие этапы:

- подтверждение диагноза ОПИБ. Как правило, это требует прохождения пациента и информации о нём от медицинской организации, оказывающей первичную медицинскую помощь до подтверждения диагноза ОПИБ, заполнения и почтовой отправки формы «Карта обследования вакцинированных и ревакцинированных БЦЖ и БЦЖ-М детей и подростков при осложненной реакции на месте прививки» (далее – Карта ОПИБ);

- прохождение Карты ОПИБ по почте и внесение информации в Регистр ОПИБ оператором.

Информация из Регистра ОПИБ позволила проанализировать время, необходимое от выявления ОПИБ, до заполнения Карты ОПИБ, а также время, прошедшее от заполнения Карты ОПИБ до внесения информации в Регистр ОПИБ (табл. 3.2).

Анализ временных интервалов при движении информации от выявления ОПИБ до её внесения в Регистр ОПИБ (дни)

Временной интервал:	Число наблюдений	Среднее значение	Медиана	Мода	Частота моды, %	25% квартиль	75% квартиль	5% перцентиль	95% перцентиль
От выявления осложнения до заполнения Карты ОПИБ	2742	96	50	0	5,4	15	123	0	352
От заполнения Карты ОПИБ до внесения информации в Регистр ОПИБ	2814	439	343	396	0,6	170	612	53	1134
От выявления ОПИБ до внесения информации в Регистр ОПИБ	3148	540	439	-	-	263	727	109	1261

Из таблицы видно, что даже при существующей системе контроля информации (т.е. фактическом его отсутствии), половина карт ОПИБ заполнялась в срок до 50 дней. При усилении контроля этот период может быть существенно сокращён; уже в существующих условиях $\frac{1}{4}$ карт ОПИБ заполнялась в течение двух недель, а в 5,4% случаев это делалось в тот же самый день. На этом фоне совершенно неприемлемым выглядит время прохождения этапа от заполнения карты ОПИБ до внесения информации в Регистр ОПИБ – в половине случаев этот период приближался к году; и даже 170-дневный срок, имевший место в $\frac{1}{4}$ случаев, чрезмерно велик для оперативного реагирования. Этот период включает в себя задержку при отправке почтового отправления, его прохождение по почте и задержку от момента поступления отправления до его внесения оператором в систему.

Таким образом, оперативное реагирование на появление реактогенных серий вакцины с использованием действующей системы на федеральном уровне

невозможно. Необходимо, прежде всего, сокращать время поступления информации в базу. Для этого почтовые отправления извещений должны быть заменены на использование современных интернет – технологий с внесением информации в полицейской регистр с использованием web-приложений. С целью уточнения показаний и противопоказаний к вакцинации БЦЖ необходимо обеспечить:

- наличие генеральной совокупности данных, либо репрезентативной их выборки;
- возможность стратификации информации по полу, возрасту и ряду других признаков;
- полноту регистрации признаков каждого случая, позволяющую совершенствовать оказание помощи пациентам соответствующего профиля.

Статистическое наблюдение в настоящее время обеспечивает (за исключением единичных случаев) наблюдение за генеральной совокупностью впервые выявленных случаев ОПИБ, взятых на диспансерный учёт, однако возможность стратификации информации ограничена двумя возрастными группами (0–14 и 15–17 лет), и группой диспансерного наблюдения. При этом другие признаки каждого случая не регистрируются.

При анализе полей Регистра ОПИБ установлено, что размер Регистра обеспечивает возможность проведения выборочных исследований с точностью 95% и погрешностью 5% (таблица 3.3).

Сопоставление размера выборки в Регистре ОПИБ и размера выборки, необходимого для изучения отдельных признаков Регистра ОПИБ с точностью 95% и погрешностью 5%

Анализируемый параметр	Доля события, разы	Размер репрезентативной выборки, абс.	Число единиц измерения в Регистре ОПИБ, абс.	Отношение числа единиц измерения в Регистре к размеру репрезентативной выборки, разы
Отношение мужчин и женщин	0,524	368	3306	9,0
Доля сельских жителей	0,276	297	3200	10,7
Доля извещений направленных ЦГСЭН	0,774	261	3189	12,2
Доля детей, вакцинированных в поликлинике	0,154	196	3182	16,2
Доля детей, вакцинированных БЦЖ-М	0,353	338	3294	9,7
Доля детей, вакцинированных вакциной с истекшим сроком годности*	0,028	42	3084	75,2
Доля детей, вакцинированных по возрасту	0,811	230	3284	14,3
Доля детей, осмотренных педиатром	0,990	15	3087	205,8
Доля детей, имеющих отягощающие факторы	0,604	354	2939	8,3
Доля детей, имеющих хр. сопутствующие заболевания	0,371	345	2277	6,6
Доля детей из контакта с больным туберкулёзом	0,017	26	2972	118,9
Доля осложнений, обусловленных техническими погрешностями	0,286	304	2312	7,6
Доля детей, получивших местное лечение и противотуберкулёзные препараты	0,344	334	3041	9,1

Примечание * Не всегда иммунизация вакциной с истекшим сроком годности признавалась экспертом причиной осложнённого течения вакцинации БЦЖ.

Из таблицы 3.3 видно, что размер Регистра ОПИБ в несколько раз превышает минимальный размер выборки, достаточный для изучения отдельных признаков. Это позволяет использовать данные Регистра ОПИБ для проведения прикладных научных исследований, в том числе – со стратификацией по нескольким параметрам.

Определение адекватности и результативности оказания медицинской помощи в случаях ОПИБ с использованием, как форм федерального статистического наблюдения, так и с использованием сведений Регистра ОПИБ затруднено. Определение результативности оказания медицинской помощи предусматривает наличие продольного наблюдения за пациентами.

Аналог такого наблюдения имел место в ф. № 33 в период с 2000 по 2008 гг., когда показывалось не только число лиц, взятых на диспансерный учёт по поводу туберкулёза, но и численность контингентов состоящих на диспансерном учёте (до 2005 г. – в IVГ ГДН, с 2005 по 2008 гг. – в VA, VB и VB ГДН). С 2009 года, данная возможность утрачена, поскольку сведения о численности контингентов детей с ОПИБ в ф. № 33 не указываются. Сведения о численности контингентов детей, состоящих на диспансерном учёте по поводу ОПИБ, позволяют рассчитать среднюю продолжительность диспансерного наблюдения. При этом расчет продолжительности диспансерного наблюдения для детей, состоящих под наблюдением в VIГ ГДН (т.е. до 2005 г.) не имел практического смысла, поскольку в этой ГДН могли состоять дети, тяжесть и фаза процесса у которых существенно различалась. Возможность стратификации сведений по этим параметрам появилась с 2005 г.

Мы провели анализ средней продолжительности диспансерного наблюдения детей в период 2006–2008 гг. в целом по Российской Федерации отдельно для детей 0–14 и 15–17 лет. Результаты анализа представлены в таблице 3.4.

Средний срок диспансерного наблюдения детей с ОПИБ в VA, VB и VB ГДН

Годы	Возрастные группы					
	0-14 лет			15-17 лет		
	VA ГДН	VB ГДН	VB ГДН	VA ГДН	VB ГДН	VB ГДН
2006	20,6	14,3	-*	16,5	13,0	34,0
2007	16,2	13,9	29,8	10,5	11,3	13,5
2008	17,7	14,8	-*	-*	14,6	-*
В среднем	18,2 $\pm$ 2,2	14,3 $\pm$ 0,5	-	13,5 $\pm$ 4,2	12,9 $\pm$ 1,7	-

Примечание.* Невозможно рассчитать корректное значение из-за погрешностей при заполнении ф. № 33.

Наибольшим был средний срок диспансерного наблюдения по поводу ОПИБ у детей 0–14 лет, взятых в VA ГДН (что вполне логично). Обращает на себя высокое число технических погрешностей при заполнении формы, что привело к невозможности корректного определения среднего срока диспансерного наблюдения для ряда лет.

Невозможно провести подобный анализ для большинства субъектов Российской Федерации из-за малочисленности групп наблюдения – в качестве гипотезы для определения средней продолжительности диспансерного наблюдения берется равномерное выявление случаев ОПИБ в течение года, что справедливо для большой выборки, но не для единичных случаев заболевания.

Данные Регистра ОПИБ позволяют провести анализ лечебных мероприятий, назначенных при выявлении случая. Оно включает в себя варианты: отказ от лечения, проведение только местного лечения, проведение противотуберкулёзной химиотерапии, хирургическое лечение, комбинацию местного лечения и противотуберкулёзной химиотерапии, комбинацию местного и хирургического лечения. Выбор соответствующего варианта осуществляет оператор на основании информации, содержащейся в карте ОПИБ.

Потенциально имеется возможность оперативно вмешаться при назначении лечения, неадекватного клинической форме заболевания (например, при применении только местного лечения в случае лимфаденита со свищом), однако, учитывая время движения информации от заполнения Карты регистрации до внесения информации в регистр (минимум – 53 дня, медиана – 343 дня), эта возможность не может быть реализована. Возможность слежения за адекватностью назначения лечебных мероприятий после заполнения Карты ОПИБ и динамикой процесса при использовании информации Регистра ОПИБ отсутствует.

Для реализации возможности вмешательства в случае неадекватного лечения необходима большая детализация информации и существенное снижение срока её движения от места регистрации ОПИБ до лица, принимающего управленческие решения. Также необходима возможность обеспечения проведения анализа информации, получаемой в ходе лечения, т.е. продольного наблюдения экспертами Республиканского центра по осложнениям противотуберкулёзной вакцины Минздрава России, которые могут оперативно выявить и скорректировать случаи неадекватного лечения.

Из проведенного анализа системы мониторинга следует отсутствие возможности прямого корректного расчёта показателя частоты ОПИБ, поскольку содержащихся для этого сведений как в Регистре ОПИБ, так и в отчётных формах недостаточно. Таким образом, эпидемиологию ОПИБ можно описывать только в виде абсолютных значений, либо в виде расчётного показателя ожидаемой частоты ОПИБ (ОЧО).

3.2. Эпидемиологические показатели и структура поствакцинальных осложнений БЦЖ/БЦЖ-М

Для описания длительного эпидемиологического тренда лучше всего подходит анализ динамического ряда абсолютного числа случаев ОПИБ (рис. 3.1).

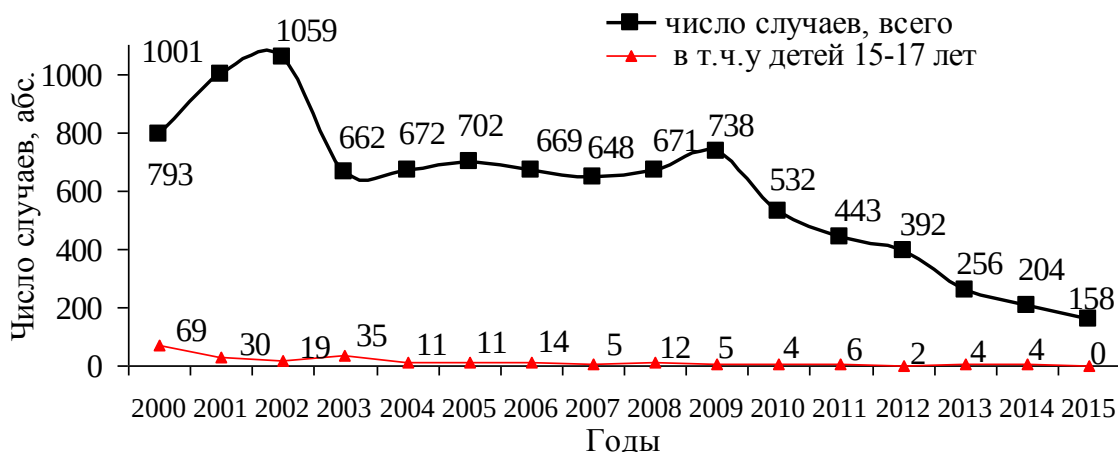


Рис. 3.1. Число случаев ОПИБ в 2000–2015 гг.

Отмечается тенденция к снижению числа случаев ОПИБ, которая нарушалась дважды: в 2001–2002 гг. из-за вспышки ОПИБ в Курганской области (в общей сложности – 707 случаев), а также в 2008–2009 гг. из-за повышения числа случаев ОПИБ в результате применения трёх реактогенных серий вакцин в отдельных субъектах ЦФО. При отсутствии вспышек снижение числа случаев ОПИБ имело бы монотонный характер.

Мы проанализировали соотношение между детьми с ОПИБ, взятыми в ВА (с генерализованными и распространёнными поражениями) и в ВБ (с локальными и ограниченными поражениями) группы диспансерного наблюдения (рис. 3.2).

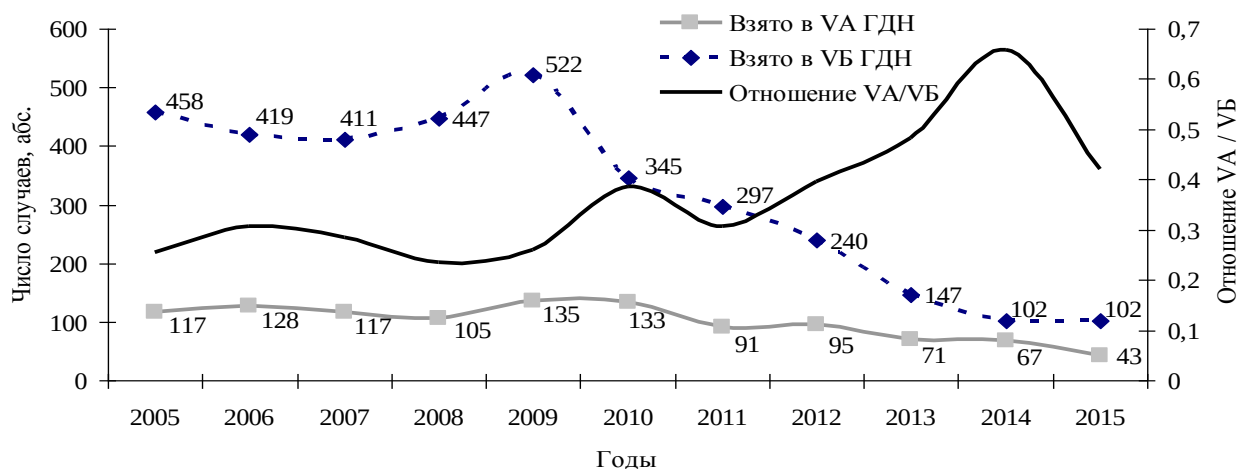


Рис. 3.2. Число детей, взятых в ВА, ВБ ГДН и соотношение между ними в 2005–2015 гг.

В целом за доступный период наблюдения снижалось число зарегистрированных детей как с локальными и ограниченными ОПИБ (VB ГДН), так и с генерализованными и распространёнными поражениями (VA ГДН), однако число детей с локальными и ограниченными поражениями снижалось большими темпами. Возможно, это обусловлено, в том числе внедряемой нами практикой школ для обучения среднего медицинского персонала иммунодиагностике и вакцинации БЦЖ.

Для проведения анализа частоты ОПИБ необходимо рассчитать отношение числа возникших ОПИБ к числу вакцинированных детей. Применение этой методики на практике осложняется тем, что в ф. № 33 отсутствуют сведения о связи развившегося осложнения с конкретной вакциной или годом проведения вакцинации. Тем не менее, установление этой связи необходимо, поскольку ОПИБ могут развиваться не сразу, а через некоторое время после проведённой вакцинации. В связи с этим мы видим два подхода к определению частоты ОПИБ.

Первый подход предусматривает выборочное определение частоты ОПИБ на основании данных регистра для отдельных субъектов Российской Федерации, предоставлявших полные сведения о выявленных осложнениях в федеральный регистр.

Другой подход заключается в определении ожидаемой частоты ОПИБ (ОЧО). Для применения указанных подходов необходимо изучить, на протяжении какого периода времени, прошедшего после проведённой вакцинации, продолжают регистрироваться ОПИБ. Сведения федерального Регистра ОПИБ позволили провести анализ частоты ОПИБ, выявленных в различные сроки после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М (рис. 3.3).

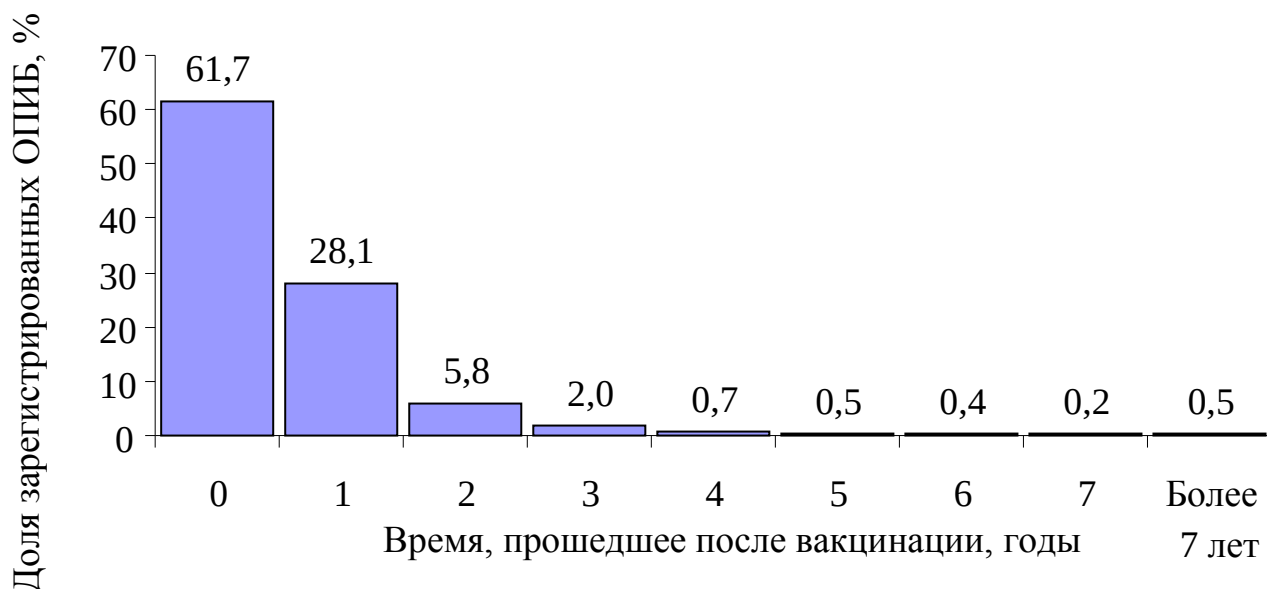


Рис. 3.3. Частота выявления ОПИБ в зависимости от времени, прошедшего после иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М, лет (n=3201).

Большинство ОПИБ регистрируется непосредственно в год иммунизации. В течение двух лет регистрируется 89,9% осложнений, в течение трёх лет – 95,7%, четырёх лет – 97,5%, пяти лет – 98,4%, семи лет – 99,5% осложнений. Таким образом, для расчёта ОЧО для всех ОПИБ (без разделения на отдельные клинические формы ОПИБ) целесообразно использовать трёхлетний период наблюдения, который позволяет учитывать 95,7% (95%ДИ: 95,0-96,4) ОПИБ.

3.3. Методика расчёта показателей частоты осложнений после противотуберкулезной иммунизации

Для расчёта ОЧО в условиях имеющейся статистической неопределённости мы предлагаем использовать формулы, учитывающие частоту выявления ОПИБ в разный период после иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М (3.1) и (3.2):

$$\text{ОЧО-3} = 100\,000 \times (\text{ЧО}_0 \times k_0 + \text{ЧО}_1 \times k_1 + \text{ЧО}_2 \times k_2) / \text{ЧВ}_0 \quad (3.1), \text{ где:}$$

ОЧО-3 –показатель ожидаемой частоты ОПИБ в течение трёх лет после проведённой иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М, на 100 000 вакцинированных;

ЧО₀ – число ОПИБ, выявленных в расчётном году;

ЧО₁ – число ОПИБ, выявленных в следующем после расчётного году;

ЧО₃ – число ОПИБ, выявленных через год после расчётного года;

к₀ – ожидаемая доля ОПИБ среди детей, иммунизированных в расчётном году. Согласно расчётным данным (см. рис. 3.3), составляет 0,617 (61,7%) с 95% доверительными интервалами (интервалами неопределённости) от 0,6 до 0,634.

к₁ – ожидаемая доля ОПИБ среди детей, иммунизированных в следующем году после расчётного. Согласно расчётным данным (см. рис. 3.3), составляет 0,281 (28,1%) с 95% доверительными интервалами (интервалами неопределённости) от 0,265 до 0,296.

к₂ – ожидаемая доля ОПИБ среди детей, иммунизированных через год после расчётного. Согласно расчётным данным (см. рис. 3.3), составляет 0,058 (5,8%) с 95% доверительными интервалами (интервалами неопределённости) от 0,05 до 0,066.

ЧВ₀ – число детей, иммунизированных вакциной БЦЖ/БЦЖ-М в расчётном году.

$$\text{ОЧО} = \text{ОЧО-3} + \text{ОПРЗ-3} \times k_{>3} \quad (3.2), \text{ где:}$$

ОЧО-3 – показатель ожидаемой частоты ОПИБ, на 100 000 иммунизированных вакциной БЦЖ/БЦЖ-М;

к_{>3} – коэффициент, учитывающий число ОПИБ, которые могут быть выявлены или возникнуть после истечения трёхлетнего периода наблюдения. Составляет 0,043 (4,3% - величина, учитывающая вероятную долю осложнений, развившихся после через 3 года и позже от момента вакцинации).

Для проверки того, насколько точно ОЧО отражает реальную ситуацию по регистрируемым осложнениям вакцинации БЦЖ, мы рассчитали показатель ОЧО и фактический показатель частоты ОПИБ в трёх субъектах Российской Федерации, в которых имелись минимальные (единичные) различия между

числом ОПИБ, внесенным в Регистр ОПИБ и числом ОПИБ, показанных в ф. № 33. К таким субъектам относились Владимирская, Ивановская и Рязанская области. Это создало возможность протестировать методику расчёта ОЧО для территорий с различной частотой ОПИБ.

Алгоритм расчёта показателей был следующим: на первом этапе рассчитывали показатель частоты ОПИБ по данным регистра. Для этого выбирали все осложнения для детей, вакцинированных в период 2005 – 2011 гг., подсчитывали количество зарегистрированных ОПИБ для каждого года по дате вакцинации и рассчитывали отношение числа детей с ОПИБ к числу иммунизированных вакциной БЦЖ/БЦЖ-М в соответствующем году детей. Полученное значение умножали на 100 000. На втором этапе рассчитывали ОЧО. На третьем этапе рассчитывали средние значения показателей в 2005-2011 гг. и сравнивали их между собой.

Различия между усреднённым за 7 лет значением показателя регистрируемой частоты осложнений после вакцинации БЦЖ и ОЧО для Владимирской области составили 1,8%, что вполне приемлемо. Однако столь же очевидно, что ОЧО в виде годового показателя не имеет смысла; необходимо его усреднение в течение длительного периода наблюдения. Впрочем, годовая частота осложнений после вакцинации весьма изменчива (поскольку подвержена влиянию единичных случаев), и также не подлежит анализу (за исключением анализа единичных случаев) без усреднения по годам.

Реализация алгоритма расчёта показателей для Владимирской области показана в таблице 3.5.

Расчёт показателя фактической частоты ОПИБ и ОЧО в 2005 – 2011 гг. для
Владимирской области. В скобках показан источник данных

Год	Число иммунизи- рованных детей, абс. (ф. № 5)	Фактическое число ОПИБ у детей, иммунизированн ых в расчётном году, абс. (Регистр ОПИБ)	Фактическая частота осложнений, на 100 тыс. иммуни- зированных	Число детей, взятых на диспансерный учёт по поводу ОПИБ, абс. (ф. № 33)	Ожидаемое число случаев ОПИБ (расчёт)	ОЧО
2005	16936	0	0,0	0	0,058	0,4
2006	15985	0	0,0	0	0,339	2,2
2007	16584	2	12,1	1	0,956	6,0
2008	17398	0	0,0	1	0,898	5,4
2009	17088	1	5,9	1	0,733	4,5
2010	17044	0	0,0	0	0,562	3,4
2011	15762	2	12,7	2	1,234	8,2
2012	-	-	-	0	-	-
2013	-	-	-	0	-	-
В среднем за 7 лет		-	4,4	-	-	4,3

Различия между средним значением показателя фактической частоты ОПИБ и ОЧО в среднем за 7 лет для Ивановской области составили 14,1%, что частично связано с тем, что по данным ф. № 33 в 2010 г. на диспансерный учёт по поводу ОПИБ было взято два пациента, сведения о которых отсутствовали в Регистре ОПИБ. Если, в порядке проверки работоспособности алгоритма, исключить этих пациентов из ф. № 33, ОЧО составит 27,5 на 100 тыс. вакцинированных, а различия между ним и фактической частотой ОПИБ составят 5,4%.

Реализация алгоритма расчёта показателей для Ивановской области показана в таблице 3.6.

Расчёт показателя фактической частоты ОПИБ и ОЧО в 2005 – 2011 гг. для
Ивановской области

Год	Число иммунизированных детей, абс. (ф. № 5)	Фактическое число ОПИБ у детей, иммунизированных в расчётном году, абс. (Регистр ОПИБ)	Фактическая частота осложнений, на 100 тыс. иммунизированных	Число детей, взятых на диспансерный учёт по поводу ОПИБ, абс. (ф. № 33)	Ожидаемое число случаев ОПИБ (расчёт)	ОЧО
2005	11482	3	26,1	0	1,075	9,8
2006	10700	2	18,7	3	3,323	32,4
2007	11567	3	25,9	4	4,386	39,5
2008	12634	5	39,6	6	4,942	40,8
2009	12192	2	16,4	4	3,32	28,4
2010	12628	6	47,5	2	2,813	23,2
2011	12208	1	8,2	5	3,986	34,1
2012	-	-	-	3	-	-
2013	-	-	-	1	-	-
В среднем за 7 лет		-	26,1	-	-	29,7

Несмотря на большее количество регистрируемых ОПИБ, в Ивановской области точно также как и во Владимирской области, на фактическую частоту ОПИБ оказывали существенное влияние единичные случаи; это происходило несмотря не то, что Ивановская область относилась к субъектам Федерации с высокой частотой ОПИБ. ОЧО в этот период времени был более стабильным, поскольку, в силу специфики расчёта, частично сглаживал «выбросы», обусловленные влиянием единичных случаев.

Реализация алгоритма расчёта показателей для Рязанской области показана в таблице 3.7.

Расчёт показателя фактической частоты ОПИБ и ОЧО в 2005 – 2011 гг. для
Рязанской области

Год	Число иммунизированных детей, абс. (ф. № 5)	Фактическое число ОПИБ у детей, иммунизированных в расчётном году, абс. (Регистр ОПИБ)	Фактическая частота осложнений, на 100 тыс. иммунизированных	Число детей, взятых на диспансерный учёт по поводу ОПИБ, абс. (ф. № 33)	Ожидаемое число случаев ОПИБ (расчёт)	ОЧО
2005	14281	1	7,0	1	0,617	4,5
2006	13156	0	0,0	0	0	0,0
2007	13695	0	0,0	0	0	0,0
2008	14435	0	0,0	0	0,116	0,8
2009	13898	0	0,0	0	0,562	4,2
2010	14025	2	14,3	2	1,35	10,0
2011	13393	0	0,0	0	0,678	5,3
2012	-	-	-	2	-	-
2013	-	-	-	2	-	-
В среднем за 7 лет		-	3,0	-	-	3,6

Различия между фактической частотой ОПИБ и ОЧО в среднем за 7 лет для Рязанской области составили 17,0%. Это связано с тем, что в 2012 и 2013 годах было зарегистрировано больше случаев ОПИБ, чем в течение предыдущих семи лет. При этом они, естественно, не были учтены в показателе фактической частоты ОПИБ, поскольку произошли уже после периода регистрации, однако они не могли не учитываться в усреднённом ОЧО. Тем не менее, даже в такой «экстремальной» ситуации, усреднённый ОЧО показал достаточную устойчивость и применимость для расчёта.

Несмотря на то, что в отдельно взятом субъекте Федерации ОЧО (как и показатель фактической частоты ОПИБ) имеет смысл в виде усреднённого

показателя, в целом по Российской Федерации он вполне может быть рассчитан в виде годового показателя, что позволяет проследить его динамику. Динамика ОЧО за период 2005 – 2013 гг. показана на рисунке (рис. 3.4).

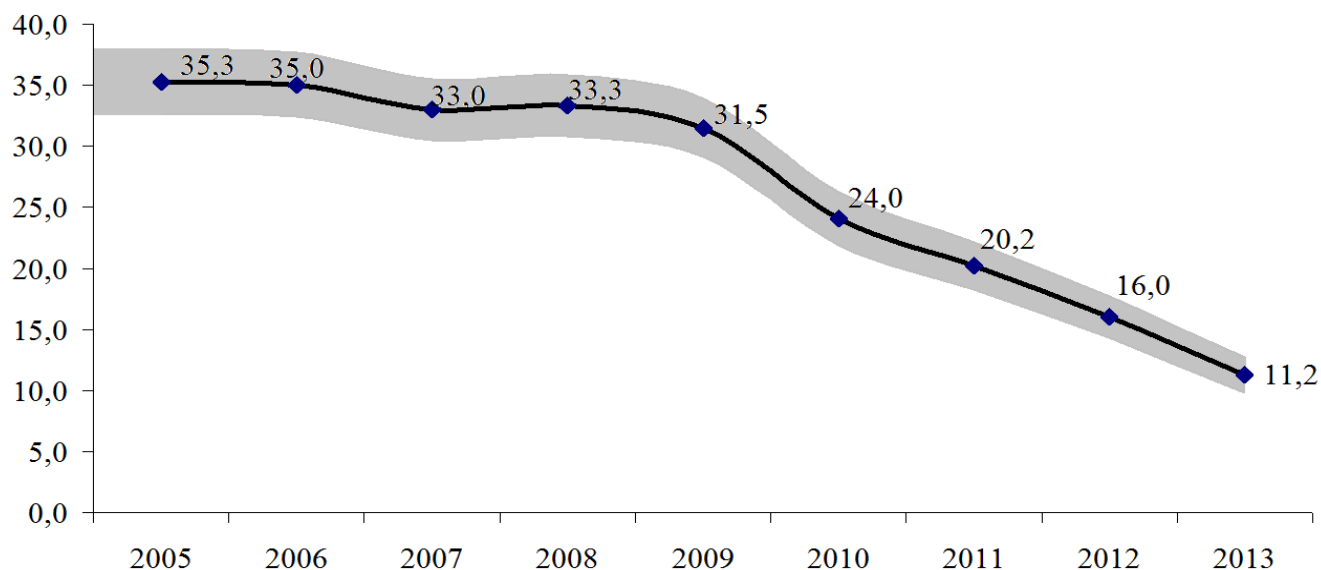


Рис. 3.4. Динамика ОЧО в 2005–2013 гг. в целом по Российской Федерации. Серым цветом показан 95% интервал неопределённости.

Из рисунка видно, что ОЧО в период 2005 – 2009 гг. фактически находился в пределах 95% интервала неопределённости, т.е. его изменения были статистически малозначимыми. Существенное снижение ОЧО началось с 2010 года. Это вполне соотносится с эпидемиологическим трендом числа зарегистрированных ОПИБ (рис. 3.1) за исключением небольшого роста числа ОПИБ в 2009 году, не сопровождавшихся изменением ОЧО. Поскольку число ОПИБ в 2014 и 2015 гг. продолжает снижаться (при относительно постоянном числе вакцинированных детей), в дальнейшем также ожидается снижение ОЧО.

Усреднённый ОЧО позволил нам провести классификацию субъектов Российской Федерации по частоте ОПИБ.

Мы предположили, что частота ОПИБ может иметь географическую и климатическую зависимость, подобно тому, как имеет её показатель заболеваемости туберкулёзом. Для этого мы провели классификацию субъектов Российской Федерации за доступный для наблюдения период времени (2005–2013

гг.) по усреднённой за 9 лет величине ОЧО, провели квартильный анализ и построили картограмму величины показателя ОЧО (рис. 3.5).

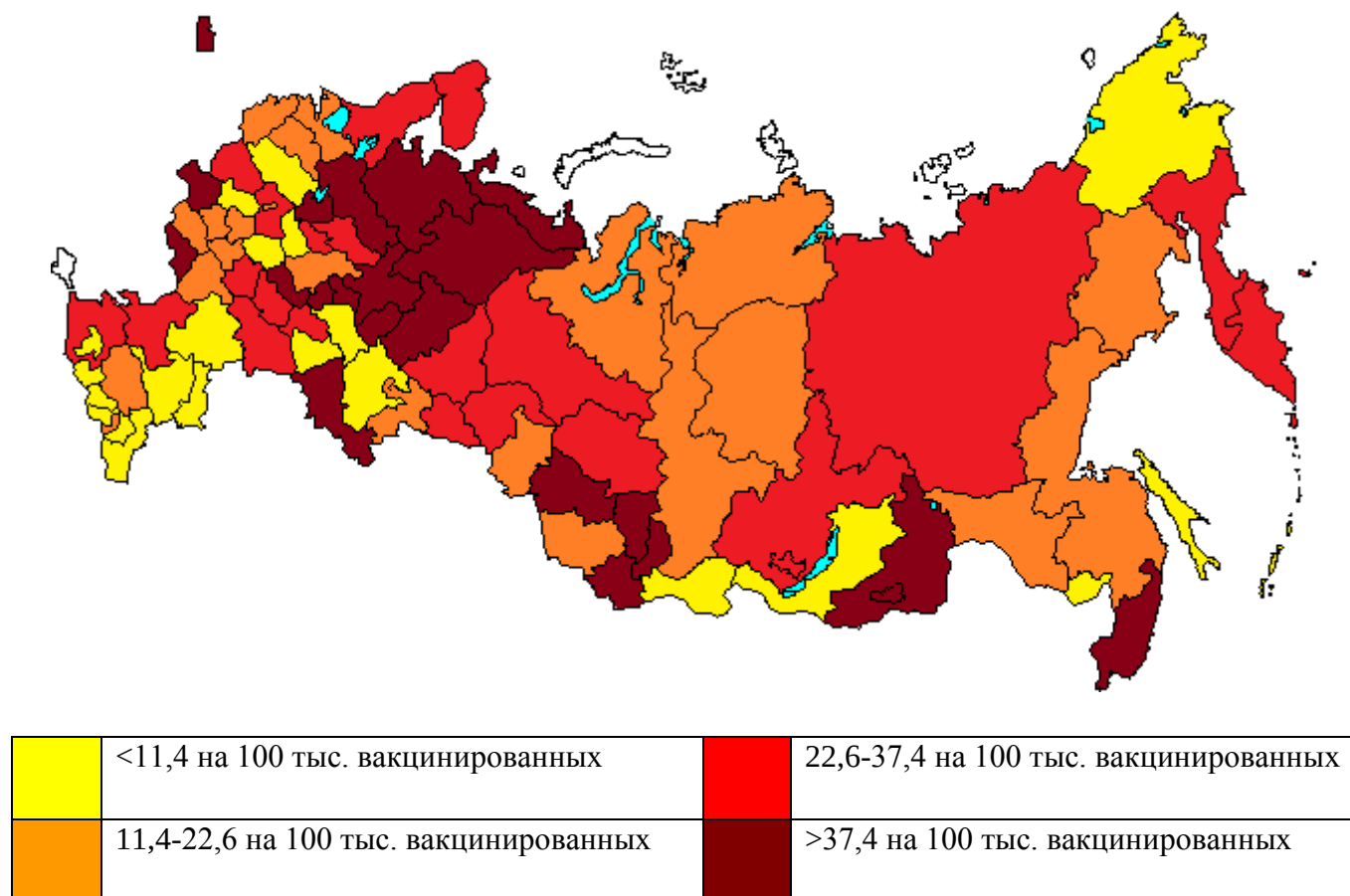


Рис. 3.5. Частота осложнений по субъектам Российской Федерации за 2005–2013 гг. (результаты квартильного анализа).

Явная географическая или климатическая зависимость усреднённого за 9 лет ОЧО отсутствовала, хотя можно заметить высокую частоту ОПИБ в кластере, включающем в себя часть субъектов Северо-Западного (Коми, Архангельская, Вологодская области, Ненецкий автономный округ), Приволжского (Марий Эл, Мордовия, Удмуртия, Чувашия, Пермский край, Кировская область) и Центрального (Ярославская область), имеющих высокую ожидаемую частоту осложнений.

Следует отметить, что величина ОЧО существенно различается в разных субъектах Российской Федерации. Минимальное значение ОЧО составляет 0 (Чукотский автономный округ), максимальная величина – 124 (Ярославская область). 75% квартиль в 3,3 раза больше 25% квартили. Столь существенные различия показателя свидетельствуют о наличии существенной неравномерности регистрации ОПИБ, обусловленные нечетко обозначенными критериями ОПИБ, подлежащего регистрации и диспансерному наблюдению, а также наличие существенных различий подходов при выявлении осложнений.

На популяционном уровне имеются группы населения, имеющие разную восприимчивость к заболеваниям, вызванным микобактериями туберкулёза. Примером этого можно считать население Республики Тыва и других территорий, с заболеваемостью коренного населения, превышающую заболеваемость пришлых его групп. С другой стороны, регистрация различных заболеваний, в том числе – ОПИБ, может зависеть от локальных особенностей системы здравоохранения, имеющейся в конкретном субъекте федерации.

В связи с этим логично предположить наличие общих популяционных причин, влияющих на заболеваемость туберкулёзом и возникновение ОПИБ. Эта гипотеза нуждается в проверке, путём формулирования нулевой гипотезы об отсутствии связи между частотой ОПИБ (в данном случае – ОЧО) и показателем заболеваемости туберкулёзом.

3.4. Сопоставление частоты выявления осложнений после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М с показателем заболеваемости туберкулёзом детей в РФ

Для сопоставления частоты выявления осложнений после вакцинации БЦЖ с показателем заболеваемости туберкулёзом необходимо выбрать возрастные группы, с которыми будет проводиться такое сопоставление. Для этого изучили возраст детей с ОПИБ на момент его выявления (рис. 3.6).

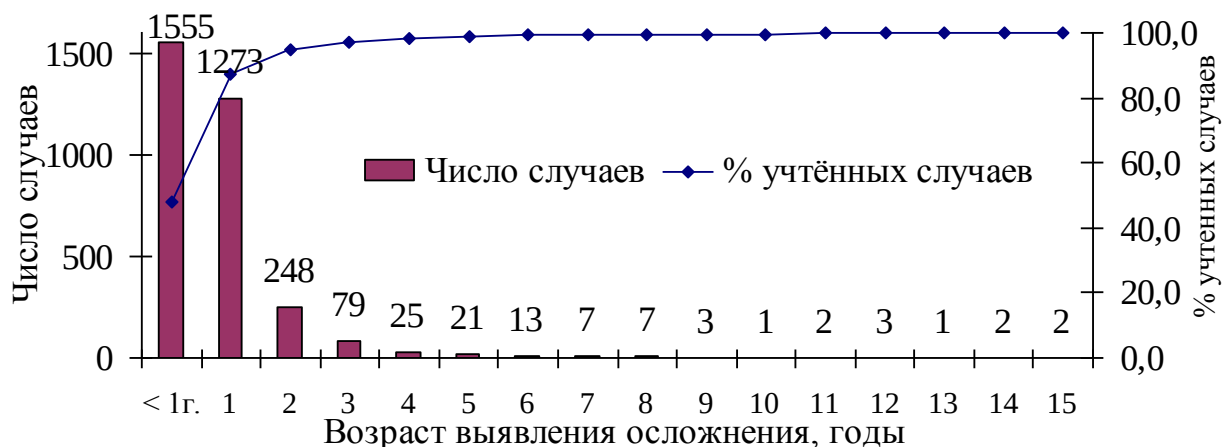


Рис. 3.6. Возраст детей с осложнениями

Из рисунка видно, что в возрасте до 5 лет (возрастная группа 0–4 года), учитывается 98,1% случаев ОПИБ. Прирост случаев ОПИБ, выявленных после 4 лет жизни, незначительный. Возрастная группировка ф. № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулёзом» позволяет корректно рассчитывать показатель заболеваемости детей в возрастных группах 0–4 года, 5–6 лет, 7–14 лет. Из имеющихся возрастных групп представляется наиболее корректным сравнение ОЧО и показателя заболеваемости туберкулёзом по субъектам Российской Федерации, усреднённого за те же годы, за которые был рассчитан ОЧО по субъектам Российской Федерации (2005–2013 гг.).

Зависимость между частотой осложнений и показателем заболеваемости детей 0–4 г. по субъектам Российской Федерации представлена на графике (рис. 3.7).

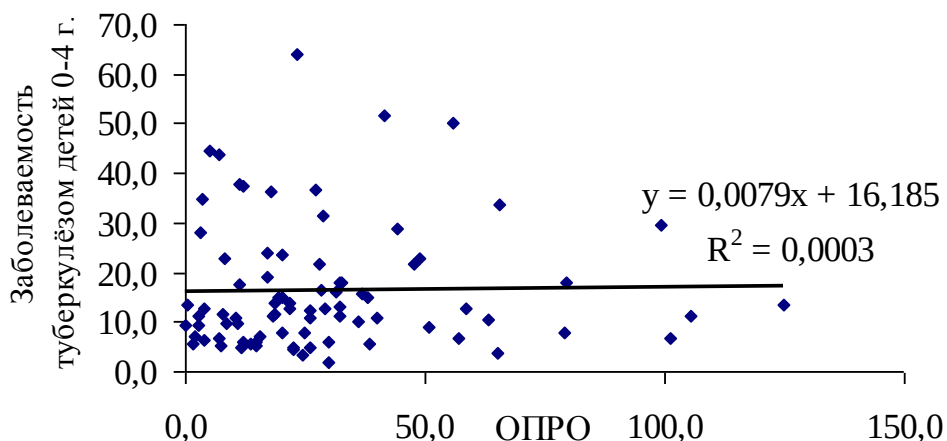


Рис. 3.7. Зависимость между частотой осложнений и показателем заболеваемости детей 0–4 г. туберкулёзом, по усреднённой величине показателей за 2005–2013 гг.

Из графика видно, что зависимость между показателем заболеваемости туберкулёзом детей в возрасте 0–4 г. и ОЧО отсутствует ($s=0,01$), что не позволяет отвергнуть нулевую гипотезу. Таким образом, в возникновении и регистрации ОПИБ и возникновении и регистрации случаев заболевания туберкулёзом играют роль разные причины, не имеющие между собой на эпидемиологическом уровне достаточно общих причин.

Другой гипотезой, нуждающейся в проверке, является возможная отрицательная связь частоты осложнений после вакцинации БЦЖ с показателем заболеваемости туберкулёзом внелёгочной локализации – туберкулёзом периферических лимфатических узлов и туберкулёзом костей и суставов. Основанием для данного предположения является то, что в регионах, не имеющих возможности типировать выделенные из материала микобактерии, осложнения после вакцинации БЦЖ могут учитываться как туберкулёз периферических лимфатических узлов и костно-суставной туберкулёз. Для проверки гипотезы была сформирована нулевая гипотеза (отсутствие такой связи) и изучена зависимость между величиной ОЧО и показателем заболеваемости детей 0–4 г. туберкулёзом внелёгочной локализации – костно-суставным туберкулёзом и туберкулёзом периферических лимфатических узлов (рис. 3.8).

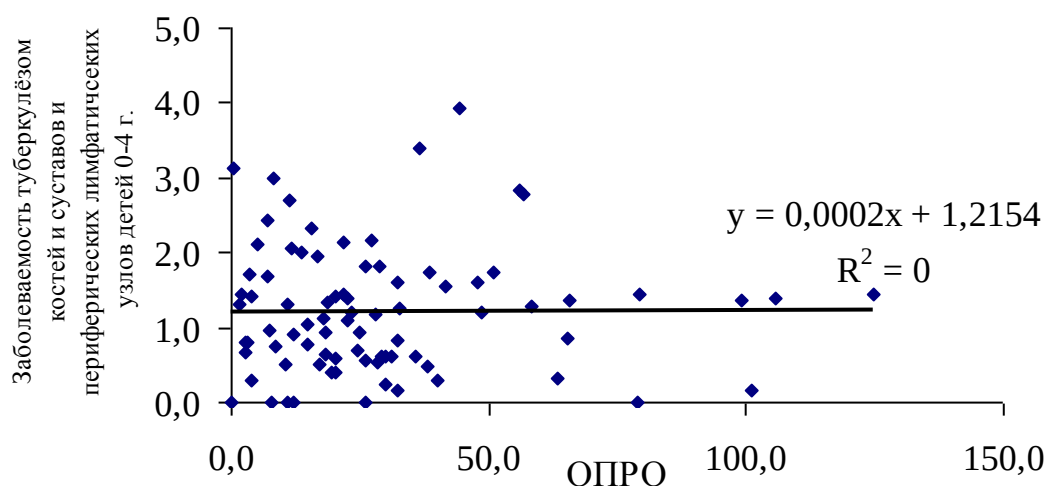


Рис. 3.8. Зависимость между ожидаемой частотой осложнений и показателем заболеваемости детей 0-4 г. туберкулёзом костей и суставов, периферических лимфатических узлов, по усреднённой величине показателей за 2005 – 2013 гг.

Связь между указанными показателями отсутствует. Таким образом, эпидемиологически значимой общности причин, приводящих к возникновению и регистрации случаев туберкулёза и ОПИБ, не выявлено.

3.5. Частота различных осложнений после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в Российской Федерации

В данных литературы различных стран мира приводятся сведения о частоте различных ОПИБ. В связи с этим с научно-практической точки зрения представляется интересным изучение частоты различных ОПИБ в Российской Федерации. Однако при этом следует учитывать то, что при попытке определить частоту тех или иных форм ОПИБ, сроки их развития (время, прошедшее от момента вакцинации до момента выявления осложнения) существенно различаются. В таблице 3.8 приведены сроки развития различных форм ОПИБ по данным Регистра ОПИБ, стратифицированные по семи группам.

Сроки регистрации различных форм осложнений
(от момента вакцинации), лет

Время, лет	Язва		Хол. абсцесс, свищевая форма		Холодный абсцесс без свища		Келоидный рубец		Лимфаденит, без свища		Лимфаденит, свищевая форма		БЦЖ-остит	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	26	72,2	85	95,5	667	83,8	2	20,0	1067	64,9	58	54,7	27	6,3
1	10	27,8	4	4,5	117	14,7	3	30,0	397	24,1	45	42,5	293	68,1
2	0	0,0	0	0,0	7	0,9	0	0,0	82	5,0	3	2,8	87	20,2
3	0	0,0	0	0,0	3	0,4	1	10,0	39	2,4	0	0,0	17	4,0
4	0	0,0	0	0,0	1	0,1	1	10,0	15	0,9	0	0,0	5	1,2
5	0	0,0	0	0,0	1	0,1	0	0,0	15	0,9	0	0,0	1	0,2
6	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	13	0,8	0	0,0	0	0,0
7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	6	0,4	0	0,0	0	0,0
>7	0	0,0	0	0,0	0	0,0	3	30,0	11	0,7	0	0,0	0	0,0
Всего	36		89		796		10		1645		106		430	

Из характера распределения данных следует, что в таблице регистрируются не только непосредственно ОПИБ, но также и остаточные изменения после перенесенных ОПИБ – иная гипотеза не может объяснить регистрацию холодных абсцессов без свища и лимфаденитов без свища через многие годы после вакцинации. Такие дети с ОПИБ могут быть взяты под наблюдение в VB ГДН. Большинство ОПИБ регистрируются в течение 2–3 лет после иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М. В связи с этим для построения математической модели регистрации различных форм ОПИБ целесообразно подробно рассмотреть формы ОПИБ, которые регистрируются через более длительный отрезок времени.

Келлоидные рубцы, сложно ассоциировать со временем, прошедшим после иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М. В структуре ОПИБ они составляют 0,3%.

Половина из них (50,0%; 95%ДИ: 30,0-79,0) регистрируется в течение первых трёх после вакцинации, 60%; (95%ДИ: 29,7-86,6) – в течение четырёх лет, а 70% (95%ДИ: 39,7-92,9) - в течение пяти лет после вакцинации.

Бессвищевые формы холодных абсцессов в 98,5% (95%ДИ: 97,5-99,2) случаев регистрируются в течение двух, 99,4% (95%ДИ: 98,7-99,8) в течение трёх, и в 99,8% (95% ДИ: 99,3-99,9) – в течение четырёх лет после иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М. В течение 5 лет после иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М регистрировались все эти формы ОПИБ. Таким образом, даже учёт трёхлетнего периода их регистрации можно считать достаточным.

Лимафдениты без свища достаточно часто регистрируются в виде остаточных изменений после ОПИБ. По результатам несистематизированных наблюдений, чаще всего это происходит при обследовании ребенка по поводу высокой чувствительности к туберкулину, в результате которого выявляются обызвествлённые, аксилярные лимфатические узлы. В течение первых трёх лет регистрируется 94,0% (95%ДИ: 92,8-95,1), в течение четырёх лет – 96,4% (95%ДИ: 95,4-97,2), в течение пяти лет – 97,3% (95%ДИ: 96,4-98,0). При анализе данных таблицы видно, что после первых четырёх лет после иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М выявлялось практически постоянное число этих ОПИБ, убывающее после семи лет до единичных случайных находок.

БЦЖ-оститы редко регистрируются в год иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М (рис. 3.9).

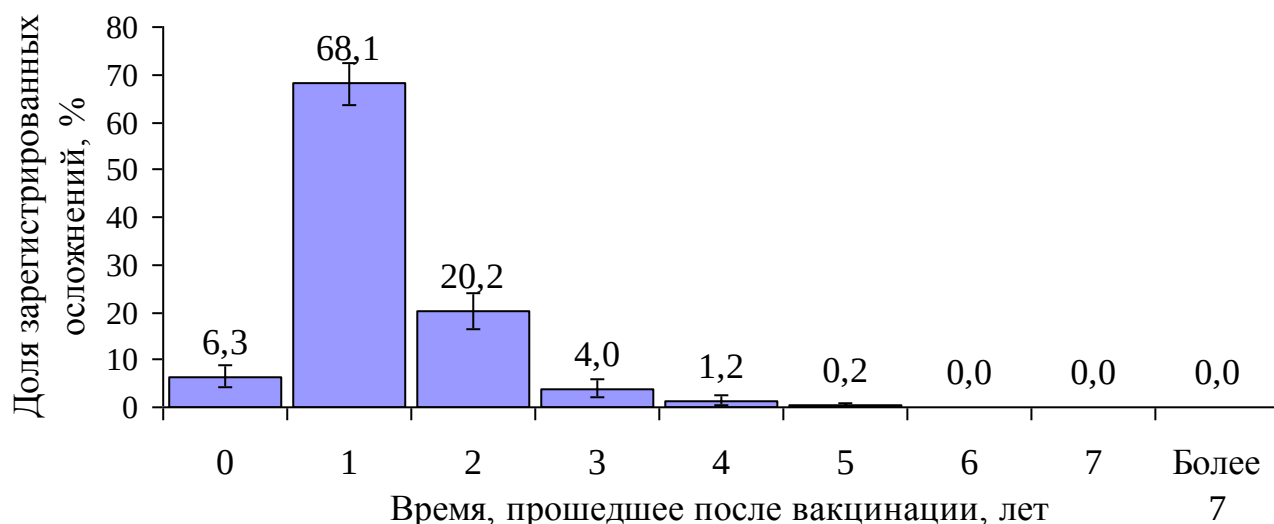


Рис. 3.9. Зависимость доли зарегистрированных БЦЖ-оститов от общего количества БЦЖ-оститов (в %) от времени, прошедшего после иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М (в годах). Вертикальными линиями показаны 95% доверительные интервалы.

Большинство (74,4%; 95%ДИ: 70,2-78,4) случаев БЦЖ-оститов выявлялось в течение 2 лет после иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М. Через 3 года выявлялось 94,7% (95%ДИ: 92,3-96,6) случаев, через 4 года – 98,6% (95%ДИ: 97,3-99,5) случаев, через 5 лет – 99,8% случаев (95%ДИ: 99,1-100,0).

Учитывая динамику выявления случаев, для описания эпидемиологической картины отсрочено выявляемых ОПИБ, необходимо выбрать разумный компромисс между полнотой учёта ОПИБ и временем последнего рассчитанного актуального показателя. Согласно проведенным расчётам, пятилетнего периода ожидания вполне достаточно для расчёта актуального значения показателей частоты выявления (развития) отдельных форм ОПИБ; т.е. ближайшее значение показателя частоты отдельных форм ОПИБ будет получено для детей вакцинированных БЦЖ в 2012 году.

Для построения эпидемиологической модели необходимо учитывать структуру выявляемых ОПИБ. Структура осложнений, включенных в регистр, по

годам, прошедшим от момента вакцинации, за пятилетний период представлена в таблице 3.9.

Таблица 3.9.

Структура осложнений, выявляемых в различные периоды после проведенной иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М, %

Период после иммунизации, г.	Клиническая форма осложнений							
	язва	холодный абсцесс со свищом	холодный абсцесс без свища	келлоидный рубец	лимфаденит без свища	лимфаденит, свищевая форма	БЦЖ-остит	всего
0	1,3	4,4	34,5	0,1	55,2	3,0	1,4	1932
1	1,2	0,5	13,5	0,3	45,7	5,2	33,7	869
2	0,0	0,0	3,9	0,0	45,8	1,7	48,6	179
3	0,0	0,0	5,0	1,7	65,0	0,0	28,3	60
4 и >	0,0	0,0	2,8	5,6	83,3	0,0	8,3	72

Для построения модели частоты ОПИБ, следует модифицировать формулы (3.1) и (3.2) до вида (3.3) и (3.4) с учётом большего периода наблюдения после проведенной вакцинации и доли каждой из клинических форм ОПИБ (i) в указанный период времени (d).

$$\text{ОЧО-4}_i = 100000 \times (\text{ЧО}_0 \times k_0 \times d_{0,i} + \text{ЧО}_1 \times k_1 \times d_{1,i} + \text{ЧО}_2 \times k_2 \times d_{2,i} + \text{ЧО}_3 \times k_3 \times d_{3,i}) / B_0 \quad (3.3)$$

$$\text{ОЧО}_i = \text{ОЧО} + \text{ОЧО} \times k_{4>} \times d_{4>,i} \quad (3.4), \text{ где:}$$

ОЧО_i – значение ожидаемого показателя ожидаемой частоты ОПИБ для осложнения клинической формы i.

ОЧО-4_i – значение ожидаемого показателя ожидаемой частоты ОПИБ для осложнений клинической формы i для четырёхлетнего периода наблюдения

ЧО_x – число ОПИБ, выявленных через X лет после вакцинации;

k_x – коэффициент, учитывающий вероятность возникновения ОПИБ через X лет после иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М. Значения коэффициента для 0, 1, 2 лет после иммунизации указаны в пояснении к формуле (3.1). Для 3 лет после иммунизации значение коэффициента составляет 0,024 (см. рис. 3.3). Для 4 и более лет после иммунизации ($4>$) значение коэффициента также составляет 0,02.

dx, I – доля осложнения i через X лет после иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М в общей структуре ОПИБ. Определяется из приведенной выше таблицы 3.8 путём приведения процентного выражения частоты к разам.

B_0 – число детей, иммунизированных вакциной БЦЖ/БЦЖ-М. в отчётном году.

В таблице 3.10 приведены показатели ожидаемой частоты различных клинических форм осложнений после иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М в 2005–2012 гг. в целом по Российской Федерации.

Таблица 3.10

Ожидаемая частота различных форм осложнений в 2005–2012 гг.

Годы	Клиническая форма осложнений							
	язва	холодный абсцесс со свищом	холодный абсцесс без свища	келлоидный рубец	лимфаденит без свища	лимфаденит, свищевая форма	БЦЖ-остит	всего
2005	0,4	1,0	9,1	0,1	17,9	1,2	4,5	34,2
2006	0,4	1,0	8,9	0,1	17,8	1,2	4,6	34,0
2007	0,4	0,9	8,3	0,1	16,7	1,1	4,5	32,0
2008	0,4	0,9	8,4	0,1	16,9	1,2	4,5	32,3
2009	0,4	1,0	8,5	0,0	16,2	1,0	3,3	30,5
2010	0,3	0,7	6,4	0,0	12,3	0,8	2,8	23,3
2011	0,2	0,6	5,3	0,0	10,3	0,7	2,3	19,6
2012	0,2	0,5	4,4	0,0	8,3	0,5	1,6	15,5

Суммарно усреднённая за 8 лет ожидаемая частота местных ОПИБ (инфильтрат, холодный абсцесс, язва по усреднённым за 8 лет показателям) составила $8,6 \pm 2,1$ на 100 тыс. вакцинированных, лимфаденитов – $15,5 \pm 4,0$ на 100 тыс. вакцинированных, БЦЖ-оститов – $3,5 \pm 1,2$ на 100 тыс. вакцинированных.

Резюме

В настоящее время имеется два источника получения информации о случаях ОПИБ – форма Федерального статистического наблюдения № 33 и Регистр ОПИБ. Информация в ф № 33 не позволяет корректно рассчитывать эпидемиологические показатели вследствие отсутствия полицевой информации, а информация, содержащаяся в Регистре ОПИБ, не позволяет их рассчитывать вследствие неполноты сведений в нём.

Существующая система движения информации об ОПИБ не позволяет оперативно принимать управленческие решения, в том числе – обнаруживать и изымать из оборота реактогенные серии вакцины. Это, прежде всего, обусловлено медленным движением информации при использовании почтовых отправок и централизованной работе оператора. Целесообразна разработка системы, имеющей web-интерфейс для оперативного внесения информации в Регистр ОПИБ.

Путём расчётов установлено, что существующая система, тем не менее, позволяет проводить прикладные научные исследования в рамках содержащейся в Регистре ОПИБ информации. Число записей в Регистре ОПИБ в несколько раз превышает размер выборочной совокупности, необходимой для проведения исследований с точностью 95% и погрешностью 5%.

Оценка результативности лечебных мероприятий ограничена возможностью расчёта среднего срока диспансерного наблюдения, которая, тем не менее, в ряде случаев также не может быть корректно рассчитана (вследствие малой величины генеральной совокупности, либо вследствие погрешностей при заполнении ф. № 33). Сведения, имеющиеся в Регистре ОПИБ, позволяют лишь с

существенной задержкой оценивать назначенные методы лечения. Целесообразно создание системы полицевого мониторинга с web-интерфейсом, дающего возможность продольного наблюдения с привлечением экспертов Республиканского центра по осложнениям противотуберкулезной вакцины Минздрава России и «Научного центра экспертизы средств медицинского применения».

На протяжении 15-летнего периода наблюдения отмечается тенденция к снижению абсолютного числа случаев ОПИБ, в первую очередь – за счёт снижения числа случаев ОПИБ с локальными и ограниченными поражениями.

Большинство ОПИБ развивается в первые 3 года после вакцинации: 61,7% – в первый, 28,1% - во второй и 5,8% - в третий год после вакцинации. 98,1% случаев развивается у детей в возрасте до 5 лет. Анализ частоты возникновения ОПИБ возможен путём расчёта ожидаемой частоты ОПИБ (ОЧО), учитывающий вероятность развития ОПИБ в течение ряда лет после проведенной иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М. Предложенный показатель ОЧО демонстрирует достаточную надёжность в условиях сопоставления с показателем фактической частоты ОПИБ в трёх субъектах Федерации, имеющих минимальные расхождения между сведениями ф. № 33 и Регистром ОПИБ.

ОЧО в 2005–2009 гг. изменялся незначительно, и составлял 33,0-35,3 на 100 тыс. вакцинированных, а начиная с 2010 года начал снижаться, достигнув в 2013 г. 11,2 на 100 тыс. вакцинированных. Географической и климатической зависимости ОЧО выявлено не было, однако в ходе картографического исследования был выделен кластер, включающий в себя рядом расположенные регионы с высокой частотой осложнений. Кластер включает в себя часть субъектов Северо-Западного (Коми, Архангельская, Вологодская области, Ненецкий автономный округ), Приволжского (Марий Эл, Мордовия, Удмуртия, Чувашия, Пермский край, Кировская область) и Центрального (Ярославская область) федеральных округов.

Гипотезы о связи частоты ОПИБ (на основании рассчитанного ОЧО) с показателем заболеваемости всеми формами туберкулёза, а также изолированной заболеваемостью туберкулёзными лимфаденитами и костно-суставным туберкулёзом у детей 0–4 лет не подтвердились.

Предложен способ расчёта ожидаемой частоты регистрации различных ОПИБ, учитывающий сроки регистрации различных клинических форм ОПИБ и их структуру в зависимости от срока, прошедшего от иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М до регистрации ОПИБ.

Установлено, что по усреднённым за 8 лет данным в целом по Российской Федерации ожидаемая частота местных ОПИБ (инфильтрат, холодный абсцесс, язва) составила $8,6 \pm 2,1$ на 100 тыс. иммунизированных, БЦЖ-лимфаденитов – $15,5 \pm 4,0$ на 100 тыс. иммунизированных, БЦЖ-оститов – $3,5 \pm 1,2$ на 100 тыс. иммунизированных.

Следует отметить, что величина ОЧО существенно различается в разных субъектах Российской Федерации. Минимальное значение ОЧО составляет 0 (Чукотский автономный округ), максимальная величина – 124 (Ярославская область). 75% квартиль в 3,3 раза больше 25% квартиля. Столь существенные различия показателя свидетельствуют о наличии существенной неравномерности регистрации ОПИБ, обусловленные нечетко обозначенными критериями ОПИБ, подлежащего регистрации и диспансерному наблюдению, а также наличие существенных различий при выявлении ОПИБ.

Анализ показателей частоты осложнений после вакцинации и ревакцинации БЦЖ как в целом по России, так и в регионах свидетельствует о важности оценки состояния вакцинопрофилактики для обоснования мероприятий по снижению поствакцинальной патологии. Изучение этих показателей на всех территориях выявило резкое их различие между территориями, как среди вакцинированных, так и по видам осложнений. Это объясняется, прежде всего, уровнем организации противотуберкулезной службы по вакцинопрофилактике на каждой территории

(подготовка кадров, проводящих прививку против туберкулеза, контроль за ее проведением). Кроме того, число осложнений растет по мере улучшения их регистрации.

ГЛАВА 4.

ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА В МОСКОВСКОМ МЕГАПОЛИСЕ

Борьба с туберкулезом является приоритетным направлением работы системы здравоохранения многих стран мира. Это связано по-прежнему с высокими значениями показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза, как во всем мире, так и в Европейском регионе [152, 159, 180, 214]. Эффективная вакцинация против туберкулеза является одним из ключевых элементов стратегии контроля и элиминации данного заболевания [5, 61]. В настоящее время самой эффективной вакциной против туберкулеза является БЦЖ, использование которой для профилактики туберкулеза, в особенности у детей раннего возраста, имеет большое значение для предупреждения распространения заболевания среди населения [20, 50, 273]. Как можно более раннее введение вакцины БЦЖ в периоде новорожденности обеспечивает защиту от наиболее тяжелых клинических форм туберкулеза, например, милиарного туберкулеза и туберкулезного менингита [3, 5, 9, 117, 302].

В то же время, в разных странах ведутся дискуссии о переходе от общенациональной иммунизации вакциной БЦЖ к селективной вакцинации, несмотря на то, что прекращение иммунизации населения в прошлом приводило к повышению частоты тяжелых клинических форм туберкулеза [159, 314].

В течение первой половины XX столетия вакцина БЦЖ применялась в Европе повсеместно [159, 302].

В настоящее время в Германии, Греции, Мальте, Финляндии, Исландии вакцинация при рождении не проводится. В Дании, Франции, Италии, Испании проводится выборочная вакцинация в группах риска. Стандарты иммунизации вакциной БЦЖ в каждой стране Европы находятся под контролем Европейского бюро ВОЗ [145, 159].

Москва – крупный мегаполис, где на эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу значительное влияние оказывает процесс миграции населения. Для

города Москвы характерны максимальные для субъектов Российской Федерации маятниковая миграция и постоянный приток населения, что оказывает существенное влияние на общую эпидемиологическую ситуацию по туберкулезу в городе через так называемый «завозной» туберкулез [99]. Государственной программой города Москвы на среднесрочный период (2012–2016 гг.) «Развитие здравоохранения города Москвы (Столичное здравоохранение)», утвержденной постановлением Правительства г. Москвы от 4 октября 2011 г. № 461-ПП, предусмотрен массовый охват населения профилактическими прививками. В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок и по эпидемическим показаниям охват новорожденных противотуберкулезной вакцинацией должен быть не менее 95 % [93]. Ежегодно в г. Москве рождаются около 130 тыс. детей, вопрос об их вакцинации должен быть рассмотрен как с медицинской, так и с экономической точки зрения.

Нами проведен анализ эффективности вакцинации и проблем, связанных с ограничениями охвата вакцинацией, а именно, медицинских отводов, отказов от вакцинации и поствакцинальных осложнений в г. Москве за 2004–2014 гг.

Сведения по г. Москве за 2004–2014 гг. об эпидемиологических показателях по туберкулезу и числе детей, взятых на диспансерный учет по V группе в связи с осложнениями после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, были взяты из форм официальной статистической отчетности № 33 и разработочных таблиц, используемых в городе. Разработочные таблицы по вакцинации, внедренные в г. Москве с 2012 г., заполняются ежеквартально нарастающим итогом. Сведения о вакцинации поступают из детских поликлиник и роддомов в филиалы МНПЦ борьбы с туберкулезом. В них отражают охват вакцинацией БЦЖ/БЦЖ-М в роддоме и в детских поликлиниках, число не вакцинированных в родильных отделениях и поликлиниках, причины медицинских отводов. Подробные сведения о 295 случаях осложнений вакцинации, зарегистрированных в 2004–2014 гг., получены из регистра мониторинга осложнений БЦЖ/БЦЖ-М и амбулаторных карт (форма №025/у) детского консультативно-диагностического отделения

(ДКДО) городского консультационно-диагностического центра (ГКДЦ) Центра борьбы с туберкулезом.

4.1. Показатель заболеваемости и смертности детей от туберкулеза по данным г. Москвы

Заболеваемость детей туберкулезом считается важным прогностическим эпидемиологическим показателем, отражающим общую эпидемическую ситуацию по туберкулезу.

В г. Москве показатель заболеваемости детей 0–14 лет среди постоянного населения в 2010–2014 гг. имел тенденцию к снижению и составил в 2014 г. 4,7 на 100 тыс. постоянного населения. Территориальный показатель заболеваемости детей 0–14 лет составил в 2014 г. 7,5 на 100 тыс. населения (рис. 4.1) [99].

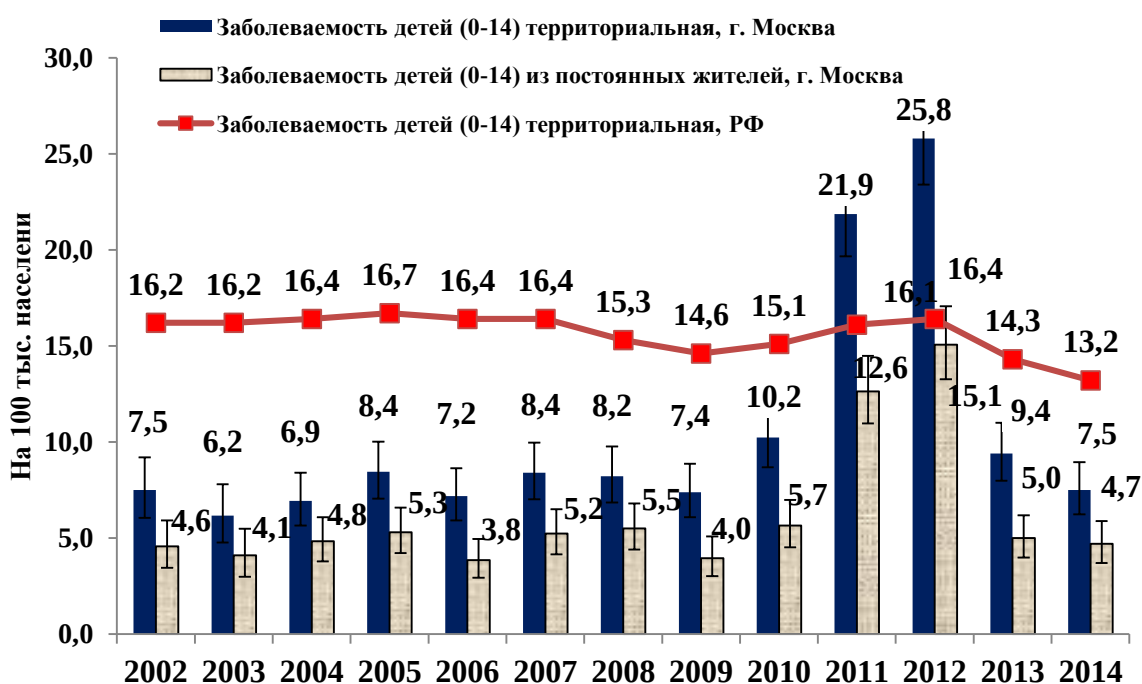
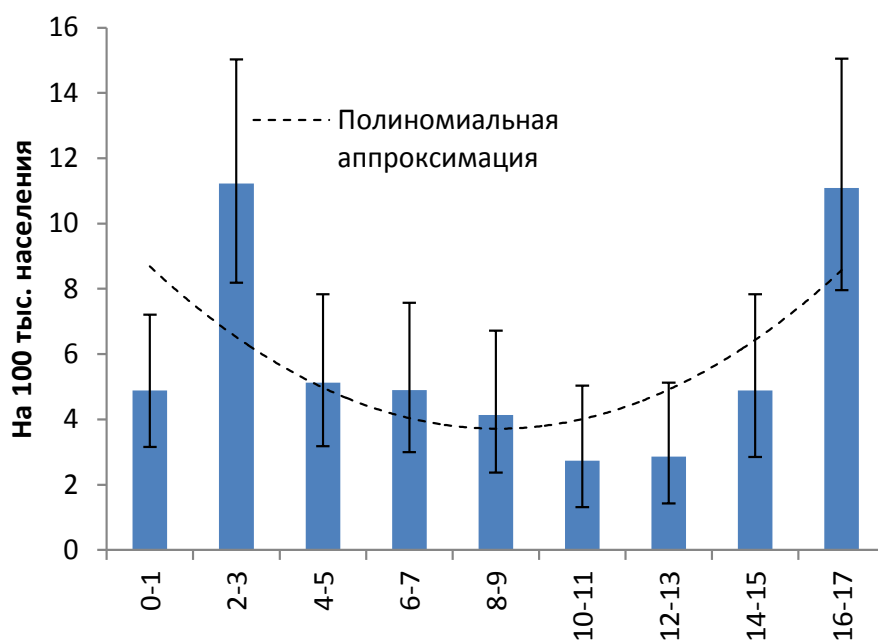


Рис. 4.1. Показатели заболеваемости туберкулезом детей (на 100 тыс. детского населения).

Для подтверждения эффективности вакцинации детей мы проанализировали показатель заболеваемости в различных возрастных группах.

Несмотря на снижение в г. Москве общего показателя заболеваемости туберкулезом среди детей, значение показателя за 2013–2014 гг. в возрасте 2–3 года относительно высока – 11,2 (95% ДИ: 8,2–12,5) (рис. 4. 2), причем в этом возрасте регистрируют первичные формы заболевания (93% случаев с первичным туберкулезным комплексом и туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов). К 10–13 годам значение показателя резко падает до 2,8 (95%ДИ: 1,7–4,3), становясь достоверно ниже его значения для 2–3 лет, ($p<0,01$). Половина случаев заболевания в этом возрасте (52%) – это уже вторичный туберкулез – туберкулез легких и, наконец, к 14–17 годам заболеваемость вновь возрастает до 8,1 (95%ДИ: 6,1–8,5) с преобладанием туберкулеза легких (81%) (рис. 4.3).



А)

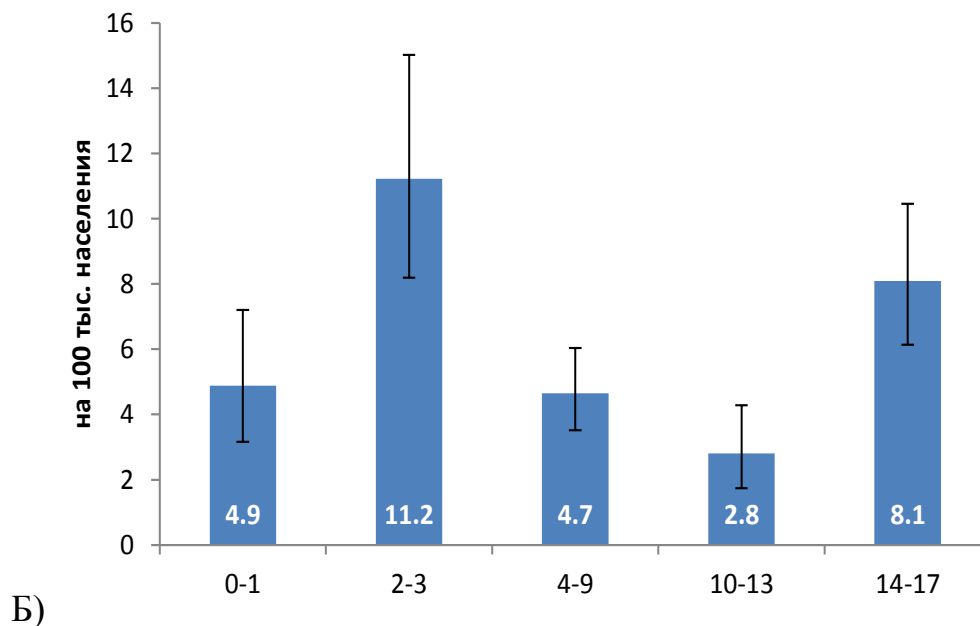


Рис. 4.2 (А, Б). Возрастная структура территориальной заболеваемости детей в г. Москве (на 100 тыс. соответствующего населения).

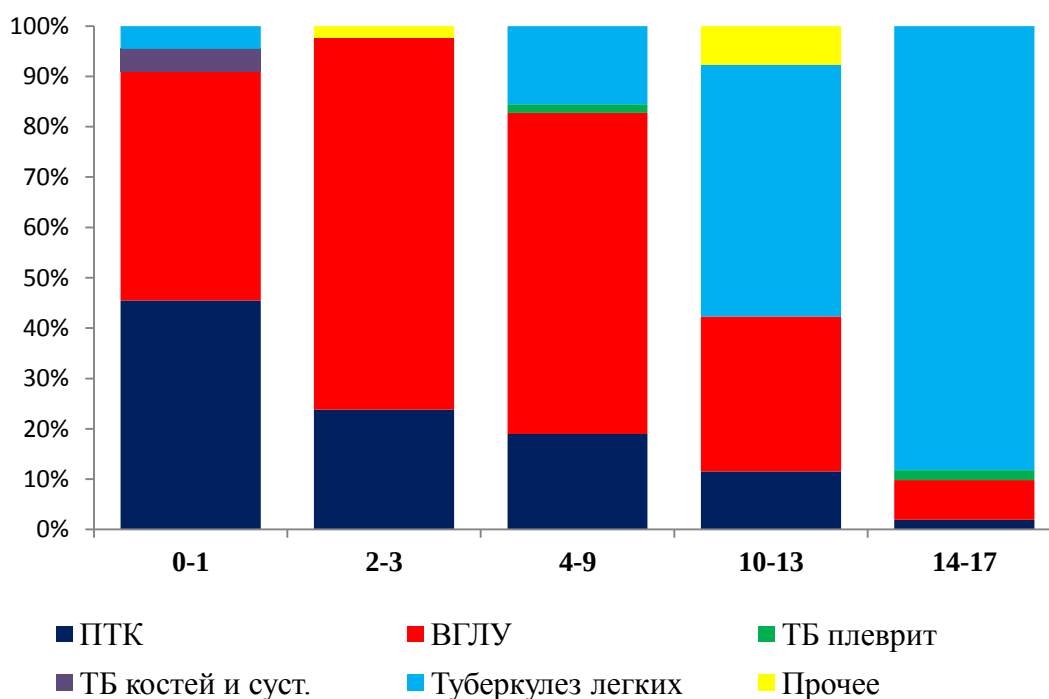


Рис.4.3. Диагностическая структура территориальной заболеваемости детей в г. Москве (на 100 тыс. соответствующего населения).

Для оценки необходимости иммунизации детей раннего возраста, на основе данных регистра мониторинга туберкулеза проанализированы сведения обо всех

Показатель смертности детей от туберкулеза в Московском мегаполисе на протяжении последних десяти и более лет формируют единичные случаи. В основном это дети мигрантов, невакцинированные, раннего возраста, из контакта с бациллярными больными из близкого окружения. Показатель смертности от туберкулеза детей в 2011–2014 гг. равен 0,24 на 100 тыс. населения (4 случая). В 2014 году на территории Москвы зарегистрирован один случай смерти ребенка от туберкулеза из числа непостоянного населения города. Девочка, родившаяся на Украине, умерла в возрасте 7 мес от туберкулезного менингоэнцефалита. Ребенок не был иммунизирован против туберкулеза на Украине из-за отсутствия вакцины БЦЖ в роддоме, далее от проведения профилактических прививок мать отказалась.

Таким образом, вакцинация необходима сразу после рождения. Вакцинация защищает детей от тяжелых форм туберкулеза. В нашем исследовании пик заболевших пришелся на возраст 2–3 года – это дети, не привитые БЦЖ, из контакта с бациллярными больными из близкого окружения.

4.2. Особенности специфической противотуберкулезной профилактики – вакцинации детей г. Москве

В настоящее время в городе для вакцинации детей используют отечественную противотуберкулезную вакцину БЦЖ/БЦЖ-М. Согласно Национальному календарю профилактических прививок (приказ Минздрава России от 21 марта 2014 г. N 125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» и приказ Департамента здравоохранения г. Москвы от 4 июля 2014 г. № 614 «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям») новорожденные подлежат иммунизации вакциной БЦЖ-М на 3–7 день жизни. Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по городу Москве считает вакцинированными в период новорожденности детей, получивших иммунизацию в родильных домах и детских поликлиниках в срок до 30 дней жизни.

В 2014 году в г. Москве родилось 134 216 детей. Вакциной БЦЖ-М вакцинировано 111 030 новорожденных, вакциной БЦЖ – 30 детей (из числа контактных по туберкулезу), всего – 111 060 новорожденных (рис. 4.4).

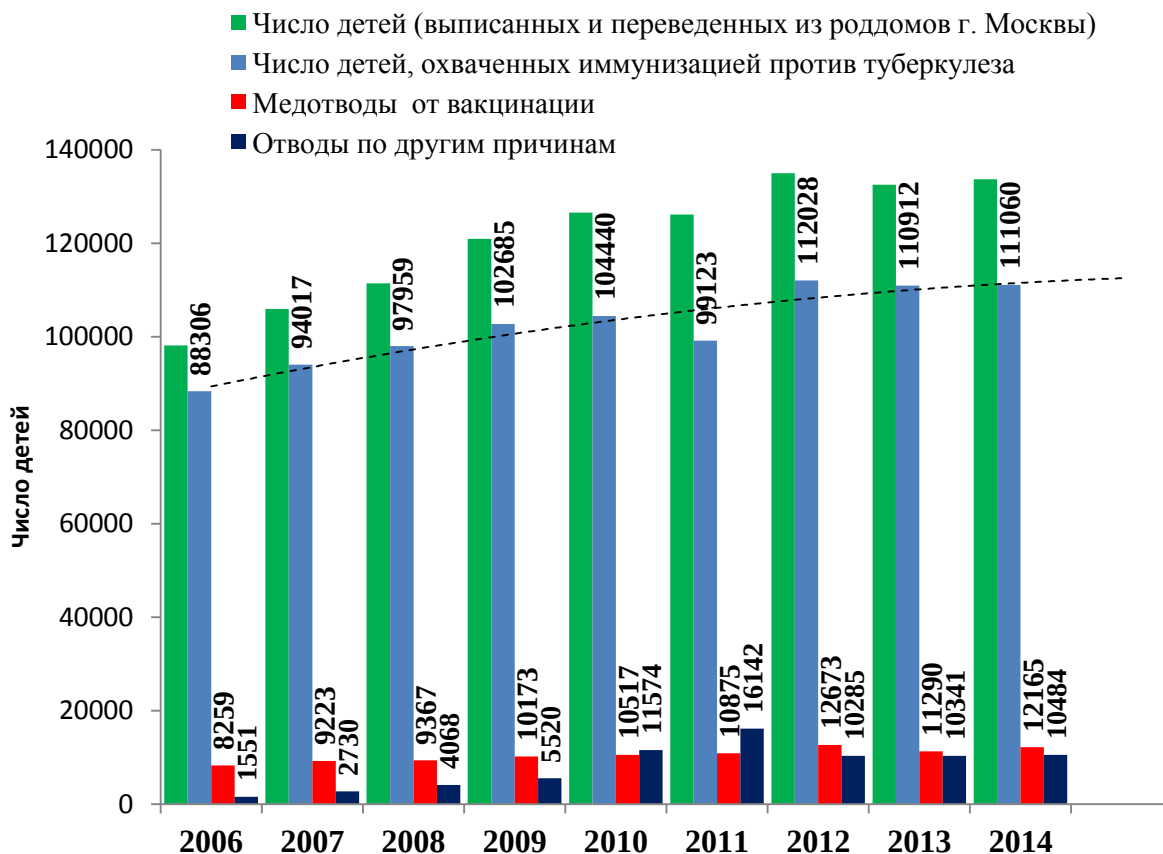


Рис. 4.4. Иммунизация против туберкулеза в г. Москве, абсолютное число детей (форма №33). Пунктиром показана полиномиальная аппроксимация числа детей, охваченных иммунизацией против туберкулеза.

В течение года в физиологических роддомах города Москвы было иммунизировано против туберкулеза вакциной БЦЖ-М – 84 799 (82,9%) новорожденных. В специализированных роддомах (с патологией и болезнями сердечно сосудистой системы, эндокринными заболеваниями, болезнями крови и резус-конфликтом, почечной патологией, инфекционными заболеваниями и специализирующие на преждевременных родах), был иммунизирован против туберкулеза вакциной БЦЖ и БЦЖ-М – 26 261 (83,5%) ребенок. В целом охват иммунизацией против туберкулеза в родильных домах составил 83,1% (рис. 4.5).

Мы провели анализ причин отводов от вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в г. Москве. Общее число новорожденных, не вакцинированных по медицинским противопоказаниям при выписке из родильного дома, составило в 2014 г. 12 165 (9,1%) человек (рис. 4.5).



Рис. 4.5. Охват вакцинацией в родильных домах г. Москвы и отводы от вакцинации против туберкулеза, 2006–2014 гг.

Причиной медицинских отводов явилась сопутствующая патология в постнатальном периоде: внутриутробная инфекция плода у 2990 (24,6%) детей, поражение центральной нервной системы у 2243 (18,4%), недоношенность у 1504 (12,4%), врожденные пороки у 490 (4,0%), сифилис у 3 (0,1%), синдром дыхательных расстройств у 1409 (11,6%), гемолитическая болезнь новорожденных у 679 (5,6%), травмы у 30 (0,2%), хирургическая патология у 126 (1,0%), внутриутробная гипотрофия у 621 (5,1%) и прочие заболевания у 1459 (17%) детей.

Доля новорожденных, не вакцинированных по другим причинам (отказы родителей, ранняя выписка), составила в 2014 г. 7,4%. Последние четыре года доля

немедицинских причин превышала 6% (от 6,1 до 7,4%) (рис. 4.6). Причем все эти годы увеличивалось число и доля отказов родителей от иммунизации против туберкулеза. Число таких отказов достигло в 2014 г. 9847 случаев или 7,4% от всех детей, выписанных из родильных домов г. Москвы (рис. 4.6). Другие причины включают отводы в связи с ранней выпиской или с отказами родителей.

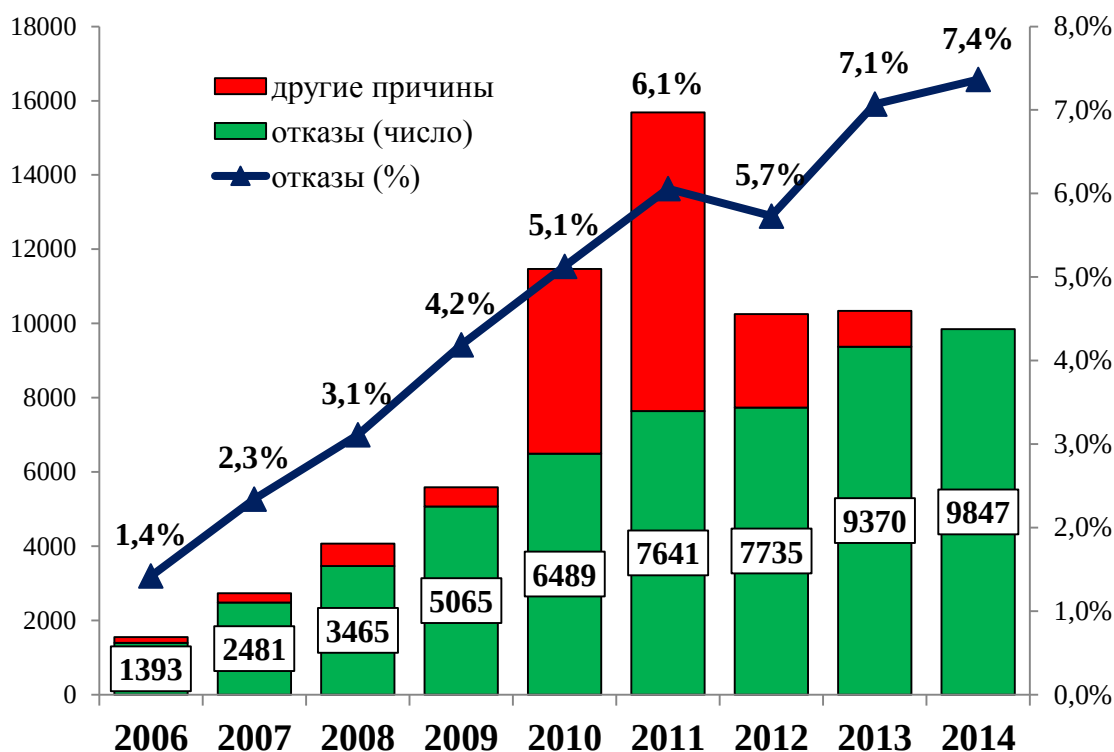


Рис. 4.6. Число и структура немедицинских отводов от вакцинации БЦЖ-М.

Вакцинация в роддомах не отражает итоговый показатель охвата иммунизацией вакциной БЦЖ и БЦЖ-М ввиду того, что часть детей, не вакцинированных в родильном доме по медицинским противопоказаниям или по другим причинам, впоследствии прививается вакциной БЦЖ-М в поликлиниках, после исключения противопоказаний и получения согласия родителей. Так, в 2014 году охват вакцинацией БЦЖ-М в поликлиниках детей, не вакцинированных в роддомах, несколько улучшился по сравнению с предыдущим годом и составил 56,2% от нуждающихся в её проведении, (в 2013 г. – 51,1%) (рис. 4.7).

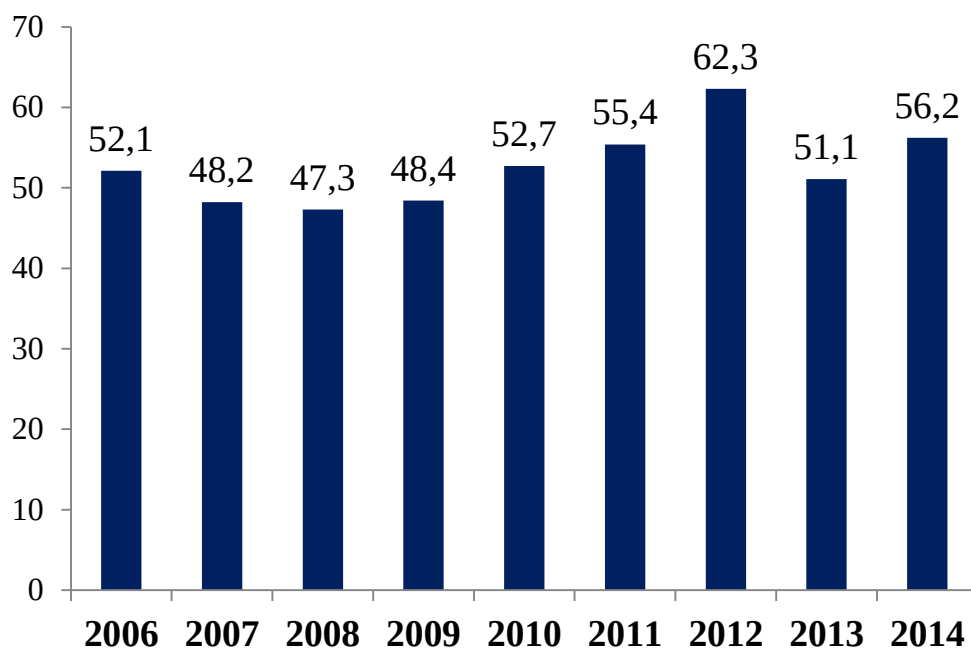


Рис. 4.7. Охват противотуберкулезной вакцинацией в поликлиниках от числа невакцинированных в родильном доме (%), г. Москва.

Однако в поликлиниках г. Москвы на протяжении ряда лет охвачены вакцинацией БЦЖ-М чуть более половины детей от нуждающихся, что нельзя признать достаточным.

В число детей, не получивших вакцинацию БЦЖ-М, входят и дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей. Всего в г. Москве за весь период регистрации (1998 по 2014 гг.) родился живым 8091 ребенок от женщин с ВИЧ-инфекцией. В этот же период в Московском городском центре СПИД (МГЦС) наблюдали 7660 детей, рожденных женщинами с ВИЧ-инфекцией, из них на начало 2015 г. было 403 ребенка, больных ВИЧ-инфекцией. В МНПЦ борьбы с туберкулезом на диспансерном учете на начало 2015 года состояло 12 детей с сочетанной инфекцией ВИЧ/туберкулез [83]. Доля детей из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции в структуре медицинских отводов в г. Москве за период 2006–2014 гг. имеет тенденцию к снижению, с 6,6 до 4,8%, в то время как абсолютное число детей, рожденных от женщин с ВИЧ-инфекцией, растет (рис. 4.8, 4.9).

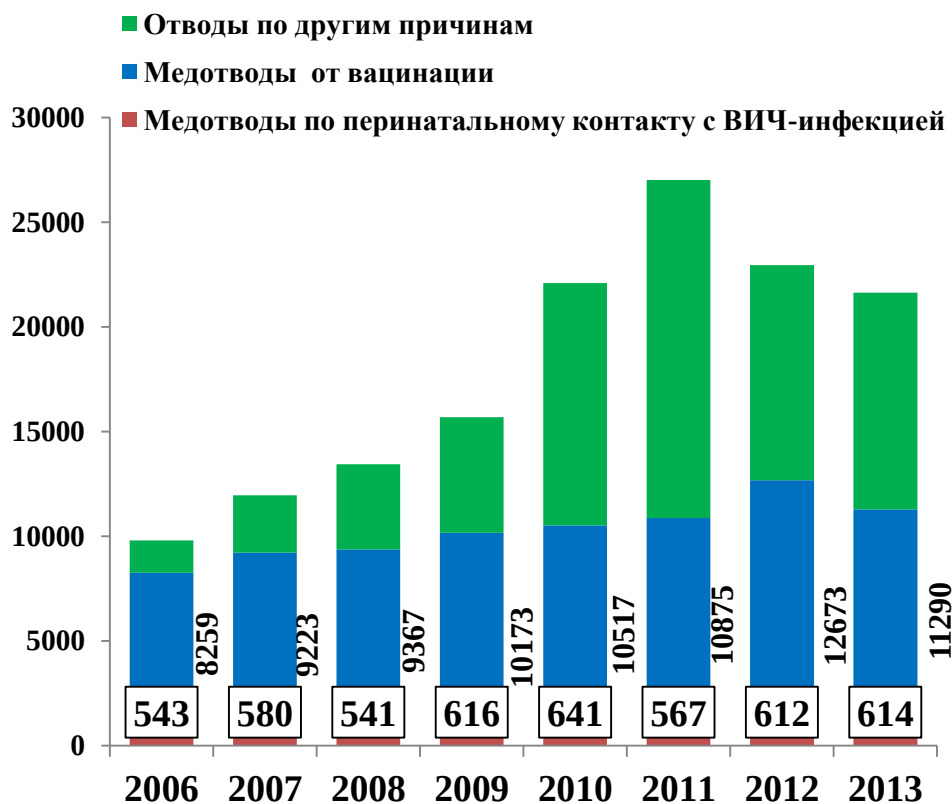


Рис. 4.8. Абсолютное количество медицинских отводов, г. Москва.

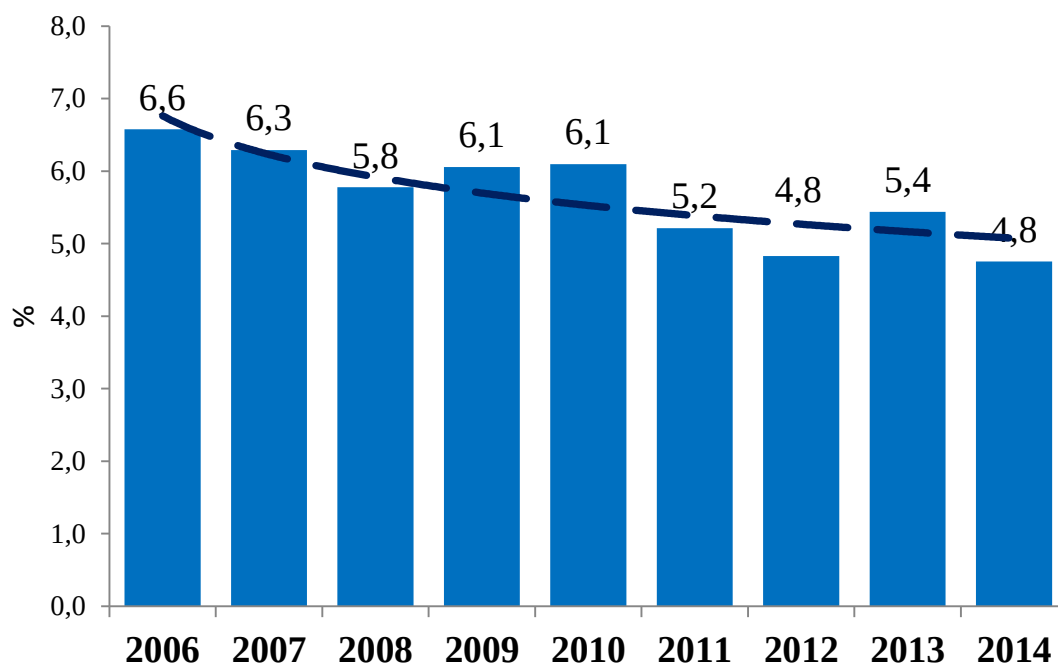


Рис. 4.9. Медицинские отводы от вакцинации БЦЖ-М по контакту с ВИЧ-инфекцией.

В перспективе, после встречи с туберкулезной инфекцией, дети имеют много шансов заболеть туберкулезом. По мнению ряда авторов, необходимо

прививать детей, родившихся от больных ВИЧ-инфекцией матерей на общих основаниях, после исключения у них ВИЧ-инфекции [2, 18, 38, 134, 143, 249, 264, 272].

4.3. Частота возникновения осложнений после вакцинации

БЦЖ/БЦЖ-М

При применении вакцины БЦЖ/БЦЖ-М возникают осложнения, что является отрицательным фактором, также способствующим снижению процента охвата иммунизацией и росту прослойки невакцинированных детей, так как наличие информации об этом также является еще одной причиной отказов от вакцинации.

В то же время, необходимо распространять сведения о крайне низкой вероятности возникновения осложнений на применение вакцины у детей, которая последние годы не превышает 0,02% на 100 тыс. вакцинированных детей.

За период с 2004 по 2014 год, согласно форме № 33 по г. Москве было зарегистрировано 295 детей с осложнениями, возникшими после противотуберкулезной вакцинации. Все эти дети поступали для наблюдения и лечения в Детское консультативно-диагностическое отделение (ДКДО) Городского клинко-диагностического центра (ГКДЦ) борьбы с туберкулезом (табл. 4.2).

Следует отметить кратковременный рост числа осложнений, зарегистрированных в 2009-2011 гг. ($n=170$), которое значительно превышает их суммарное число за предшествующие пять лет и последующие три года ($n=125$). Это было связано с использованием реактогенных серий вакцин БЦЖ-М (№ 512, 514) по представленному заключению «Научного центра экспертизы средств медицинского применения».

Число детей с осложнениями, поступивших в Московский Центр

годы	Осложнения БЦЖ/БЦЖ-М							
	местные осложнения		БЦЖ-лимфаденит		БЦЖ-остит		всего	
	п	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
2004	4	22,2	6	33,3	8	44,4	18	100
2005	4	33,3	4	33,3	4	33,3	12	100
2006	7	58,3	2	16,7	3	25,0	12	100
2007	6	35,3	3	17,7	8	47,1	17	100
2008	7	25,0	10	35,7	11	39,3	28	100
2009	29	33,3	46	52,9	12	13,8	87	100
2010	28	65,1	8	18,6	7	16,3	43	100
2011	31	77,5	9	22,5	0	0	40	100
2012	8	47,1	9	53,0	0	0	17	100
2013	7	70,0	0	0	3	30	10	100
2014	6	54,6	3	37,3	2	18,2	11	100
Всего	137	46,4	100	33,9	58	19,7	295	100

Увеличение числа БЦЖ-осложнений отмечалось с 2009 по 2011 гг. Наибольшее количество осложнений отмечалось в 2009 году – 87 (29,5%), в 2010 году – 43 (14,6%) и в 2011 году 40 (13,6%) случаев.

Без учета этих трех лет осложнения возникли при проведении вакцинации в 0,0175% или 17,5 (95%ДИ: 14,6 – 20,8) на 100 тыс. вакцинированных детей.

Тяжелые осложнения (VA группа диспансерного учета (ГДУ), БЦЖ-оститы встречались в 0,004%, а БЦЖ-лимфадениты (VB ГДУ) и местные осложнения (VB ГДУ) – в 0,005% и 0,01% соответственно.

Резюме

Специфическая профилактика туберкулеза является основным методом защиты новорожденных детей от туберкулеза, особенно от развития генерализованных и распространенных его форм.

Массовое проведение вакцинации по данным г. Москвы способствует снижению показателей заболеваемости и смертности от туберкулеза детей.

Отводы от прививки БЦЖ/БЦЖ-М в роддомах г. Москвы связаны как с медицинскими противопоказаниями – 9,1% детей, так и с отказами родителей от иммунизации – 7,4% случаев. Более половины детей с наличием медицинских отводов приходятся на отводы по перинатальному контакту с ВИЧ-инфекцией (4,8%). Медицинские противопоказания преимущественно за счет внутриутробной инфекции встречались у 24,6%, поражений ЦНС у 18,4% новорожденных. В условиях поликлиник города лишь только 56,2% детей с медицинскими отводами получают вакцинацию.

Сложившаяся практика отказов родителей от иммунопрофилактики, как правило, связана с недостаточной санитарно-просветительной работой педиатров с родителями. Игрют роль и негативные публикации в средствах массовой информации, ставящие под сомнение эффективность вакцины БЦЖ/БЦЖ-М и преувеличивающие негативные последствия ее применения. Для решения данной проблемы необходима значительная активизация санитарно-просветительской работы среди населения, причем с использованием, как традиционных ее форм, так и с более активным привлечением современных средств коммуникации и информации (в частности, интернета).

Выявленные в 2004–2014 гг. поствакцинальные осложнения в 81,3% относились к легким. Это были воспалительные изменения на месте введения вакцины (инфильтраты, холодные абсцессы, язвы) или в региональных лимфатических узлах. Тяжелые осложнения в виде БЦЖ-оститов, генерализованной БЦЖ-инфекции составили 19,7% случаев.

Таким образом, осложнения после введения вакцины БЦЖ/БЦЖ-М встречающиеся в г. Москве с частотой не более чем в 0,02% случаев имеют местный характер и связаны, как правило, с нарушением техники введения вакцины. Доля таких осложнений составляет 46,4%, поэтому важно регулярно проводить переаттестацию медперсонала, осуществляющего вакцинацию, строго следовать инструкциям по применению вакцины (например, не проводить в тоже время других манипуляций в день вакцинации).

О реактогенности вакцины БЦЖ принято судить по числу гнойных лимфаденитов, регистрируемых после ее применения. Отечественные требования к российскому субштамму БЦЖ регламентируют частоту любых лимфаденитов (не только гнойных) менее 0,06% [50].

По нашим данным частота осложнений БЦЖ-оститов составляет только 4,0 на 100 тыс. вакцинированных (0,004%), а лимфаденитов и холодных абсцессов – 5,0 (0,005%) и 10,0 (0,01%), соответственно от всех вакцинированных, что в 10 раз меньше значений, допустимых при вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.

Для минимизации количества осложнений необходима правильная техника введения препарата (строго внутрикожно), соблюдение дозы препарата, более тщательный отбор детей на вакцинацию, учитывая патологию новорожденного: перинатальное поражение центральной нервной системы, внутриутробное инфицирование. Это позволит на треть уменьшить число осложнений.

Проблема осложнений при вакцинопрофилактике туберкулеза не является поводом для пересмотра политики в области первичной вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М. Плановая работа в данном направлении должна быть направлена на разбор каждого случая осложнения с заполнением карты «акта расследования» совместно с общей лечебной сетью, наблюдение и лечение осложнений у специалистов фтизиатров в специальной группе диспансерного учета. Все это приведет к значительному уменьшению данных случаев.

Для уточнения взаимосвязи частоты, структуры осложнений с видом вакцины необходим индивидуальный клинический анализ, в который были включены дети г. Москвы и иногородние для обеспечения максимальной репрезентативной выборки.

ГЛАВА 5.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ, ФАКТОРЫ РИСКА И ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ ВАКЦИНАЦИИ

Клиническая картина ОПИБ зависит от выраженности морфологических изменений в момент выявления заболевания. Согласно предложенной Международным союзом по борьбе с туберкулезом ВОЗ в 1984 г. классификации, все ОПИБ подразделяются на категории:

категория 1: воспалительные поражения, развившиеся в месте введения вакцины или в соответствующих региональных лимфатических узлах – инфильтраты, абсцессы, свищи, язвы и регионарные лимфадениты, включая парааортальные;

категория 2: воспалительные поражения, развившиеся в результате гематогенного распространения бактерий вакцинного штамма вне зоны введения вакцины, которые подразделяются на подгруппы: 2-А (локальные (моноочаговые) поражения – оститы и мягкотканые изолированные абсцессы) и 2-Б (генерализованные (множественные) поражения с двумя и более локализациями, развившиеся у детей без синдрома врожденного иммунодефицита);

категория 3: диссеминированная БЦЖ-инфекция с полиорганным поражением при врожденном иммунодефиците;

категория 4: пост-БЦЖ-синдром – заболевания аллергического характера, возникшие вскоре после иммунизации БЦЖ в результате специфической сенсибилизации: узловатая эритема, кольцевидная гранулема, сыпь, келоид, увеиты.

В данной главе приводится клиническая характеристика отдельных видов осложнений и их лечение. Мы анализировали структуру ОПИБ с учетом формы, вида вакцины БЦЖ/БЦЖ-М, места проведения иммунизации (родильный дом, поликлиника), возраста детей на момент иммунизации, сроков от момента иммунизации до развития ОПИБ. Нами установлено влияние различных

факторов: нарушение техники введения, наличие сопутствующей патологии в постнатальном периоде и других, как причину возникновения ОПИБ.

Осложнение после иммунизации туберкулезной вакцины следует рассматривать как локальный туберкулезный процесс, поэтому при установлении данной патологии фтизиатром проводится специфическая терапия - введение противотуберкулезных препаратов, иногда в сочетании с местным и хирургическим методами лечения, в условиях противотуберкулезного учреждения. Место проведения лечения определяли индивидуально в зависимости от выраженности клинических признаков и формы заболевания. Основные принципы лечения детей с осложнениями вакцинного процесса базировались на этиотропном, патогенетическом и хирургическом лечении. Лечение проводили по основным принципам химиотерапии (ХТ) туберкулеза, за исключением включения в схему режима ХТ пиразинамида (МБТ вакцинного штамма БЦЖ не чувствительны к пиразинамиду).

При изучении результативности различных принципов лечения детей с различными клиническими формами ОПИБ анализировали следующие параметры: комбинацию назначенных противотуберкулезных препаратов; наличие и вид хирургического пособия; длительность проводимой противотуберкулезной терапии; побочные эффекты на проводимое лечение; длительность диспансерного наблюдения. Критерием включения в исследование была полнота сведений по конкретному из перечисленных параметров. Всего в исследование включено 358 детей с различными проявлениями осложнений после иммунизации.

5.1. Клинические признаки и лечение поствакцинальных осложнений

5.1.1. Местные осложнения – инфильтрат, холодный абсцесс, язва

Инфильтрат появляется через 4 – 6 недель на месте введения БЦЖ и представляет собой опухолевидное плотное образование более 12 мм в диаметре, безболезненное, нередко сопровождается реактивным увеличением регионарных лимфатических узлов. Это ОПИБ можно рассматривать как предшествующую

стадию развития холодного абсцесса, свидетельствующую о своевременном выявлении осложнённого течения. Как правило, при правильном подходе к лечению без применения хирургического лечения достигается полное рассасывание инфильтрата, с формированием хорошо выраженного поствакцинального знака.

В нашем исследовании инфильтраты зарегистрированы у 18 из 162 пациентов, что составило 11,1% (95%ДИ: 6,7–16,4) от общего числа местных ОПИБ. В большинстве случаев – 12 из 18 (66,7%; 95%ДИ: 41,0–86,7) они развились у детей до 1 года жизни, у 10 (55,5%; 95%ДИ: 30,7–78,4) мальчиков и 8 (44,5%; 95%ДИ: 21,5– 69,2) девочек. В родильном доме было привито 4 (22,2%; 95%ДИ: 6,4– 47,6) ребенка, амбулаторно – 14 детей (77,8%; 95%ДИ: 52,4– 93,6). Всем детям введена вакцина БЦЖ-М. Отягощающие факторы на момент иммунизации имели 13 (72,2%; 95%ДИ: 46,5–90,3) детей. Сроки появления инфильтрата – 1,6 мес после иммунизации (межквартильный размах 25%–75%: от 1,5 до 2,0 мес). Характеристика жалоб и данные осмотра при инфильтратах представлена в таблице 5.1.

Таблица 5.1

Симптомы заболевания у детей с инфильтратами (n=18)

Симптомы	Частота симптомов		
	абс.	%	95%ДИ
Болезненность	2	11,1	1,3-34,7
Изменение цвета кожи в месте осложнения	18	100	81,5-100
Температурная реакция	5	16,7	3,5-41,4
Острое начало заболевания*	11	61,2	35,7-82,7
Постепенное начало заболевания*	7	38,8	17,3-64,2
Сопутствующая патология	13	72,2	46,5-90,3
Размер инфильтрата 12 - 20 мм	17	94,4	72,7-99,6
20 - 30 мм	1	5,6	0,1-27,3
Признаки уплотнения	18	100	81,5-100,0
Реакция со стороны лимфатических узлов*	6	33,3	13,3-59,0
Наличие свищевой формы	0,0	0,0	-

Примечание.* Наличие статистически значимых ($p<0,05$) различий с холодными абсцессами, язвами (табл. 5.2, 5.3).

Таким образом, для инфильтрата типично острое развитие небольшой (до 20 мм) местной реакции с гиперемией кожных покровов (синюшно-багрового

оттенка) и подкожного уплотнения без выраженного болевого синдрома и температурной реакции.

У трети детей данный вид осложнений сопровождался реакцией со стороны лимфатических узлов в виде их увеличения до 1,0 см в диаметре; при этом они были безболезненные, не были спаянны с окружающей клетчаткой (т.е. отсутствовали признаки их воспаления).

В нашем исследовании дети с инфильтратами получали местное лечение в виде аппликаций с раствором димексида – 20,0 мл, рифампицина – 0,45 г, воды для инъекций – до 80,0 мл. Из 18 детей с инфильтратами все получили аппликации. Химиотерапия противотуберкулезными препаратами: изониазид 15 мг/кг массы внутрь была назначена 7 (38,9%; 95%ДИ: 18,3–61,8) детям. На длительность лечения назначение химиотерапии не повлияло ($U=33,5$; $p=0,9$). Длительность лечения инфильтратов: медиана 3 месяца ($n=18$), (25%–75% квантили: 3,0–4,0). Хирургическое лечение не применялось. Побочных эффектов от проведенной терапии не было. Длительность диспансерного наблюдения детей с инфильтратами составила 10 мес ($n=4$), (25%–75% квантили: 9,5–13,8). Клинический пример ОПИБ в виде инфильтрата.

Клинический пример: Ребенок И. (10 мес), диагноз: Осложненное течение вакцинного процесса, инфильтрат левого плеча.

Ребенок от 1 беременности (с угрозой прерывания). Роды в на 33-34 недели, масса при рождении 2250 гр., рост 48 см. В родильном доме не вакцинирован, мед. отвод по недоношенности. На 5 сутки перенес внутриутробную инфекцию, пневмонию новорожденных. На 1 мес жизни находился на учете у невролога с перинатальной энцефалопатией и кардиолога – открытое овальное окно. Иммунизирован (БЦЖ-М) в 6 мес, в поликлинике по месту жительства. Через 6 недель мать отметила уплотнение в месте введения вакцины БЦЖ-М, обратились на консультацию к фтизиатру. При осмотре: состояние удовлетворительное, периферические лимфатические узлы не пальпируются. На месте введения вакцины БЦЖ-М инфильтрат ярко розового цвета, безболезненный при пальпации. Размеры 15 мм в диаметре (рис.5.1).

Рекомендованы аппликации с раствором димексида и рифампицина. Через 1 мес после местной терапии отмечалась положительная динамика в виде рассасывания инфильтрата и образование вакцинного рубчика до 10 мм (рис.5.2). Рекомендовано наблюдение у фтизиатра по месту жительства, медицинский отвод от профилактических прививок на 6 мес.

Данный клинический случай демонстрирует правильность и своевременность диагностики и назначенной терапии, на фоне которой была отмечена положительная динамика в виде рассасывания инфильтрата и формирования поствакцинного знака.



а)



б)

Рис. 5.1. (а, б) Инфильтрат в месте введения вакцины БЦЖ-М у больного И. до и после 1 мес лечения.

Следующий вид местных осложнений, который протекает с ярко выраженными клиническими проявлениями – холодный абсцесс.

Холодный абсцесс характеризуется появлением флюктуации в зоне инфильтрата, синюшно-багрового цвета, безболезненный. Возможно самопроизвольное вскрытие абсцесса с появлением гноеподобного отделяемого. Температура местно не повышена. Нередко сопровождается реактивным увеличением подмышечных лимфатических узлов.

Мы наблюдали 137 случаев холодных абсцессов, что составило в структуре 84,6% (95%ДИ: 78,6–89,7), от общего числа местных ОПИБ. В большинстве случаев (110 из 137– 80,3%; 95%ДИ: 72,6–86,2) они развились у детей от 1 года до

2 лет жизни, мальчиков было 49 – (35,8%; 95%ДИ: 27,7–44,4), девочек 88 – (64,2%; 95%ДИ: 55,6–72,0). В роддоме привито 45 – (32,8%; 95%ДИ: 25,1–41,4) человек, в поликлинике 92 – (67,2%; 95%ДИ: 58,6–74,9) ребенка. Все дети получили вакцину БЦЖ-М. Отягощающие факторы на момент вакцинации в виде сопутствующей патологии имели 123 (89,7%; 95%ДИ: 83,4–94,3) пациента. В окружении детей с осложнением вакцинного процесса в виде холодного абсцесса больных туберкулезом не было. Средний срок появления холодного абсцесса составил 2,6 мес после иммунизации (межквартильный размах 25%–75% от 1,0 до 5,5 мес). Преобладание частоты холодных абсцессов над инфильтратами указывает на запоздалую диагностику, поскольку холодные абсцессы развивались позже (медианный период развития 1,6 и 2,6 мес, соответственно; при этом вероятность статистической ошибки составляет 0,5). Характер симптомов заболевания у детей с холодными абсцессами представлен в таблице 5.2.

Таблица 5.2

Симптомы заболевания у детей с холодными абсцессами (n=137)

Симптомы	Частота симптомов		
	абс.	%	95%ДИ
Болезненность	4	2,9	0,8-7,3
Изменение цвета кожи в месте осложнения	130	94,8	89,7-97,9
Температурная реакция	10	7,3	3,5-13,0
Острое начало заболевания*	28	20,4	14,0-28,2
Постепенное начало заболевания*	109	79,6	71,8-85,9
Сопутствующая патология	123	89,7	83,4-94,3
Размер холодного абсцесса			
10-20 мм	75	54,7	46,0-63,2
до 20-30 мм	60	43,8	35,3-52,5
более 30 мм	2	1,5	0,2-5,2
Признаки флюктуации	59	43,1	34,6-51,8
Признаки уплотнения	78	56,9	48,2-65,4
Реакция со стороны лимфатических узлов*	110	80,3	72,6-86,6
Наличие свищевой формы	12	8,7	4,6-14,8

Примечание.* Наличие статистически значимых ($p<0,05$) различий с инфильтратом, язвой (табл.5.1, 5.3).

Болезненность отмечалась у 4 (2,9%) пациентов. Данный вид местных осложнений у 10 (7,3%) детей проявлялся температурной реакцией до 37–38°C. В 94,8% случаев отмечено изменение кожи в месте осложнения, цвет холодного абсцесса имел ярко-красный оттенок. Острое начало заболевания имело место у 28 (20,4%) детей. Размер холодного абсцесса от 10 до 20 мм в диаметре был у 75 (54,7%) детей, в 60 (43,8%) от 20 до 30 мм в диаметре, от 30 мм и более – у 2 (1,5%). Признаки флюктуации были у 59 (43,1%), уплотнения у 78 (56,9%) детей. Практически у всех детей, так же как и при инфильтратах у 110 (80,3%) данный вид осложнения сопровождался реакцией со стороны лимфатических узлов с увеличением до 0,5–10 мм в диаметре. Лимфатические узлы безболезненные при пальпации, не спаянные с окружающей клетчаткой. Наиболее тяжелым течением холодного абсцесса было при наличии свища. Среди детей с холодными абсцессами у 12 (8,7%; 95%ДИ: 4,6–14,1) развилась свищевая форма осложнений. Это были дети с сопутствующей патологией в виде атопического дерматита, неадекватно реагирующие на местное лечение: появление аллергии на аппликации раствора димексида с рифампицином.

Таким образом, в нашем исследовании мы выявили, что для данной клинической формы ОПИБ характерно постепенное развитие заболевания с возникновением безболезненного абсцесса размером (вместе с инфильтратом вокруг него) 10–30 мм, с измененным цветом кожных покровов, не сопровождающегося температурной реакцией. При пальпации чаще определяется уплотнение, несколько реже – флюктуация. Лимфатические узлы безболезненные при пальпации, не спаянные с окружающей клетчаткой. Тяжелое течение холодного абсцесса протекает, если появляется свищ.

Лечение холодного абсцесса – при небольших абсцессах, до 20 мм в диаметре, – в центре, то есть в месте наиболее выраженной флюктуации накладывали повязки с димексидом и рифампицином в виде аппликаций. При крупных абсцессах, свыше 20 мм, – в центре скальпелем делали надрез в 3–4 мм. После отхождения гноя на место поражения для снятия явлений экссудации накладывали повязку с гипертоническим раствором или применяли аппликации с

димексидом и рифампицином. Повязку меняли каждый день, в течение дня повязка должна быть влажной. Местное лечение в виде аппликаций назначали до уменьшения размера холодного абсцесса, полного рассасывания и организации рубца. В группе больных с холодными абсцессами местное лечение применяли у 132 (95,6%; 95%ДИ: 91,6–98,4) из 138 детей. Химиотерапия применялась у 93 (67,4%; 95%ДИ: 59,4–74,9) детей. Это были дети с холодными абсцессами более 20 мм в диаметре и явлениями флюктуации. Длительность лечения холодных абсцессов, медиана составила 4 мес ($n=93$), (25%–75% квантили: 3,0–6,0), ($U=954$; $p=0$). Схемы лечения: один противотуберкулезный препарат изониазид (Н) 15 мг/кг был назначен 50 (59,5%; 95%ДИ: 48,9–69,7) детям. Два препарата: изониазид (Н), 15 мг/кг рифампицин (R) 10 мг/кг (в ректальных свечах), получали 23 из 84 (27,5%; 95%ДИ: 18,4–37,4) детей. Схему из 3 препаратов – изониазид (Н) 15 мг/кг, рифампицин (R) 10 мг/кг, амикацин (Am) 10 мг/кг получили 10 (11,9%; 95%ДИ: 5,9–11,6) детей. Длительность лечения с использованием местной терапии и химиотерапии у детей с холодными абсцессами составила 3 месяца ($n=133$), (25%–75% квантили: 3,0–5,0). По сравнению с инфильтратами $U=1159$; $p=0.8$. Таким образом, нами установлено, что длительность лечения холодных абсцессов и инфильтратов одинаковая. Хирургическое лечение было проведено в 4 случаях – 2 вскрытия и 2 пункции холодных абсцессов.

Побочные эффекты на местное лечение и противотуберкулезные препараты наблюдались в виде аллергического дерматита – у 3 (2,3%; 95%ДИ: 0,4–5,5) детей из 132 на аппликации с димексидом и рифампицином. На изониазид (Н) – повышение возбудимости отмечено у 1 (1,4%; 95%ДИ: 0–5,4) ребенка из 72 детей.

Длительность диспансерного наблюдения детей с холодными абсцессами составила 12,5 мес ($n=20$), (25%–75% квантили: 11,5–14,5). По сравнению с инфильтратами ($U=31,5$; $p=0.5$).

Представлен клинический случай ОПИБ – холодного абсцесса, его хирургическое вскрытие и удаление.

Клинический пример ребенок Ш., (3 года) находилась на лечении в педиатрическом отделении с диагнозом: Осложненное течение вакцинации БЦЖ–М, холодный абсцесс с отсевом в виде инфильтрата мягких тканей левого плеча, фаза уплотнения и фиброзирования.

Ребенок от I беременности, протекавшей без особенностей, I срочных самостоятельных родов. Масса при рождении 4060 гр., длина 54 см. Вакцинирована БЦЖ-М в родильном доме, (серия №861), рубец 6 мм. Контакт с больным туберкулезом не установлен. Заболела больше года назад, когда мать заметила подкожное образование на левом плече, постепенно увеличивающееся в размере. Амбулаторно проводилась пункция образования – цитологически подтверждены признаки БЦЖ – этиологии заболевания. Лечилась и наблюдалась у фтизиатра. На фоне специфического лечения двумя препаратами (изониазид 15 мг/кг, рифампицин 10 мг/кг -2 мес), а также местного лечения (аппликации с рифампицином и димексидом), наблюдалась положительная динамика в виде частичного рассасывания инфильтрата. После отмены местного лечения из-за раздражения кожи на аппликации с раствором димексида и рифампицина появилась отрицательная динамика в виде увеличения размеров образования. Для оперативного лечения девочка госпитализирована в педиатрическое отделение. При поступлении: состояние ребенка удовлетворительное. Периферические лимфатические узлы пальпируются в VI группах до 2-3 размера, безболезненные, плотноэластические, спаянные с окружающей тканью. По органам без особенностей.

Status localis: На левом плече, ниже места вакцинации БЦЖ-М, ближе к локтевому сгибу, имеется участок уплотнения кожи. Подкожно пальпируется плотный инфильтрат неправильной вытянутой формы, 15 на 25 мм, спаянный с кожей. Пальпация безболезненная. В месте введения вакцины БЦЖ-М – пустула 6 мм. Данные лабораторных и инструментальных методов обследования без патологии. Консультация фтизиохирурга: рекомендовано удаление подкожного образования.

*Проведена операция: произведено вскрытие опухолевидного образования. Образование спаяно с кожей, без четкой капсулы, представлено грануляционной тканью. Удалены патологические массы. Цитологическое исследование операционного материала - гранулематозное воспаление подкожной клетчатки. Операционный материал был отправлен на гистологическое исследование, молекулярно-генетическое исследование (ПЦР), выявлен *M. tuberculosis complex*, верифицирован до *M. bovis BCG*.*

Ребёнок получал лечение: изониазид 15 мг/кг; рифампицин 15 мг/кг; витамин В6, карсил. Послеоперационные швы сняты, заживление первичным натяжением. Мягкие ткани плеча без патологии.

Даны рекомендации: наблюдение у фтизиатра по V Б группе диспансерного учета. Продолжить лечение 2-мя препаратами: изониазид 15 мг/кг, рифампицин 15 мг/кг до 180 доз, карсил, витамин В6, поливитамины в возрастных дозировках. Медицинский отвод от профилактических прививок на 6 месяцев. Консультация иммунолога. На рис. (5.2-5.3) представлены этапы вскрытия холодного абсцесса.



а)



б)

Рис.5.2 (а, б). Вскрытие и удаление опухолевидного образования больной Ш.

Образование спаяно с кожей, без четкой капсулы, представлено грануляционной тканью.



Рис. 5.3. Состояние после оперативного лечения, наложение швов больной Ш.

Данный клинический случай демонстрирует течение местного осложнения в виде холодного абсцесса с отсевом в мягкие ткани плеча. Несмотря на проводимую терапию, отмечалась отрицательная динамика в виде уплотнения и фиброзирования образования на левом плече. На местное лечение (аппликации с раствором димексида и рифампицина) у ребенка отмечалась аллергическая реакция, в связи, с чем местная терапия была прекращена. Оперативно было удалено подкожное образование, после 1 года с момента первых признаков заболевания.

Особенности ОПИБ в виде холодного абсцесса демонстрирует следующий клинический пример.

Клинический пример: ребенок Т., (1 год 4 мес) находилась на лечении с диагнозом: *Осложненное течение вакцинного процесса, холодный абсцесс.*

Ребенок от I беременности, первых оперативных родов на 36-37 неделе, оценка по шкале Апгар 7/7 баллов. Масса при рождении 2275 гр., длина тела 48 см. После рождения состояние тяжелое за счет острой дыхательной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии, желтухи 4-й степени. На 1-м году жизни наблюдалась у невролога с диагнозом: Последствие гипоксически - ишемического поражения центральной нервной системы, синдром мышечной дистрофии. Контакт с больным туберкулезом не установлен. Иммунизирована БЦЖ-М амбулаторно в возрасте 10 мес, серия № 522. Через 3 мес после иммунизации, педиатр обратил внимание на инфильтрат 1,5 см в

диаметре в области введения БЦЖ. Фтизиатром назначено местное лечение – аппликации с рифампицином и димексидом. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ – 11 мм, проба с АТР – отрицательная. В течение двух месяцев местного лечения наблюдалась умеренная положительная динамика. Затем инфильтрат вновь увеличился в размере до 2,5 см в диаметре, появилось размягчение в центре, флюктуация. В связи с отрицательной динамикой (холодный абсцесс) рекомендована госпитализация в стационар.

При поступлении: состояние средней тяжести, физическое развитие ниже среднего. Кожа чистая, бледная, периорбитальный цианоз. Подкожно-жировой слой развит недостаточно, распределен равномерно. По органам без особенностей.

Status localis: На левом плече, в месте иммунизации БЦЖ-М, инфильтрат багрово-синюшного цвета 2,5 см в диаметре с флюктуацией. Кожа вокруг инфильтрата с проявлениями аллергического дерматита (рис.5. 4).



Рис. 5. 4. Холодный абсцесс левого плеча у ребенка Т.

Данные лабораторных и инструментальных методов обследования без патологии. Ребёнку назначена противотуберкулезная терапия в комбинации из трех препаратов: изониазид 15 мг/кг внутрь; амикацин 10 мг/кг парентерально, рифампицин 10 мг/кг в ректальных свечах, а так же витамин В6, карсил, поливитамины. Через неделю после проведенной терапии произошло самопроизвольное вскрытие абсцесса. Содержимое абсцесса – казеозные массы, патологические грануляции отправлены на гистологическое исследование. При

гистологическом исследовании материала обнаружена специфическая грануляционная ткань. При окраске по Цилю-Нельсену обнаружены кислотоустойчивые бактерии. С целью дифференциальной диагностики осложнения БЦЖ и туберкулезного процесса казаозные массы отправлены на ПЦР-исследование для видового типирования микобактерий. Результат типирования – подтвержден штамм *bovis BCG*.

Рана на левом предплечье зажила вторичным натяжением. Мягкие ткани, рана в области вскрывшегося холодного абсцесса без признаков воспаления. Рассасывание инфильтрации окружающих мягких тканей и кожи. На фоне противотуберкулёзной терапии тремя препаратами (изониазид, рифампицин, амикацин), была отмечена положительная динамика в виде формирования звездчатого рубца на месте холодного абсцесса. Продолжено лечение: изониазид 15 мг/кг внутрь до 4 мес, рифампицин 10 мг/кг до 2 мес, карсил, вит. В6. Осмотр фтизиохирурга через месяц.

На рисунке 5.5 представлена положительная динамика течения холодного абсцесса, заживление с формированием рубца, через 4 мес терапии.



Рис. 5.5. Заживление холодного абсцесса у ребенка Т. через 4 мес лечения.

Данный клинический пример иллюстрирует течение холодного абсцесса, на фоне увеличения размеров его до 3 см, появлению признаков нагноения и флюктуации, самопроизвольного вскрытия.

Таким образом, полученные данные диктуют необходимость диагностики ОПИБ в виде местных реакций на этапе инфильтратов, которые не имеют по

тяжести выраженной симптоматики и быстрого заживления на фоне местного лечения. Следующий вид местных реакций при местных ОПИБ – это язва.

Язва – от 10 до 20–30 мм в диаметре – изъязвление инфильтрата или холодного абсцесса в случае несвоевременной их диагностики и лечения; края язвы подрыты, инфильтрация вокруг выражена слабо, дно покрыто гнойным отделяемым.

В нашем исследовании было зарегистрировано 7 ОПИБ в виде язв, что составило 4,3% (95%ДИ: 1,7–7,9) от общего числа местных ОПИБ; все они были после вакцинации. В 6 случаях из 7 (85,7%; 95%ДИ: 52,7–99,9) они развились у детей после 1 года жизни, в отличие от инфильтратов, у 5 (71,4%; 95%ДИ: 35,3–96,3) мальчиков и у 2 (28,6%; 95%ДИ: 3,7–64,7) девочек. Все дети иммунизированы амбулаторно вакциной БЦЖ-М. Отягощающие факторы на момент вакцинации имели 6 (85,7%; 95%ДИ: 52,7–99,9) детей. Характер жалоб и данные осмотра у детей с ОПИБ в виде язвы представлен в таблице 5.3.

Таблица 5.3

Симптомы заболевания у детей с поверхностной язвой (n=7)

Симптомы	Частота симптомов		
	абс.	%	95%ДИ
Болезненность	1	14,3	0,3-57,8
Изменение цвета кожи в месте осложнения	7	100	59,0-100
Температурная реакция	0	0	-
Острое начало заболевания*	0	0	-
Постепенное начало заболевания*	7	100	59,0-100
Сопутствующая патология	6	85,7	42,1-99,6
Размер язвы 10-20 мм до 20-30 мм	5	71,4	29,0-96,3
	2	28,6	3,6-70,9
Признаки уплотнения краев язвы	1	14,3	0,3-57,8
Реакция со стороны лимфатических узлов*	2	28,6	3,6-70,9
Признаки флюктуации	0	0	-

Примечание.*Наличие статистически значимых различий ($p<0,05$) с инфильтратом, холодным абсцессом (табл.5.1, 5.2).

Данный вид местных осложнений ни у кого из детей не проявлялся температурной реакцией. Болезненность отмечалась в единичном случае. У всех пациентов отмечено изменение кожи в месте осложнения, цвет язвы розовый, края подрыты, дно заполнено гнойным содержимым (рис.5.8, 5.9). Острого начала заболевания не отмечено. Размер язвы в 5 случаях (71,4%) был от 10 до 20 мм в диаметре, в 2 случаях (28,6%) он превышал 20 мм в диаметре. Развитие регионарного лимфаденита малохарактерно. Медиана срока возникновения язв после иммунизации составила 3,1 мес (межквартильный размах 25%–75% был равен 2,5 – 4,5 мес).



а)



б)

Рис. 5.6 (а, б). Осложнение БЦЖ в виде язвы у ребенка Н.и через 6 месяцев лечения (образование звездчатого рубца).

Лечение язв было комплексным с использованием местной терапии (аппликации) и назначение противотуберкулезных препаратов. У всех детей (100%, $n=7$) с этим видом ОПИБ применяли аппликации. Схема лечения противотуберкулезными препаратами: изониазид (Н) 15 мг/кг в сутки, рифампицин (R) 10 мг/кг в сутки. В нашем исследовании химиотерапия при лечении язв применялась у 28,6% ($n=2$, из 7) пациентов. Длительность лечения ОПИБ в виде язв составила 4 мес ($n=7$), (25%–75% квантили: 3,0–6,0). По сравнению с инфильтратами ($U=46,0$; $p=0,3$), по сравнению с холодным абсцессом ($U=358,5$; $p=0,3$). При разрастании на дне язвы грануляций два раза в день дно язвы присыпали порошком изониазида, доза его определяется величиной язвы –

от 0,1 до 0,3 г. Течение процесса было обусловлено размером язвы. При небольших, до 20 мм, язвах – уже через 3 мес наступало рассасывание и рубцевание. При крупных язвах, разрастающиеся грануляции, тормозили явление репарации, и тогда процесс протекал длительно, до 6-и мес. Заживление язвы сопровождалось развитием грубого гипертрофического рубца. Хирургическое лечение не применяли, побочных эффектов от проводимой терапии не было. Длительность диспансерного наблюдения детей с ОПИБ в виде язв составила 14,0 мес ($n=3$), (25%–75% квартили: 8,0–17,0). По сравнению с инфильтратами ($U=2,0$; $p=0.15$), по сравнению с холодным абсцессом ($U=15,5$; $p=0.18$).

Длительность лечения и наблюдения всех местных осложнений примерно одинаковая. Частота аллергических дерматитов на аппликации составляет 2,3%, частота побочных явлений на химиотерапию составляет как минимум 1,2% случаев.

Возраст детей с ОПИБ в виде инфильтрата у 66,7% соответствовал до 1 года жизни, холодного абсцесса – у 80,3% детей был от 1 года до 2 лет, язва развивалась у 85,7% пациентов после годовалого возраста.

При анализе сроков выявления местных ОПИБ с момента иммунизации мы установили, что инфильтрат развивается через 1,6 мес после иммунизации, холодный абсцесс – 2,6 мес, язва – 3,1 мес, однако взаимные различия сроков возникновения осложнений между этими группами по данным наших клинических наблюдений были статистически малозначимыми ($p \geq 0,5$). Предполагая, что это различие может быть обусловлено недостаточным размером выборочной совокупности, мы изучили указанный период по данным Регистра ОПИБ. При этом учитывали специфику представления информации в Регистре ОПИБ: инфильтраты и холодные абсцессы без свища регистрировались, без дифференцировки между ними; часто в эту же группу включались остаточные изменения после перенесенного ОПИБ. В связи с этим удалось уточнить сроки развития язв ($n=36$) и свищевых форм холодных абсцессов ($n=90$). Они составили 2,4 и 3,4 мес, соответственно (что согласуется и с результатами нашего

клинического наблюдения); различия между сроками развития были статистически значимыми ($U=1021,5$; $p=0,001$).

Проведенное углублённое изучение анамнеза выявило, что медианный период развития инфильтрата составил 1,6 мес, холодного абсцесса 2,6 мес, а язвы 3,1 мес (инфильтрат предшествовал абсцессу, а абсцесс предшествовал язве). Таким образом, стадийность возникновения местных ОПИБ можно считать доказанной. Выявление ОПИБ на стадии холодного абсцесса и язвы, можно считать запоздалым выявлением местного ОПИБ, которое следует выявлять уже на стадии инфильтрата.

5.1.2. БЦЖ-лимфаденит

БЦЖ-лимфаденитом мы считали увеличение регионарных периферических лимфатических узлов более 10-12 мм по данным ультразвуковой диагностики (УЗД). Локализация – чаще слева в аксиллярной области, иногда над или подключичные, шейные лимфатические узлы. Консистенция лимфатических узлов вначале мягкая, эластическая, позже – плотная; пальпация лимфатических узлов безболезненна; кожа над ними не изменена или розоватого цвета, местно температура – нормальная.

В нашем исследовании детей с ОПИБ в виде БЦЖ – лимфаденита было 119, что составило 33,2% (95%ДИ: 28,5-38,2) от числа всех осложнений. Несвищевые лимфадениты наблюдали у 102 (85,7%; 95%ДИ: 78,1– 91,4) от числа всех зарегистрированных лимфаденитов, свищевые БЦЖ-лимфадениты были у 17 (14,3%; 95%ДИ: 8,5– 21,8) детей.

В родильном доме были привиты 98 (82,4%; 95%ДИ 75,0–88,6) детей, в поликлинике – 21 (17,7%; 95%ДИ: 11,4–24,9) ребёнок. По сравнению с местными осложнениями, которые были привиты 113 из 162 (69,8%; 95% ДИ: 62,5–76,6) в поликлинике ($p<0.05$).

Соотношение мальчиков и девочек было одинаковым: 61 мальчик (51,3%; 95%ДИ: 42,3–60,2) и 59 девочек (49,6%; 95%ДИ: 40,7–58,5). Это косвенно указывает на то, что риск возникновения БЦЖ-лимфаденита не зависит от пола ребёнка. Вакциной БЦЖ было привито 58 детей (48,7%; 95%ДИ: 39,8-57,7), а

вакциной БЦЖ-М – 61 (51,3%; 95%ДИ: 42,3–60,2) ребенок.

Анализировали локализацию поражения лимфатических узлов при БЦЖ-лимфаденитах (табл. 5.4).

Таблица 5.4

Локализации БЦЖ-лимфаденитов

Группа лимфатических узлов	Частота локализации		
	абс.	%	95%ДИ
Аксилярные	107	89,9	83,9-94,7
Надключичные	3	2,5	0,5-6,1
Шейные	1	0,8	0,0-3,3
Подчелюстные	1	0,8	0,0-3,3
Множественная локализация	7	5,9	2,4-10,8
Всего	119	100,0	-

Чаще всего поражаются, как и ожидалось, подмышечные лимфатические узлы. Остальные группы поражались существенно реже, преимущественно в том случае, когда имелась множественная локализация (с обязательным вовлечением подмышечных лимфатических узлов).

Среди 119 детей с БЦЖ-лимфаденитами в 68 случаях (57,1%; 95%ДИ: 48,2–65,9) размеры лимфатических узлов были 10–20 мм, в 41 случае (34,5%; 95%ДИ: 26,2–43,2) от 20 до 30 мм и в 10 случаях (8,4%; 95%ДИ: 4,1–14,0) от 30 до 40 мм.

На рисунке 5.7. представлены данные о размерах лимфатических узлов при БЦЖ-лимфаденитах в миллиметрах.

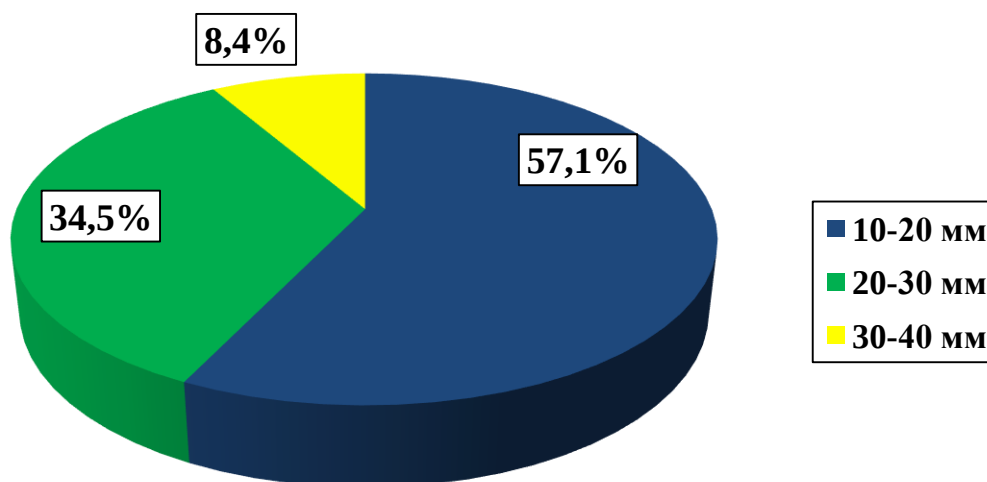


Рис. 5.7. Размеры лимфатических узлов при БЦЖ-лимфаденитах, мм

Заболевание начиналось постепенно. По данным авторов, чем меньше ребенок, тем быстрее развиваются клинические проявления, через 1–2 месяца размер лимфатического узла достигает величины более 2 см [24, 25, 82, 88]. Мы предположили, что у детей, иммунизированных в родильном доме (т.е. в более раннем возрасте) лимфаденит может быть более выражен. Для этого сопоставили долю детей, иммунизированных в амбулаторных условиях (в детской поликлинике), с размером лимфатического узла. Среди детей с размером лимфатического узла 10–20 мм было иммунизировано в поликлинике 12 из 68 (17,7%; 95%ДИ: 9,6–27,5); с размером лимфатического узла 20–30 мм – 6 из 41 детей (14,6%; 95%ДИ: 5,6–26,9); с размером лимфатического узла 30–40 мм – 3 из 10 детей (30,0%; 95%ДИ: 7,1–60,3). Статистически значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,1$). Таким образом, гипотеза о связи выраженности лимфаденита с местом проведения иммунизации (а, следовательно, и с возрастом, в котором иммунизация была проведена) не подтверждается.

Также не подтверждается выдвинутая нами гипотеза о связи возникновения лимфаденита с местом иммунизации БЦЖ – среди детей с БЦЖ-лимфаденитом в амбулаторных условиях было иммунизировано 21 из 119 детей (17,7%; 95%ДИ: 11,4–25,0), что соотносится с долей детей, получивших иммунизацию БЦЖ/БЦЖ-М в амбулаторных условиях в 2005–2014 гг. (268 147 из 1 361 296 – 19,7%; 95%ДИ: 19,6–19,8) по данным Регистра.

Следующее предположение о том, что размеры лимфатических узлов могут указывать на сроки выявления осложнений. Чем меньше по размеру лимфатический узел, тем раньше был выявлен БЦЖ-лимфаденит.

Среди детей с размером лимфатического узла 10–20 мм, медианный срок возникновения ОПИБ приходился на 5 мес (межквартильный размах 25%–75% был равен 4–7 мес), с размером узла 20–30 мм медиана срока возникновения ОПИБ равнялась 6 мес (межквартильный размах 25%–75% составил 4–10 мес), а с размером лимфатического узла 30–40 мм медиана составила 5,5 мес

(межквартильный размах 25%–75%: 3,0 - 6,8 мес.).

При анализе статистической значимости различий, использовали непараметрические методы обработки – тест Манна–Уитни. Между тремя группами: 1 группа – с размером лимфатического узла 10–20 мм, 2 группа - с размером лимфатического узла 20–30 мм и 3 группа – размер лимфатического узла составлял 30–40 мм. Между 1 и 2 группами ($U = 1206,5$; $p = 0,2$); между 2 и 3 группой ($U = 176,5$; $p = 0,5$); между 1 и 3 группой ($U = 334,5$; $p = 0,9$).

Таким образом, выраженность БЦЖ-лимфаденита не зависит от позднего выявления заболевания.

Следующая гипотеза, которая нуждалась в проверке – зависимость между фазой процесса и периодом времени, прошедшим от момента иммунизации до первичного обращения (табл. 5.5).

Таблица 5.5

Фаза процесса у детей с БЦЖ-лимфаденитами на момент установления диагноза

Группа, фаза процесса	Число детей, абс.	Доля, %, 95%ДИ	Время от иммунизации до регистрации осложнений, мес		
			25% квартиль	медиана	75% квартиль
1 - инфильтрации	73	61,3 52,5-69,9	4	6	8
2 - уплотнения	28	23,5 16,4-31,5	3	5	8
3 - флюктуации и формирования свища	18	15,1 9,3-22,1	5	6	7
Всего	119	100,0	2,5	3,6	5,0

Статистическая значимость различий между 1 и 2 группами составила: ($U = 871,5$; $p = 0,3$); между 2 и 3 группами: ($U = 191$; $p = 0,2$); между 1 и 3 группами: ($U = 575$; $p = 0,4$).

Таким образом, клинические проявления ОПИБ, отражающие фазу процесса, не ассоциированы с определённым временем формирования ОПИБ. Хотя фазы инфильтрации, уплотнения и образования свища проходят последовательно, у разных детей формирование указанных клинических проявлений происходит в разные сроки после иммунизации, а динамика

изменений проходит достаточно быстро. Тем не менее, большая часть процессов выявляется в фазе инфильтрации, что может способствовать успешному лечению без применения хирургических методов.

Как правило, даже при свищевых формах, особенно в первый месяц заболевания, жалобы у ребенка отсутствуют, позже при отсутствии специфической терапии возможно присоединение симптомов интоксикации (субфебрильная температура, нарушение аппетита, вялость, раздражительность, плохая прибавка в весе, анемия, увеличение печени). В нашем исследовании характер жалоб и данные осмотра при БЦЖ-лимфаденитах представлен в таблице 5.6.

Таблица 5.6

Симптомы БЦЖ-лимфаденитов (n=119)

Симптомы		Частота симптомов		
		абс.	%	95%ДИ
Болезненность		5	4,2	1,4-8,5
Изменение цвета кожи в месте осложнения		18	15,1	9,3-22,1
Симптомы интоксикации		15	12,6	7,3-19,1
Температурная реакция		26	21,9	14,9-29,7
Острое начало заболевания		47	39,5	30,9-48,4
Постепенное начало заболевания		72	60,5	51,6-69,1
Сопутствующая патология		103	86,6	79,9-92,1
Количество л/узлов:	единичный	82	68,9	60,3-76,9
	множественные	37	31,1	22,9-40,2
Размер:	10-20 мм	68	58,0	49,0-66,7
	20-30 мм	41	34,5	26,2-43,2
	>30 мм	10	8,4	4,1-14,0

Исходя из указанных наблюдений, для клинической картины БЦЖ-лимфаденита характерно поражение единичного (как правило – левого подмышечного) лимфатического узла с постепенным развитием заболевания без выраженной температурной реакции и болевого синдрома. Это отличает большинство БЦЖ-лимфаденитов от лимфаденитов и лимфоаденопатий иного генеза.

Наличие контакта с больными туберкулезом у детей с БЦЖ-лимфаденитами нами не установлено. Сопутствующая патология в периоде формирования

иммунитета была у 103 (86,6%; 95%ДИ: 79,9–92,1) пациентов с БЦЖ-лимфаденитами.

Лечение ОПИБ – БЦЖ-лимфаденита в нашем исследовании было комплексным. Местное лечение применяли у 106 (96,3%; 95%ДИ: 92,1–99,0) из 110 детей. Химиотерапия применялась у 104 (94,5%; 95%ДИ: 89,6–97,9) из 110 детей. Схемы лечения: один противотуберкулезный препарат изониазид (Н) 15 мг/кг был назначен 43 из 104 (41,3%; 95%ДИ: 32,1–50,9) детям. Два препарата: изониазид (Н), 15 мг/кг рифампицин (R) 10 мг/кг (в ректальных свечах), получали 36 из 104 (34,6%; 95%ДИ: 25,8–43,9) детей. Схему из 3 препаратов – изониазид (Н) 15 мг/кг, рифампицин (R) 10 мг/кг, амикацин (Am) 10 мг/кг получили 24 из 104 (23,1%; 95%ДИ: 15,5–31,6) ребенка. Длительность лечения детей с БЦЖ-лимфаденитами составила 6 мес ($n=104$), (25%–75% квартили: 4,0–8,0), ($U=336$ $p=0.7$). По сравнению с местными осложнениями ($U=3394$ $p=0$). Хирургическое лечение было у 11 из 119 (9,2%; 95%ДИ: 4,7–15,1) детей. Побочных эффектов на препараты у детей с БЦЖ-лимфаденитами не отмечалось. Длительность диспансерного наблюдения детей с ОПИБ в виде БЦЖ-лимфаденитов составила 16,0 мес ($n=7$), (25%–75% квартили: 9,0–31,0).

Ниже представляем клинический пример ребенка с ОПИБ в виде подмышечного левостороннего лимфаденита, фаза абсцедирования.

Клинический пример. Ребенок А. (1 год 6 мес). Диагноз: Осложненное течение вакцинации БЦЖ. Подмышечный левосторонний лимфаденит, фаза абсцедирования.

Ребенок от 1 беременности, I срочных родов. Масса тела при рождении 3700 гр., длина 53 см. Оценка по Апгар 8/9 баллов. Контакт с больным туберкулезом не установлен. Иммунизирован БЦЖ-М в роддоме, серия №512; рубец 7 мм. Данные пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л - папула 13 мм. В возрасте 1 года 3 мес после постановки пробы Манту заметили опухолевидное образование в левой подмышечной области, кожа над ним была не изменена, болезненности, повышения температуры тела не отмечалось. Мальчик был осмотрен хирургом. При УЗИ левой подмышечной области выявлен конгломерат подмышечных

лимфоузлов слева. Консультирован фтизиатром: осложненное течение вакцинации БЦЖ. Местно получал аппликации с рифампицином и димексидом. Положительной динамики не отмечалось. Через 4 мес после амбулаторного лечения появились признаки абсцедирования. Для оперативного лечения был госпитализирован в стационар.

При поступлении состояние средней тяжести за счет умеренно выраженных симптомов интоксикации. Периферические лимфатические узлы пальпируются в V группах до III размера, безболезненные, мягкоэластические, неспаянные с окружающей тканью. В левой подмышечной области конгломерат из увеличенных лимфатических узлов 3,7 на 2 см мягкий, малоподвижный, частично спаян с окружающей клетчаткой, с признаками абсцедирования. Свища нет. Данные лабораторных и инструментальных методов обследования без патологии. Рентгеномографическое исследование органов грудной клетки: в левой подмышечной области определяется уплотненное образование 5 на 8 мм с элементами кальцинации.

УЗИ левой подмышечной области группа лимфатических узлов, 2 на 1 см с ободком, эхогенность повышена. Второй лимфатический узел 1,3 на 1 см с эхогенными включениями, кальцинаты. Склонность к абсцедированию. Проба Манту с 2ТЕ – папула 15 мм. Проба с АТР (Диаскинтест) – отрицательная реакция.

Через неделю после поступления в стационар произошло самостоятельное вскрытие подмышечного лимфатического узла слева. Выделилось большое количество густого сливкообразного гноя. Материал направлен на цитологическое, микробиологическое исследование на кислотоустойчивые бактерии. Консультирован фтизиохирургом: подмышечный лимфаденит слева, фаза некротизации. Показано оперативное вскрытие. Под местной анестезией проведено расширение свищевого хода. Поверхностные казеозные массы удалены вместе с грануляционной тканью.

Цитологическое исследование отделяемого из свища операционного материала: эритроциты, некротические массы, лимфоидные элементы не

обнаружены. При окраске по Цилю-Нельсену обнаружены кислотоустойчивые бактерии. Туберкулёзное воспаление.

Результаты иммунологического исследования: IgG—10,2 мг/мл; IgA -1,6 мг/мл; IgM-1,4 мг/мл, лейкоциты 12%, лимфоциты 41%, CD3⁺ 67 %, 3,4 10⁹; CD4⁺ 44%, 2,16 10⁹; CD8⁺ 18%, 0,88 10⁹; CD16⁺ 8,0 %, 0,4 10⁹; CD19⁺ 20,0 %, 0,9 10⁹; ИРИ 2,4. Фагоцитарный индекс 37,0. В иммунном статусе имело место снижение уровня CD8⁺—18%, 0,88 10⁹, параллельно снижение фагоцитарного индекса до 37,0. Уровень иммуноглобулинов (IgG—10,2 мг/мл; IgA – 1,6 мг/мл; IgM-1,4 мг/мл) в пределах допустимой нормы.

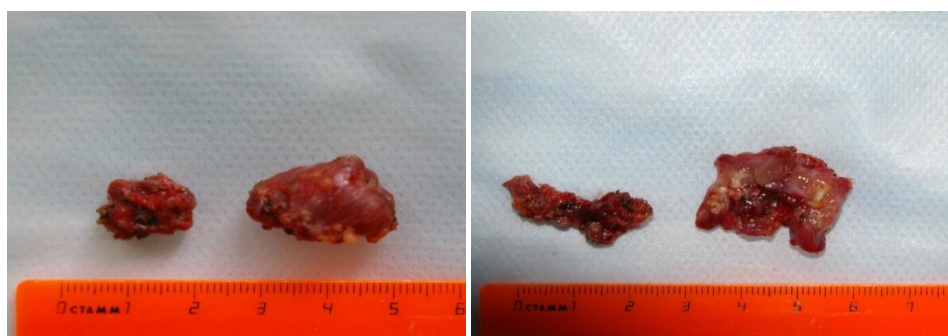
Ребёнок получал противотуберкулёзную терапию из 3-х препаратов: изониазид 15 мг/кг внутрь, рифампицин 10 мг/кг в ректальных свечах, амикацин 10 мг/кг внутримышечно. Местно обработка раны перекисью водорода, промывание 10% раствором изониазида, аппликации с рифампицином и димексидом. Консультация фтизиохирурга: на месте вскрытого подмышечного лимфаденита слева небольшой дефект до 5 мм. Инфильтрации и отделяемого из раны нет, фаза заживления. Противотуберкулёзная терапия: изониазид 15 мг/кг; рифампицин 12 мг/кг, амикацин 10 мг/кг до 60 доз, затем продолжено лечение двумя препаратами: изониазид 15 мг/кг; рифампицин 10 мг/кг до 120 доз. На рисунках (5.8-5.10) продемонстрированы этапы выявления и хирургическое удаления лимфатического узла у ребенка А.



Рис. 5.8. Подмышечный левосторонний лимфаденит в фазе инфильтрации и абсцедирования, без свища, ребенка А.



Рис.5.9. Ребенок А., подмышечный левосторонний лимфаденит с образованием свища.



а)

б)

Рис.5.10(а, б). Удаленные лимфатические узлы больного А.

Следующий вид осложнений иммунизации - генерализованная БЦЖ – инфекция, данный вид осложнений проанализирован нами отдельным видом, т.к. он относится по классификации к 3 категории (диссеминированная инфекция на фоне иммунодефицита).

5.1.3. Генерализованная БЦЖ-инфекция

В период новорожденности данный вид ОПИБ чаще возникает на фоне первичного иммунодефицита – дети с хронической гранулематозной болезнью (CGD), тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (SCID), гипер IgM синдромом (HIGM), гипер IgE синдромом (HIES или Job's syndrome) и эктодермальной дисплазией с иммунодефицитом (X-EDA-ID).

По данным литературных источников частота генерализованной БЦЖ - инфекции среди новорожденных составляет 0,06–1,56 на 1 млн. иммунизированных. Это редкие ОПИБ, которые связаны с диссеминацией и генерализацией БЦЖ-инфекции и сопровождаются поражением различных

групп лимфатических узлов, кожи, костно-суставной системы и протекают по типу тяжелого общего заболевания с полиморфной клинической симптоматикой, обусловленной поражением различных органов и систем [19, 26, 46, 55, 125].

В нашем исследовании дети с генерализованной БЦЖ-инфекцией вошли в группу детей с лимфаденитами, т.к. у всех 8 детей основной источник патологического процесса локализовался в лимфатической системе (множественные конгломераты лимфатических узлов). Только у одного ребенка было сочетание патологического процесса с генерализацией лимфатических узлов и поражением дистального метадиафиза левой лучевой кости. Характер жалоб и данные осмотра у детей с генерализованной БЦЖ-инфекцией представлен в табл. 5.7.

Таблица 5.7

Симптомы и частота их встречаемости у детей с генерализованной БЦЖ – инфекцией ($n=8$)

Симптомы	Частота симптомов		
	абс.	%	95%ДИ
Болезненность	3	37,5	9,5-71,3
Изменение цвета кожи в месте осложнения	4	50,0	18,1-81,9
Отставание в физическом развитии	3	37,5	9,5-71,3
Симптомы интоксикации	8	100	88,5-100
Температурная реакция	6	75,0	41,6-96,9
Острое начало заболевания	7	87,5	57,7-99,9
Постепенное начало заболевания	1	12,5	0,0-42,3
Размер лимфатического узла от 10-20 мм от 20 - 30 мм	3	37,5	9,5-71,3
	5	62,5	28,7-90,5
Сопутствующая патология	8	100	88,5-100
Количество узлов 1- 2 конгломерат	3	37,5	9,5-71,3
	5	62,5	28,7-90,5
Признаки инфильтрации уплотнения	4	50,0	18,1-81,9
	4	50,0	18,1-81,9
Формирование свища	4	50,0	18,1-81,9
Поражение костно-суставной системы	1	11,1	0,2-48,2

Для генерализованной БЦЖ-инфекции было характерно острое начало заболевания с выраженной интоксикацией, температурной реакцией и быстрым

существенным (более 20 мм) увеличением нескольких поражённых лимфатических узлов. В половине случаев быстро формировался свищ. У трети детей отмечался болевой синдром, который не характерен для местных ОПИБ.

Наличие контакта с больными туберкулезом у детей с генерализованной БЦЖ-инфекцией нами не установлено. Сопутствующая патология в периоде формирования иммунитета была у всех пациентов с генерализованной БЦЖ-инфекцией. Медиана срока выявления генерализованной БЦЖ-инфекции соответствовала 10 мес после иммунизации.

Детям с генерализованным поражением БЦЖ-этиологии специфическая терапия проводилась в комплексе с заместительной терапией, назначенной врачом-иммунологом по поводу иммунодефицита. В нашем исследовании было 8 детей, с подтвержденным иммунодефицитом. Аппликации применялись у 6 из 8 детей. Химиотерапия применялась у всех (8 из 8) пациентов; длительность лечения в среднем составила 8,5 мес (25%–75% квартили: 7,5–10,5). Два противотуберкулезных препарата (HR) получали дети со сроком лечения – 6 мес (25%–75% квартили: 3,0–9,0), тремя препаратами (HRAm) медиана срока лечения составила 9,5 мес (25%–75% квартили: 8–12). Только у одного ребенка было хирургическое удаление лимфатического узла. Побочный эффект в виде аллергического дерматита отмечен у одного ребенка на амикацин. Длительность диспансерного наблюдения составила в среднем от 13 мес до 72 мес.

Особенности клинического течения генерализованной БЦЖ-инфекции у ребенка демонстрирует следующий клинический пример.

Клинический пример генерализованной БЦЖ-инфекции у ребенка Т., (1 год 2 мес). Клинический диагноз: Генерализованная БЦЖ-инфекция: левосторонний надключичный и подмышечный лимфаденит, фаза уплотнения и кальцинации. БЦЖ -остит дистального отдела левой лучевой кости, осложненный абсцессом. Состояние после дренирования параоссального абсцесса с затиханием костного очага (V A группа ДУ).

Родилась от 2 беременности, протекавшей с анемией, отеками, 2 срочных, самостоятельных родов с длительным безводным периодом, в гипоксии. По Ангар 5/7 баллов. Масса тела при рождении 4160 гр, длина тела 55 см.

Иммунизирована БЦЖ-М в родильном доме, серия №527, рубец 14 мм. Контакт с больным туберкулёзом не установлен. Родители обследованы, здоровы. Реакция Манту с 2 ТЕ ППД-Л в год – 15 мм. Поступила в отделение повторно. Первичная госпитализация в стационар была, в возрасте 6 месяцев с ОПИБ – БЦЖ-лимфаденит надключичной и подмышечной групп слева, фаза абсцедирования. Холодный абсцесс левого плеча с поверхностной язвой (КУМ (+), методом люминесцентной микроскопии в мазках из лимфоузла и язвы).

Через 8 мес после первичной госпитализации и проведенной противотуберкулезной терапии родители заметили припухлость в области левого лучезапястного сустава, кожа над ним была гиперемирована, подвижность в суставе ограничена. Отмечался подъем температуры до 39 градусов. Обратились к врачу по месту жительства, заподозрен неспецифический артрит. На фоне лечения цефаболом отмечалась умеренная положительная динамика в виде уменьшения отека, гиперемии. В середине марта осмотрена хирургом, подозрение на нагноившуюся гематому. Произведено вскрытие абсцесса. Выделились скудные белые крошковидные массы. При рентгенологическом исследовании выявлен очаг деструкции в области дистального эпиметафиза левой лучевой кости. Была направлена на лечение в стационар.

При поступлении: состояние средней тяжести. Развитие по возрасту. Кожа бледная, отмечается пигментация на коже конечностей, туловища. Периферические лимфатические узлы пальпируются в VII группах до II-III размера, плотноэластической консистенции, подвижные, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями. Слева в надключичной и подмышечных областях лимфатические узлы до III размера, плотные, безболезненные. На левом плече – вакцинный знак 14 мм. По органам без особенностей. Левый лучезапястный сустав несколько увеличен в объёме, на наружной поверхности

левого предплечья послеоперационный рубец размерами до 1,5 см, красноватого цвета, без признаков воспаления. Отделяемого из послеоперационного рубца не было (рис. 5.11 а, б).



а)



б)

Рис. 5.11(а, б). Левый лучезапястный сустав больной Т.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследования. Проба Манту с 2ТЕ ППД-Л папула 25 мм с везикулой; проба с АТР отрицательная. На рентгенограммах дистальных половин костей обеих предплечий – очаг деструкции дистального метадиафиза с периоститом, мягкотканым образованием (левая лучевая кость) (рис.5.12). Через мес лечения на рентгенограмме отмечена положительная динамика, уменьшение периостальной реакции размеров деструктивного очага, склеротическая реакция.



Рис. 5.12. Обзорная рентгенограмма в прямой проекции обеих рук больной Т.

На рис. 5.12 очаг деструкции дистального метадиафиза с периоститом, мягкотканым образованием в левой лучевой кости. УЗИ периферических лимфатических лимфатических узлов: слева в надключичной области визуализируется лимфатический узел овальной формы до 1,6 на 0,8 см, неоднородный, с рубцовыми изменениями и микрокальцинатами. В левой подмышечной области лимфатический узел округлый, гипэхогенный, неоднородный 0,8 на 0,6 см с гиперэхогенными мелкими включениями (кальцинаты).

Проведена заочная консультация медицинской документации в Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии. На обзорных рентгенограммах лучезапястных суставов обеих рук отмечалась положительная динамика костного процесса в области левой лучевой кости. С выраженной склеротической и периостальной реакцией при отсутствии четко очерченного очага деструкции, связанной с исходно краевым расположением очага и его самоизлечением путем экстраоссального распространения. Показаний к операции на костном очаге не было. В связи с указанием на ОПИБ с формированием абсцедирующего лимфаденита и отсроченным костным поражением, высказано предположение о наличии генерализованной БЦЖ-инфекции.

Ребенок был консультирован иммунологом, рекомендовано исключить у ребенка дефицит рецептора IFN γ , IFN γ -IL12. Сдана кровь, где подтвержден дефицит IFN γ -IL12. У данной пациентки при этом варианте ПИД выявлен остеомиелит трубчатых костей на фоне генерализованной БЦЖ-инфекции. Рекомендовано лечение у иммунолога.

Ребёнок получал противотуберкулезную терапию в комбинации из 3 препаратов: изониазид 15 мг/кг, рифампицин 12 мг/кг в ректальных свечах, амикацин 10 мг/кг внутримышечно, а также витамин B6, карсил, поливитамины, аппликации рифампицина с димексидом на левый лучезапястный сустав, фиксация левого лучезапястного сустава (гипсовая лангета).

На рентгенограмме лучезапястного сустава через 4 мес лечения отмечалась дальнейшая положительная динамика в виде уменьшения периостальной реакции, деструктивного очага.

Данному ребенку было рекомендовано наблюдение в ПТД по месту жительства по V А группе ДУ. Продолжить лечение 3-мя препаратами изониазид 15 мг/кг; рифампицин 10 мг/кг в ректальных свечах, амикацин 10 мг/кг, (до 60 доз), затем лечение 2-мя препаратами изониазид 15 мг/кг; рифампицин 10 мг/кг (до 240 доз) на фоне гепатопротекторов и витаминотерапии, под контролем биохимического анализа крови. Наблюдение фтизиоортопеда и лечение у иммунолога. Консультация генетика.

Данный клинический пример демонстрирует сложность диагностики генерализованной БЦЖ-инфекции. Только после повторного эпизода заболевания, обследования и лечения был заподозрен иммунодефицит и подтвержден на основании изменений в иммунном статусе. У данного больного ПЦР исследование с типированием микобактерий применялось в качестве вспомогательного метода при наличии у него характерной для микобактериальной инфекции клинической симптоматики.

Таким образом, при дефектах иммунитета (макрофагальная недостаточность (ХГБ) или Т-клеточная недостаточность (ТКИН) процесс в лимфатических узлах принимает патологический характер и развивается осложнение. Развитие БЦЖ-осложнения должно предполагать возможность иммунодефицита, что требует обязательной консультации иммунолога. К основным методам диагностики микобактериальных инфекций у больных ПИД отнесены клинические проявления, цитологические и гистологические исследования. Реакция Манту с 2ТЕ ППД-Л не представляет диагностической ценности у этих детей, варьирует от отрицательной до положительной и не коррелирует с выраженностью инфекционных проявлений. К дополнительным методам диагностики отнесены определение ДНК микобактерии в крови пациента методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим её типированием и исследование выработки IFN γ и IL-12 и экспрессии их рецепторов.

5.1.4. БЦЖ-остит

Клиническая картина БЦЖ-остита соответствует локализации поражения. Критериями, позволяющими предположить БЦЖ – этиологию костного процесса, является: возраст ребенка до 3 лет включительно; отсутствие указаний на контакт с больным туберкулезом; отсутствие других локализаций туберкулезного процесса.

В нашем исследовании осложненное течение вакцинного процесса в виде БЦЖ – остита было у 77 (21,5%; 95% ДИ: 17,4–26,2) детей от числа всех осложнений. Все они иммунизированы в родильном доме, что можно трактовать как то, что формирование субстрата для возникновения БЦЖ-остита происходит при ранней иммунизации. Эта гипотеза дополнительна была нами и проверена путём анализа сведений Регистра ОПИБ, по данным которого из числа детей с ОПИБ в виде БЦЖ-остита в амбулаторных условиях было иммунизировано 13, а в родильном доме или отделении – 414 детей. Доля детей с БЦЖ-оститами, иммунизированных амбулаторно, составила 3,2% (95%ДИ: 1,4–5,7), что существенно ниже доли детей, иммунизированных БЦЖ/БЦЖ-М в амбулаторных условиях в целом по Российской Федерации – 21,9%.

Соотношение мальчиков и девочек: 42 мальчика (51,3%; 95%ДИ: 42,3–60,2) и 35 девочек (49,6%; 95%ДИ: 40,7–58,5), ($p>0,01$). Вакциной БЦЖ было привито 25 детей (32,5%; 95%ДИ: 22,5–43,3), а вакциной БЦЖ-М – 52 (67,5%; 95%ДИ: 56,7–77,5) ребенка. Средний поствакцинный знак (рубец) был – 4,3 мм. Средний возраст детей из этой группы составил 18,5 мес.

В таблице 5.8 представлены характер жалоб, данные осмотра у детей с БЦЖ-оститами. В отличие от местных осложнений и БЦЖ-лимфаденитов (кроме случаев генерализованной БЦЖ-инфекции) для БЦЖ-оститов было характерно острое начало заболевания с болевым синдромом, видимыми изменениями в месте поражения. Почти во всех случаях поражения костей и суставов конечностей определялось ограничение объёма движений. У половины детей отмечалось в анамнезе наличие травмы, которую можно расценить как разрешающий для начала заболевания фактор.

Симптомы и частота их встречаемости у детей с БЦЖ-оститами (n=77), а также функциональные ограничения у детей с поражением костей и суставов конечностей (n=58)

Симптомы	Частота симптомов		
	абс.	%	95%ДИ
Болезненность	71	92,2	85,2-97,1
Наличие травм в анамнезе	38	49,3	38,3-60,4
Ограничение объема движений*	57	98,3	93,3-100,0
Температурная реакция в месте поражения	24	31,2	21,4-41,9
Острое начало заболевания	65	84,4	75,5-91,6
Постепенное начало заболевания	12	15,6	8,4-24,5
Изменения в виде припухлости, деформации кости в месте осложнения	67	87,0	78,7-93,5
Признаки натечного абсцесса	17	22,1	13,6-31,9
Признаки свища	20	25,9	16,9-36,3

Примечание.* Для детей с поражением костей и суставов конечностей.

Признаки натёчного абсцесса отмечены у 17 (22,1%; 95%ДИ: 13,6–31,9) детей и чаще всего они возникали через 4 мес после начала заболевания, у четверти пациентов имелся свищ, что так же характеризует давность поражения. Локализация костно-деструктивных процессов у детей с БЦЖ-оститами представлена в таблице 5.9.

По данным таблицы 5.9 видно, что у наибольшего количество детей с БЦЖ-оститами – костно-деструктивный процесс с морфологическими признаками туберкулезного воспаления локализовался в проксимальном отделе большеберцовой кости. На втором месте – поражение грудины. Также достаточно часто поражался дистальный отдел бедренной кости, рёбра, кости стопы. Поражение остальных костей скелета встречалось реже.

Локализация костно-деструктивных процессов у детей с БЦЖ-оститами

Локализация поражений			абс.	%	95%ДИ
Кости нижних конечностей	Бедренная	Проксимальный отдел	9	11,7	5,5-19,7
		Дистальный отдел	8	10,4	4,6-18,1
	Большеберцовая	Проксимальный отдел	14	18,2	10,4-27,5
		Дистальный отдел	6	7,8	2,9-14,7
	Кости стопы		8	10,4	4,6-18,1
Кости верхних конечностей	Плечо		7	9,1	3,7-16,5
	Предплечье (лучевая кость)		4	5,2	1,4-11,2
	Кисть		3	3,9	0,8-9,3
Грудина			10	12,9	6,5-21,3
Ребро			8	10,4	4,6-18,1
Общее количество локализаций костных деструкций			77	100	-

У 41,6% (32 из 77 локализаций; 95%ДИ: 30,8–52,7) от общего числа детей с БЦЖ-оститами наблюдалось поражение мелких и плоских костей – грудины, ребер, костей стоп (или в длинных трубчатых костях). Осложненное течение в виде натечных абсцессов, контрактур, со свищеобразованием наблюдалось у 37 (48,1%; 95%ДИ: 37,0–59,2) детей.

Наличие контакта с больными туберкулезом у детей с БЦЖ-оститами нами не установлено. Сопутствующая патология в периоде формирования иммунитета была у 19 (24,7%; 95%ДИ: 15,8–34,9) пациентов с данной патологией, 58 (75,3%; 95%ДИ: 65,2–84,3) детей были здоровы на момент вакцинации и в период формирования поствакцинного иммунитета. Чувствительность к туберкулину у большинства детей из этой группы была нормэргической (проба Манту с 2ТЕ ППД-Л 9–10 мм), проба с АТР – отрицательная у всех детей.

Рентгенологически деструктивный процесс в костной ткани нередко носил отграниченный характер. Остеосклеротическая полоска, ограничивающая процесс, определялась у 34 (44,1%; 95%ДИ: 33,2–55,3) детей, и возникала уже на 3-4 месяц от появления первых клинических симптомов заболевания, у 15 (19,5%; 95%ДИ: 11,4–29,0) детей определялась периостальная реакция.

Ранняя диагностика БЦЖ-остита до настоящего времени остаётся актуальной проблемой фтизиатрии. Следует отметить, что только у 18 (23,4%; 95%ДИ: 14,6–33,4) детей изначально был заподозрен БЦЖ-остит, причём у двоих из них он был выявлен по выражу туберкулиновых проб с последующим рентгенологическим обследованием, при котором выявлялись начальные стадии поражения ребра.

Мы проанализировали диагнозы, поставленные детям с БЦЖ-оститами в учреждениях общей лечебной сети (ОЛС). На 1 месте стоит в диагнозе остеомиелит у 34 (44,1%; 95%ДИ: 33,2–55,3), однако, его этиология уточнялась после оперативного вмешательства с последующим гистологическим исследованием материала. На втором месте стоят травма (абсцессы, гематомы, ушибы, переломы) и пороки развития (кисты, гамартомы) – у 10 (12,9%; 95%ДИ: 6,5–21,4) детей, на 3 – новообразования (остеобластокластомы, саркома Юинга) – у 5 (6,5%; 95%ДИ: 2,1–13,0) пациентов.

Детям с БЦЖ-оститами назначали терапию в соответствии с общепринятыми методами лечения костного туберкулеза. Противотуберкулезная терапия начиналась от момента постановки диагноза и в среднем составляла 8 месяцев непрерывного курса.

У 12 (15,6%; 95%ДИ: 8,4–24,5) детей была проведена некрэктомия в условиях общей лечебной сети до установления диагноза БЦЖ-остита, и 9 (11,7%; 95%ДИ: 5,5–19,8) детей получали противотуберкулёзную терапию без проведения некрэктомии. В 10 случаях (12,9%; 95%ДИ: 6,5–21,4) полученный при биопсии материал был достаточен для морфологической верификации процесса. В 1

случае (1,3%; 95%ДИ: 0–0,5) при бактериологическом исследовании пунктата выявлены кислотоустойчивые микобактерии. У 42 больных (54,5%; 95%ДИ: 43,4–65,5) на этапах диагностики проводились открытые операции, во всех случаях хотя и обеспечившие верификацию диагноза, но приведшие к развитию осложнений основного процесса.

После выявления заболевания все дети с костными процессами были консультированы, а 57 из 77 (74,0%; 95%ДИ: 63,7–83,1) детей оперированы в Санкт-Петербургском Научно-исследовательском институте фтизиопульмонологии, где им выполнены радикальные и радикально-восстановительные пластические операции. До и после операции у всех детей проводилось обязательное противотуберкулезное лечение в соответствии со стандартными режимами химиотерапии и с учетом особенностей этиологии процесса. Схему лечения 2 противотуберкулезных препарата: (изониазид 15 мг/кг, рифампицин 10 мг/кг (HR) получили – 25 детей (32,5%; 95%ДИ 22,5–43,5), медиана срока лечения составила 8,0 мес (25%–75% квантили: 8,0–9,0).

Схему лечения 3 противотуберкулезных препарата: (изониазид 15 мг/кг, рифампицин 10 мг/кг, амикацин 10 мг/кг (HRAm) получили – 52 из 77 (67,5%; 95%ДИ: 56,7–77,5) детей, медиана срока лечения составила также 8,0 мес (25%–75% квантили: 6–9), ($U=578$ $p=0,6$).

Результаты лечения прослежены в сроки от 6 мес до 6 лет, осложнений и рецидивов не отмечено. Всем детям оказывалась квалифицированная фтизиатрическая помощь с проведением основного курса лечения в стационарных условиях.

Приводим клинический пример ребенка с осложненным течением вакцинного процесса костно-суставной формы.

Клинический пример БЦЖ-остита: Ребенок Н., 6 мес. Диагноз при поступлении: БЦЖ-остит проксимального диафиза левой плечевой кости. Эпилепсия.

Ребенок родился от 1 беременности, протекавшей с угрозой прерывания в 5-6 недели, анемией в 3 триместре. Роды самостоятельные, на 41 неделе. Масса тела 3650 гр., длина 54 см. С 2,5 мес жизни эпилептические приступы, лечились у невролога. Иммунизирован БЦЖ-М в роддоме на 3 сутки, серия вакцины БЦЖ-М - №522. Контакт с больным туберкулёзом не установлен. Проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л – папула 8 мм, проба с АТР (Диаскинтест) – отрицательная.

Заболевание началось остро, с повышения температуры до 38,2°C, затем появилось ограничение движений в левой руке и ноге, отечность левого плечевого сустава, стал щадить левую руку. При обращении к врачу был госпитализирован в соматическую больницу. На фоне антибактериальной терапии (цефазолин) температура нормализовалась. Сохранялась болезненность при движении в плечевом суставе и выраженные изменения в периферической крови – СОЭ 52 мм/ч.

На рентгенограммах плечевых суставов: определялась тень просветления в проксимальном отделе диафиза левой плечевой кости округлой формы, прилегающая к заднемедиальному контуру кости с отсутствием кортикального слоя по контуру, с нечеткими неровными контурами. Обызвествления краев не отмечалось, периостальная реакция не определялась. Отмечалась нечеткость и неровность контура проксимального метадиафизарного перехода. Головка плечевой кости была интактна. Неоднородность тени мягких тканей в проекции левого плечевого сустава. Справа без изменений.

УЗИ левого плечевого сустава – на уровне верхней трети левой плечевой кости больше по задней и медиальной поверхности параоссальное скопление жидкости 18x15x20 мм, неоднородное за счет мелкодисперсных включений (натечник). Эхо - признаки реактивного артрита левого плечевого сустава.

Был проконсультирован фтизиатром, заподозрен туберкулезный остит левого плеча и ребенок переведен в стационар.

При поступлении: Состояние средней тяжести. Умеренно выражены симптомы интоксикации. Периферические лимфатические узлы пальпируются в 4 группах до I-III размера, единичные, мягко-эластической консистенции, подвижные, безболезненные, не спаянные с окружающими тканями.

Status localis. Левое плечо – кожа не изменена, видимой деформации нет. Легкая пастозность околосуставных мягких тканей. Пальпация и пассивные движения безболезненные, умеренно ограничены. Активные движения безболезненные, выполняет в неполном объеме, щадит левую руку. При внешнем осмотре спины обращает внимание выступание остистого отростка Th 11-12, пальпация безболезненная. Мягкие ткани и кожа не изменены. На компьютерной томограмме органов грудной клетки – в задних сегментах легких с 2-х сторон понижение воздушности легочной ткани. В S6, S9, S10 обоих легких отмечается сгущение легочного рисунка, нельзя исключить наличие инфильтративно-воспалительных изменений. Гиповентиляция была обусловлена положением ребенка на спине, проводимым наркозом. Просветы трахеи, крупных бронхов хорошо прослеживаются. Кальцинированная артериальная связка. На уровне Th4-Th6 – осумкование воздуха между листками плевры. Тела Th3-Th6 снижены, замыкательные пластинки уплотнены. В проксимальном метафизе левой плечевой кости определяется участок деструкции костной ткани с наличием секвестра и разрушением кортикального слоя (рис.5.16). На основании данных анамнеза, заболел остро, появились жалобы на подъем температуры до 38°C, отек и припухлость, болезненность левого плечевого сустава, вакцинации БЦЖ-М в родильном доме, иммунодиагностики - проба с АТР - отрицательная, деструктивные изменения по данным компьютерной томографии (КТ) легких и плечевого сустава (рис.5.13-5.14).

Ребенок был направлен в Санкт-Петербургский Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии для выполнения оперативного лечения с лечебно-диагностической целью.



Рис. 5.13. Обзорная рентгенограмма левого плечевого сустава больного Н.

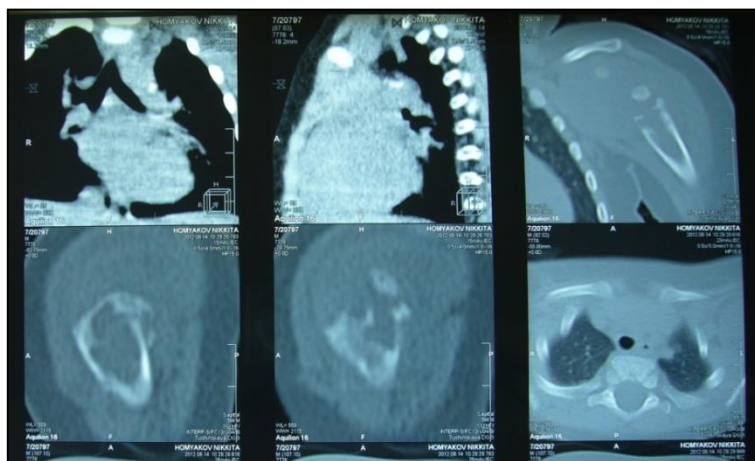


Рис. 5.14. Компьютерная томограмма органов грудной клетки и левого плечевого сустава больного Н.

После проведенной радикально-восстановительной операции, некрэктомии проксимального метафиза левой плечевой кости, послеоперационный материал морфологически и гистологически верифицирован, как БЦЖ-остит.

Данный клинический пример иллюстрирует сложность верификации диагноза БЦЖ-остита с остеомиелитом и проявлением реактивного артрита у грудного ребенка. Окончательный диагноз был поставлен после оперативного лечения и гистологического, микробиологического подтверждения.

Резюме

Таким образом, полученные данные на этапах диагностики, с целью раннего выявления БЦЖ-оститов, диктуют необходимость в консультации фтизиатра, хирурга-специалиста по внелёгочному туберкулёзу детей с очаговым поражением костей скелета. Оперативное лечение данной категории пациентов должно выполняться в специализированном стационаре, на фоне противотуберкулёзной терапии, что позволит избежать неадекватных, порой, неоднократных хирургических вмешательств, приводящих к тяжёлым осложнениям основного процесса.

При подборе противотуберкулёзной терапии большое внимание следует уделять предполагаемой этиологии заболевания: в случае изолированного костного процесса терапия проводилась тремя антибактериальными (препараты группы ГИНК, рифампицин и амикацин, без включения в схему пиразинамида, так как предполагается участие в процессе заболевания микобактерий *bovis* BCG).

Сибсы из семей, в которых у детей ранее были зафиксированы случаи БЦЖ-оститов или генерализованной БЦЖ-инфекции – противотуберкулёзной вакцинации не подлежат (медицинский отвод от вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М у данной категории детей является пожизненным).

Диагностика костно-суставного туберкулеза у детей остается достаточно сложной задачей, несмотря на то, что в подавляющем большинстве случаев специфический характер поражения может быть предположен на основании типичной лучевой картины уже при первичном рентгенологическом обследовании ребенка. Подозрение на осложнение вакцинного процесса требует морфологического подтверждения диагноза, при этом информативность закрытых пункционных трепанобиопсий, по нашим данным, составила 71,4%. Открытая биопсия очага деструкции повышает эффективность диагностики до 100%, однако практически неизбежно приводит к формированию воспалительных осложнений – абсцессов и свищей за счет прорастания гранулемы по раневому ходу.

К основным причинам несвоевременной диагностики БЦЖ-оститов относятся:

- неправильная оценка клинико-рентгенологической картины заболевания даже при длительном течении процесса, небольших изменениях в гемограмме, или же их полном отсутствии, наличии полости деструкции с зоной остеосклероза врачи ОЛС склоняются к диагнозам остеомиелита, опухоли или кисты;

- несвоевременное проведение или неправильная оценка данных иммунодиагностики – у большинства детей, иммунодиагностика проводилась нерегулярно; а во время болезни не проводилась вообще. В 6 (7,7%) случаях даже гиперергическая проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л не навела врачей на мысль о туберкулезном воспалении.

- несвоевременное рентгенологическое обследование имело место у 21(27,2%) ребёнка – впервые рентгенологическое обследование у этих детей проводилось через значительный промежуток времени от появления первых симптомов заболевания (2 мес и позже), что в итоге приводило к поздней дифференциальной диагностике и значительным деструктивным изменениям поражённых костей, вплоть до патологических переломов.

Эффективными мерами для улучшения диагностики БЦЖ-остита и снижения частоты его осложнений, на наш взгляд, являются раннее использование минимально инвазивных диагностических манипуляций в общей лечебной сети с последующей консультацией фтизиопедиатра и специалиста по костно-суставному туберкулезу у детей.

Таким образом, для своевременного выявления костно-суставного процесса, обусловленного вакцинацией БЦЖ у детей раннего возраста и предотвращения, распространённых его форм, приводящих к инвалидизации больного необходимо повысить информированность детских хирургов, ортопедов о клинике, диагностике и течении данной патологии у детей.

5.2. Структура осложнений и факторы риска их возникновения

За период с 2004 по 2014 гг. в педиатрическом, консультативно-диагностическом отделениях городского консультационно-диагностического центра (ГКДЦ) Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом обследовано и пролечено 358 детей с различными проявлениями ОПИБ.

Сведения о 358 случаях осложнений вакцинации, зарегистрированных в 2004-2014 гг., получены из регистра мониторинга осложнений БЦЖ/БЦЖ-М и амбулаторных карт (форма №025/у). Данные Государственного статистического наблюдения форм № 33, зарегистрированных в статистических отчетах и количество детей, пролеченных и диагностированных в ГКДЦ, различны. Это объясняется тем, что дети, имеющие жалобы на качество вакцинации, обследовались и лечились не только по направлениям из филиалов противотуберкулезных учреждений г. Москвы, а также из Московской области и иногородние.

В таблице 5.10 представлены количество детей, взятых по VA и VB группам диспансерного учета (ГДУ), рассчитанные на основании (ф. № 33, разработочных таблиц МГНПЦ борьбы с туберкулезом) и число случаев осложнений, поступивших в ДКДО ГКДЦ с 2004 по 2014 гг. (амбулаторные карты, форма №025/у).

**Число детей с осложнениями, поступивших в Московский Центр осложнений и
зарегистрированных по форме №33**

	Регистрация осложнений в форме № 33				Число осложнений, поступивших в Московский Центр осложнений			
годы	местные осложнения	лимфа- денит	остит	всего	местные осложнения	лимфа- денит	остит	всего
2004	19	9	4	32	8	7	11	26
2005	10	2	5	17	6	5	8	19
2006	8	7	3	18	7	2	3	12
2007	7	3	2	12	6	4	10	20
2008	10	9	3	22	10	13	14	37
2009	33	43	2	78	33	51	15	99
2010	18	7	8	33	31	11	9	51
2011	12	6	4	22	34	12	0	46
2012	10	7	5	22	9	9	0	18
2013	2	2	1	5	8	1	3	12
2014	3	1	5	9	10	4	4	18
Всего	132	96	42	270	162	119	77	358

На рисунке 5.15 видно, что общее количество осложнений, включенных в ф. № 33, меньше, чем число детей с осложнениями БЦЖ, поступивших в ГКДЦ МГНПЦ борьбы с туберкулезом. В центр поступали на диагностику и лечение не только дети жители г. Москвы, а также из Московской области и иногородние. Разница составила 88 человек.

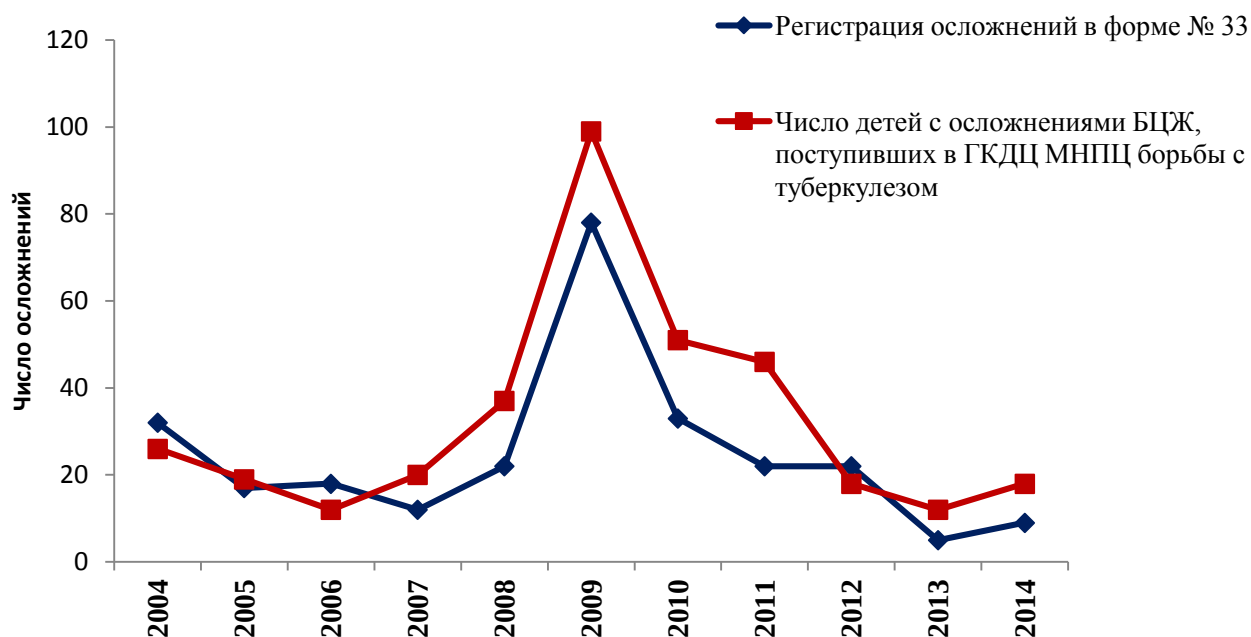


Рис.5.15. Число детей с осложнениями БЦЖ, поступивших в МНПЦ борьбы с туберкулезом и наблюдаемые по V (А и Б) группам диспансерного учета (ф. №33).

Увеличение числа ОПИБ отмечалось в период с 2009 по 2011 гг. Наибольшее количество ОПИБ отмечалось в 2009 году 99 (27,6%) детей, в 2010 году – 51 (14, 2%) ребенок и в 2011 году 46 (12,8%) случаев (рис.5.3). Это связано с реактогенными сериями вакцины БЦЖ-М (№512, 514), которыми проводили иммунизацию в родильных домах и поликлиниках г. Москвы и Московской области в конце 2008 и 2009 гг., по представленному заключению «Научного центра экспертизы средств медицинского применения». На рисунке 5.16 представлена структура ОПИБ по годам.

Анализ клинической структуры указывает на преобладание осложнений в виде местных реакций у 162 (45,3%; 95%ДИ: 40,0–50,6) детей. Детей с ОПИБ в виде БЦЖ-лимфаденитов было 119 (33,2%; 95%ДИ: 28,4-38,4), из них с проявлениями первичного иммунодефицита в виде генерализованной БЦЖ-инфекции было 8 (2,5%; 95%ДИ 1,2–4,7) случаев, осложнений в виде БЦЖ-оститов наблюдали у 77 (21,5%; 95%ДИ: 17,4-26,2) пациентов.

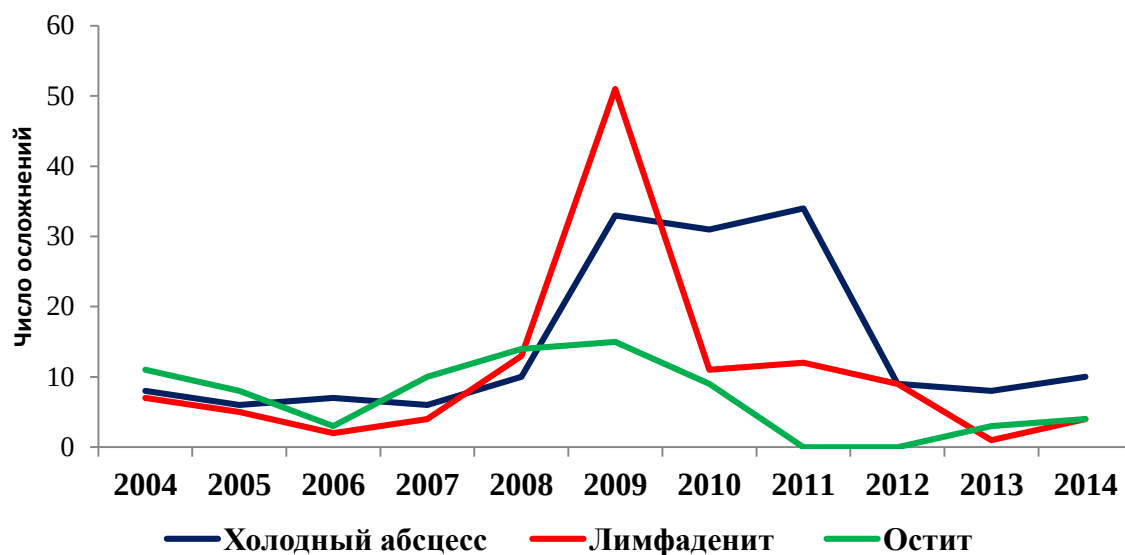


Рис. 5.16. Структура осложнений по годам.

Максимальное количество осложнений в виде местных реакций было выявлено в 2011г. – у 34 детей (73,9%) , что составило 20,9% среди всех местных реакций по годам. Наибольшее количество БЦЖ-лимфаденитов выявлено в 2009 г. у 51 (95%ДИ: 51,5- 42,9) ребенка, БЦЖ-оститов в 2008, 2009 гг. (n=14, (95%ДИ: 37,8-18,2); n=15, (95%ДИ: 15,2-19,5)) соответственно.

Таблица 5.11

Структура осложнений вакцинации с 2004 по 2014 гг.

Структура осложнений	Местные осложнения		БЦЖ-лимфаденит		БЦЖ-остит		Всего, n
годы	n	%	n	%	n	%	n
2004	8	30,7	7	26,9	11	42,3	26
2005	6	31,5	5	26,3	8	42,1	19
2006	7	58,3	2	16,7	3	25	12
2007	6	30,0	4	20	10	50	20
2008	10	27,0	13	35,1	14	37,8	37
2009	33	33,3	51	51,5	15	15,2	99
2010	31	60,8	11	21,6	9	17,7	51
2011	34	73,9	12	26,1	0	0	46
2012	9	50,0	9	50,0	0	0	18
2013	8	66,7	1	8,3	3	25	12
2014	10	55,6	4	22,2	4	22,2	18
Всего	162	45,3	119	33,2	77	21,5	358

Все выявленные за 2004–2014 гг. поствакцинальные осложнения развивались у 273 (76,3%; 95%ДИ: 71,7–80,5) ребенка в виде воспалительных изменений на месте введения вакцины или в региональных лимфатических узлах это лимфадениты и холодные абсцессы. Тяжелые осложнения в виде БЦЖ-оститов, генерализованной БЦЖ-инфекции выявлены у 85 (23,7%; 95%ДИ: 19,4–28,3) детей среди всех диагностированных случаев.

Если в 2004–2008 гг. отмечается равное количество осложнений тяжелых и легких (47 и 67), то с 2009 г. по 2014 г. легкие осложнения преобладают (205 и 39, соответственно), $p < 0,01$ и ОШ (отношение шансов) 3,7 (2,2–6,1). Т.е. шанс того, что в 2009-2014 гг. БЦЖ осложнение будет легким превышает в 3,7 раза шанс того же события до 2009 г. На рисунке 5.17 показано соотношение абсолютного числа тяжелых и легких форм осложнений БЦЖ с 2004 по 2014 гг.

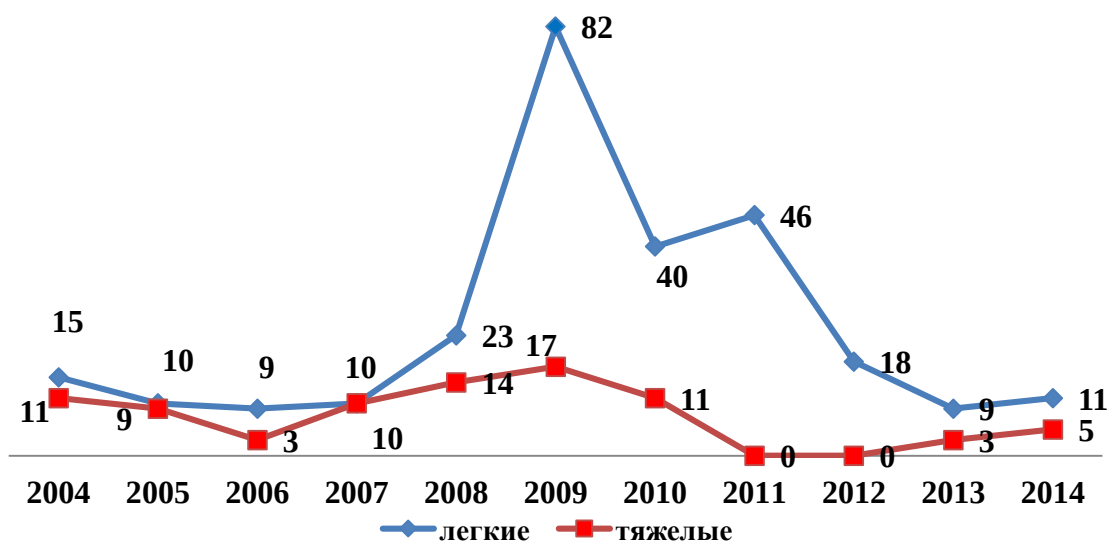


Рис. 5.17. Абсолютное число тяжелых и легких осложнений БЦЖ/БЦЖ-М.

Гендерная характеристика детей с различными клиническими формами осложнений по данным центра: мальчиков среди случаев осложненного течения вакцинного процесса было 163 (45,9%; 95%ДИ: 40,8–51,1), девочек 192 (54,1%; 95%ДИ: 48,9–59,2), различия были недостоверны ($p > 0,05$). В зависимости от

формы осложнения распределение детей по половому составу представлено в таблице 5.12.

Таблица 5.12

Распределение детей с различными формами осложнённого течения вакцинации
БЦЖ/БЦЖ-М по половому составу

Осложнение	Мальчиков		Девочек		Всего
	абс.	% (95%ДИ)	абс.	% (95%ДИ)	абс.
Местные осложнения	63	38,9 (31,5-46,5)	99	61,1 (53,5-68,5)	162
БЦЖ-лимфаденит	60	50,8 (41,9-59,8)	58	49,2 (40,2-58,1)	118
БЦЖ-остит	40	53,3 (42,1-64,4)	35	46,7 (35,6-58,0)	75
Всего	163	45,9 (40,8-51,1)	192	54,1 (48,9-59,2)	355

Отмечалось преобладание девочек в структуре местных осложнений 99 (61,1 %; 95%ДИ: 53,5–68,5). Статистическая значимость различий ($p < 0,0001$). При остальных формах БЦЖ-лимфаденитах, БЦЖ-оститах, общее число мальчиков и девочек существенно не отличалось. При БЦЖ-лимфаденитах 60 (50,8%; 95%ДИ: 41,9-59,8) мальчиков и 58 (49,2%; 95%ДИ: 40,2–58,1) девочек. При БЦЖ-оститах 40 (53,3%; 95%ДИ: 42,1–64,4) мальчиков и 35 (46,7%; 95%ДИ: 35,6–58,0) девочек.

Потенциально половая принадлежность детей может влиять на частоту ОПИБ, поскольку ряд врождённых нарушений иммунной системы сцеплен с полом ребёнка. В таблице 5.13 указана половая принадлежность детей ОПИБ, сделанная на основании репрезентативной выборки (Регистра ОПИБ).

В целом ОПИБ среди мальчиков регистрировались в 1,2 раза чаще, чем среди девочек, однако это происходило за счёт двух клинических форм ОПИБ – БЦЖ-лимфаденитов (регистрировались в 1,3 раза чаще у мальчиков) и генерализованной БЦЖ-инфекции (регистрировалась в 2,3 раза чаще у

мальчиков). В случае местных ОПИБ и БЦЖ-оститов нулевая гипотеза об отсутствии статистически значимых различий не была отвергнута.

Таблица 5.13

Половая принадлежность детей с различными клиническими формами осложнений

Клиническая форма осложнений	Половая принадлежность				всего	Статистическая значимость различий
	мальчики		девочки			
	абс.	%	абс.	%		
Местные осложнения	492	49,7	497	50,3	989	0,7
БЦЖ-лимфаденит	1019	56,2	793	43,8	1812	<0,001
БЦЖ-остит	235	52,6	212	47,4	447	0,1
Генерализованная БЦЖ-инфекция	18	69,2	8	30,8	26	0,01
Всего	1764	53,9	1510	46,1	3274	<0,01

По территориальному признаку большинство наблюдаемых нами детей проживали на территории г. Москвы – 295 (82,6%; 95%ДИ: 78,2–86,3) детей, в Московской области 42 (11,8%; 95%ДИ: 8,7–15,7) ребенка. Иногородних детей, обратившихся за консультативной и лечебной помощью, было 21 (5,6%; 95%ДИ: 3,5–8,7) человек.

5.2.1. Возраст детей на момент развития осложнений

На момент развития осложнений возраст детей, с осложнённым течением вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М был от 2 до 47 мес. Медиана возраста приходилась на 10 мес (межквартильный размах 25%–75% был равен от 6 до 17 мес). Средний возраст детей с различными осложнениями БЦЖ/БЦЖ-М представлен на (рис. 5.18). .

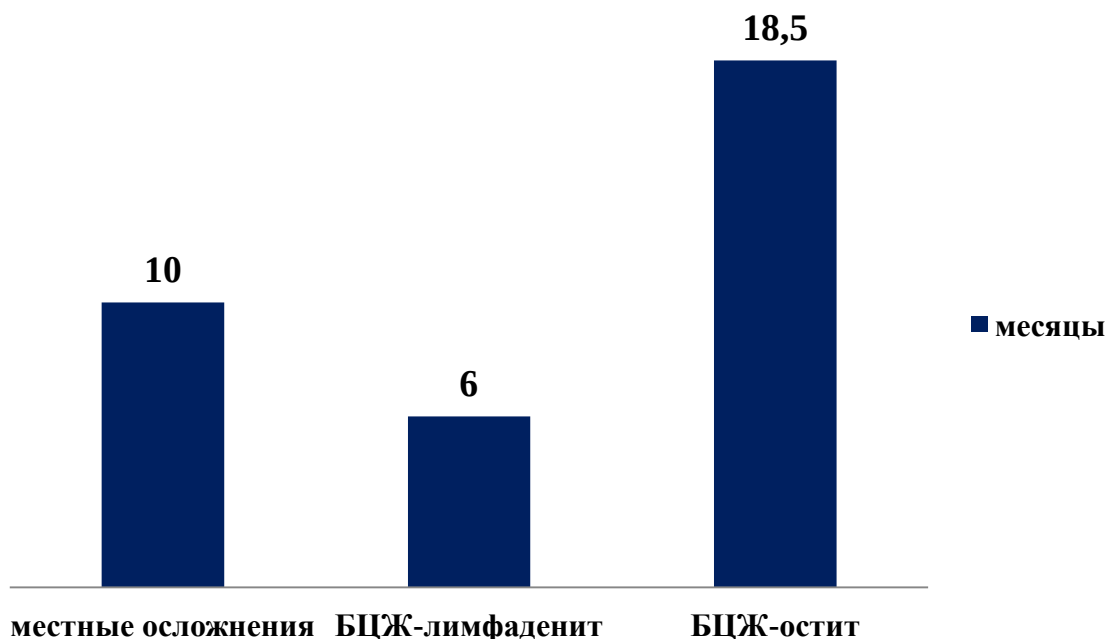


Рис. 5.18. Возраст детей с различными осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в месяцах.

Таким образом, осложнения в виде БЦЖ-лимфаденита выявлялись у детей до 6 мес жизни: медиана 6 мес (25%–75% квартили: 4–10), у детей после 6 мес жизни развивались местные осложнения: медиана 10 мес (6,5–16,5), а БЦЖ-оститы чаще были у детей после года жизни: медиана – 18,5 мес (14–25).

5.2.2. Возраст детей на момент вакцинации

Из всех 358 детей с ОПИБ 219 детей (61,1%; 95%ДИ: 55,8–66,1) вакцинированные в роддоме. В возрасте от 0-3 мес привито 24 ребенка (6,7%; 95%ДИ: 4,4-9,9). От 3 до 6 мес 56 детей, что составило 15,7% (95%ДИ: 12,2-19,8). В возрасте 6 месяцев и старше привито 58 детей (16,3%; 95%ДИ: 12,7-20,6). Абсолютное большинство 300 (83,8%; 95%ДИ: 79,8–87,4) - это дети до 6 мес жизни. Не вакцинированы по причине медицинских отводов, отказов родителей, ранней выпиской, отсутствием вакцины в родильном доме, то есть, в междекретированном возрасте 139 (38,9 %; 95%ДИ: 33,8–43,9) детей.

В таблице 5.14 представлены данные о возрасте детей на момент вакцинации в зависимости от вида осложнений.

Таблица 5.14

Возраст детей на момент вакцинации в зависимости от вида осложнений

Структура осложнений	Местные осложнения		БЦЖ-лимфаденит		БЦЖ-остит		Всего n, (%)	
Возраст (мес)	n	%	n	%	n	%	n	%
0	47	21,6	95	43,6	77	35,2	219	61,1
0-3	16	66,7	8	33,3	0	0	24	6,7
3-6	43	76,8	13	23,2	0	0	56	15,7
более 6 мес	55	94,8	3	5,2	0	0	58	16,3
Всего n, (%)	161	45,1	119	33,3	77	21,6	358	100

Наименьший возраст детей, когда была сделана вакцинация, т.е. в родильном доме имели дети с БЦЖ – лимфаденитами 95 из 219 (43,4%; 95%ДИ: 36,9–49,9) и с БЦЖ-оститами – 77 из 219 (35,2%; 95%ДИ: 28,9–41,6) детей.

Анализ возраста у пациентов указывает, что осложнения в виде БЦЖ-лимфаденитов в активном периоде развития наблюдались у 116 из 119 (97,5 %; 95%ДИ: 93,9–99,5) детей привитых при рождении и до 6 мес, лишь у 3 (2,5%; 95%ДИ: 0,5–6,1) детей после полугода. Осложнения в виде БЦЖ-оститов в 100%, также как и БЦЖ-лимфадениты в 79,7% случаев развились у тех детей, которых привили при рождении, в родильном доме. Данный факт подтверждает развитие лимфаденитов и оститов у детей с какими-либо дефектами в иммунной системе [21, 36, 45, 46]. Возраст более 6 мес, когда была сделана вакцинация, имели дети с осложнениями в виде местных реакций 55 (34,2%; 95%ДИ: 26,8–41,4) детей. Это, как правило, дети у которых были медицинские отводы и они не получили вакцинацию в родильном доме. Вакцинация была проведена на этапе выхаживания, в поликлинике. На рис. 5.19 представлено процентное соотношение возраста вакцинации при различных осложнениях: местных осложнений, БЦЖ-лимфадените и БЦЖ – остите.

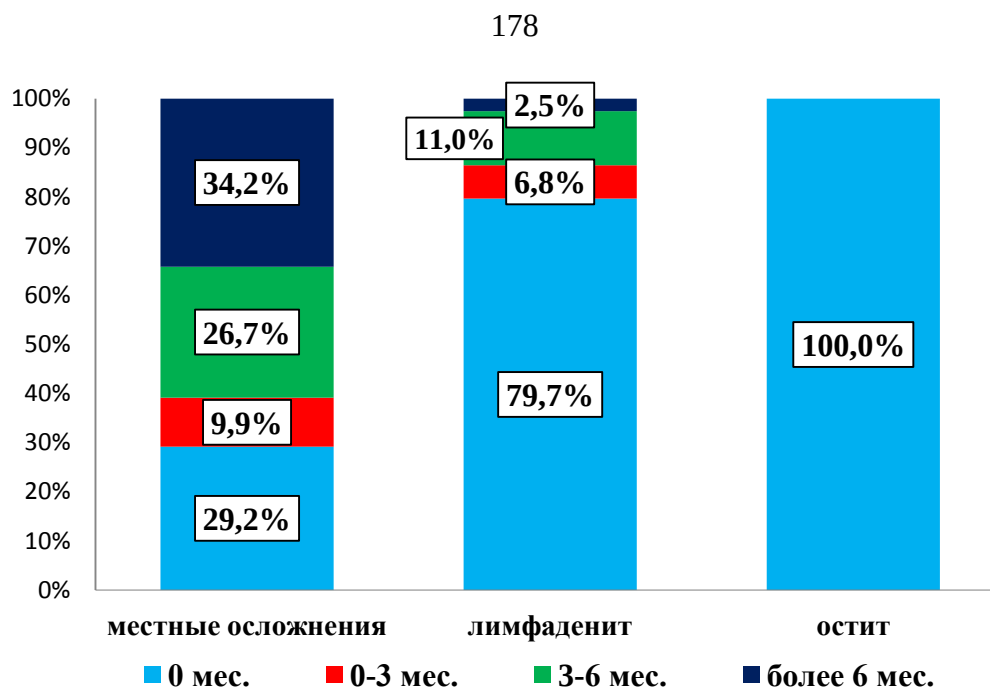


Рис. 5.19. Вид осложнений в зависимости от возраста вакцинации детей.

БЦЖ-оститы развились у детей, иммунизированных в условиях родильного дома в 100% ($n=77$), а БЦЖ-лимфадениты возникли у 79,7% ($n=95$) детей. Местные осложнения развились лишь в 29,2% ($n=47$) у детей, вакцинированных в условиях родильного дома ($p<0,05$).

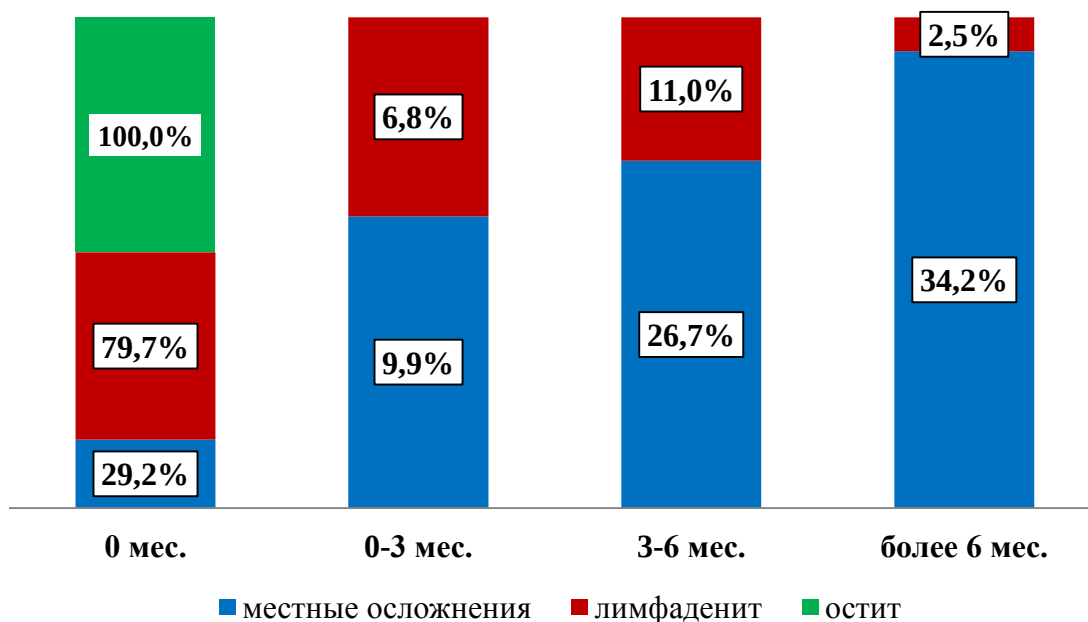


Рис. 5.20. Возраст детей на момент вакцинации в зависимости от вида осложнений.

Оценивая возраст детей на момент вакцинации в зависимости от вида осложнений, в нашем исследовании местные осложнения возникали при вакцинации после 6 мес в 34,2% ($n=55$) случаев, от 3–6 мес у 26,7% ($n=43$) детей, до 3 мес вакцинации у 9,9% ($n=16$) детей и у 29,2% ($n=47$) привитых в условиях родильного дома (рис.5.20).

Таким образом, большая доля местных осложнений у 34,2% ($n=55$) детей возникла, когда вакцинация была проведена после полугода от момента рождения, на этапе выхаживания, в поликлинике. Наименьшая доля детей с осложнениями в виде БЦЖ-лимфаденитов была при вакцинации после 6 месяцев у 2,5% ($n=3$) новорожденных, от 3–6 мес у 11% ($n=13$) детей, до 3 месяцев вакцинации у 6,8% ($n=8$) детей. Наибольшая доля детей с осложнениями в виде БЦЖ-лимфаденитов у 79,7% ($n=95$) была при вакцинации в родильном доме. Все дети 100% ($n=77$), имеющие БЦЖ-оститы, так же привиты были при рождении.

Расхождения между различными группами осложнений тестированы с использованием теста Манна–Уитни. Установлены статистически достоверные ($p<0,05$) сроки возникновения БЦЖ-оститов по сравнению с местными осложнениями и БЦЖ-лимфаденитами. Различия между сроками возникновения БЦЖ-лимфаденитов и местных осложнений были статистически недостоверными ($p>0,05$).

5.2.3. Влияние условий проведения вакцинации на риск возникновения и клиническую структуру осложнений

Возраст вакцинации напрямую связан с местом вакцинации. БЦЖ-лимфадениты и БЦЖ-оститы развиваются у детей, привитых в родильном доме, т.к. связаны с состоянием иммунитета ребенка. Местные осложнения возникают по срокам вакцинации позже, что и доказывает их этиологию напрямую связанную с нарушением техники введения вакцинации на этапе выхаживания (поликлиника, больница) [25, 37].

Мы сравнили виды осложнений в зависимости от вакцинации в родильном доме и в поликлинике. Сопоставление структуры различных осложнений в зависимости от места проведения показало, что среди 353 детей, имеющих ОПИБ у 224 пациентов, что составило 63,5% (95%ДИ: 58,3–68,4), осложнения возникли после проведения вакцинации в родильном доме, при вакцинации в поликлинике ОПИБ были у 129 (36,5%; 95%ДИ: 31,6–41,6) детей, ($p<0,01$). В таблице 5.15 представлены структура осложнений в зависимости от места проведения вакцинации.

Таблица 5.15

Структура осложнений в зависимости от места проведения вакцинации

Структура осложнений	Местные осложнения		БЦЖ-лимфаденит		БЦЖ-остит		Всего n, (%)	
	п	%	п	%	п	%	п	%
Место вакцинации								
Родильный дом	49	21,9	98	43,8	77	34,4	224	63,5
Поликлиника	109	69,9	20	15,5	0	0	129	36,5
Всего n, (%)	158	44,8	118	33,4	77	21,8	353	100

У детей с ОПИБ в поликлинике преобладали местные осложнения у 109 (69,9%) пациентов, а у детей с ОПИБ в родильном доме в структуре преобладали БЦЖ-лимфадениты у 98 (83,1%) и у 77 (100%) детей – БЦЖ-оститы ($p<0,01$).

Таким образом, нами выявлено, что осложнения в виде местных осложнений у детей, которых привили в поликлинике, по сравнению с вакцинированными в роддомах встречаются в 2,3 раза чаще. Это подтверждает некачественную подготовку и отсутствие опыта у медицинского персонала поликлиник в технике проведения вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.

Нами также было проведено сопоставление доли детей с различными клиническими формами ОПИБ, иммунизированных в амбулаторных условиях и в родильном доме (по данным Регистра ОПИБ) с долей детей, иммунизированных вне родильного дома (по данным ф. № 5 ФСН).

Из числа детей с местными ОПИБ в амбулаторных условиях было иммунизировано 308 детей, а в родильном доме – 494 ребёнка. Доля детей с местными ОПИБ, иммунизированных амбулаторно, составила 38,4%, что в 1,8 раза выше, чем доля детей, иммунизированных БЦЖ/БЦЖ-М в амбулаторных условиях в целом по Российской Федерации – 21,9% ($p < 0,01$).

Число детей с БЦЖ-лимфаденитами, иммунизированных амбулаторно, составило 126 детей, а в родильном доме – 1445 детей. Доля детей с БЦЖ-лимфаденитами, иммунизированных амбулаторно, составила 8,0%, что в 2,7 раза ниже доли детей, иммунизированных БЦЖ/БЦЖ-М в амбулаторных условиях в целом по Российской Федерации ($p < 0,01$).

Из числа детей с ОПИБ в виде БЦЖ-остита в амбулаторных условиях было иммунизировано 13, а в родильном доме или отделении – 395 детей. Доля детей с БЦЖ-оститами, иммунизированных амбулаторно, составила 3,2% (95%ДИ: 1,7–5,1), что существенно в 6,8 раза ниже доли детей, иммунизированных БЦЖ/БЦЖ-М в амбулаторных условиях в целом по Российской Федерации ($p < 0,01$).

Аналогичным образом, для генерализованной БЦЖ-инфекции число детей, иммунизированных в родильном доме, составило 12 человек, а иммунизированных амбулаторно – 3 чел. Доля детей с генерализованной БЦЖ-инфекцией, иммунизированных амбулаторно составила 20,0% (95%ДИ: 4,4–43,2), что соответствует доле детей, иммунизированных амбулаторно в целом по Российской Федерации ($p > 0,1$).

Таким образом, при анализе репрезентативной выборки, иммунизация детей в амбулаторных условиях в 1,8 раза превышала риск развития местных ОПИБ,

однако в 2,7 раза снижала риск развития БЦЖ-лимфаденитов и в 6,8 раз – БЦЖ-оститов, не влияя на риск развития генерализованной БЦЖ-инфекции.

В случае местных ОПИБ и лимфаденитов весьма вероятно влияние вмешивающегося фактора – типа применяемой вакцины (БЦЖ-М), которая в амбулаторных условиях применялась чаще, так как дети, не вакцинированные по каким – либо причинам в роддоме, в амбулаторных условиях должны иммунизироваться вакциной БЦЖ-М [94].

Чтобы проанализировать, оказывает ли влияние место проведения иммунизации на риск развития местного ОПИБ, мы сопоставили долю детей с ОПИБ, иммунизированных в амбулаторных учреждениях г. Москвы в 2005– 2014 гг. (94 из 137 – 68,1%; 95%ДИ: 60,6–76,1), с долей детей, получивших иммунизацию в амбулаторных условиях в 2005 – 2014 гг. (268 147 из 1 361 296 – 19,7%; 95%ДИ: 19,6–19,8) по данным Регистра. Относительный риск развития местного ОПИБ при иммунизации детей в амбулаторных условиях, составил 8,9.

Таким образом, детей, получивших иммунизацию в амбулаторных условиях, можно отнести к группе риска по развитию местных ОПИБ; они нуждаются в регулярном контроле течения поствакцинного процесса с целью активного выявления ОПИБ на стадии инфильтрата. В настоящее время частота патронажа детей в возрасте до года составляет один раз в месяц. Как показал анализ срока формирования осложнений, этой периодичности достаточно для того, чтобы процесс перешёл из стадии инфильтрата в стадию абсцесса. Увеличение частоты патронажа для выявления местных ОПИБ у детей, иммунизированных амбулаторно, не целесообразно из-за низкого риска их развития (0,0004). Следовательно, при проведении иммунизации БЦЖ детей в амбулаторных условиях, целесообразно проводить беседу с родителями и давать им наглядный материал для того, чтобы они сами смогли своевременно выявить местное осложнение на стадии инфильтрата.

5.2.4. Сопутствующая патология, как фактор риска и причина осложнений

В ходе нашего исследования мы проанализировали один из факторов риска, способствующих возникновению поствакцинальных осложнений – это наличие сопутствующей патологии до вакцинации и в период формирования иммунитета, после вакцинации. Понятие «наличие сопутствующей патологии» включает перенесенные заболевания в постнатальном периоде: перинатальное поражение центральной нервной системы, острые респираторно-вирусные инфекции, гипохромная анемия, задержка психомоторного развития, внутриутробное инфицирование и другие.

В целом у 264 (73,7%; 95%ДИ: 68,8–78,2) пациентов имелась сопутствующая патология. Лишь 94 ребенка, что составило 26,3% (95%ДИ: 21,8–31,2) не имели в анамнезе сопутствующей патологии. При БЦЖ-оститах у 58 (75,3%; 95%ДИ: 65,2–84,3) детей не было сопутствующей патологии, при БЦЖ-лимфаденитах у 16 (13,5%; 95%ДИ: 7,9–20,1), при местных осложнениях у 20 (12,4%; 95%ДИ: 7,8–17,8) пациентов. Данные о сопутствующей патологии представлены в таблице 5.16.

Таблица 5.16

Сопутствующая патология по структуре осложнений

Структура осложнений	Местные осложнения		БЦЖ-лимфаденит		БЦЖ-остит		Всего
Сопутствующая патология	п	%	п	%	п	%	п
Не болели	20	21,3	16	17,0	58	61,7	94
Перенесли заболевания	142	53,8	103	39,0	19	7,2	264
Всего	162	45,3	119	33,2	77	21,5	358

Мы разделили детей следующим образом: отсутствие патологии (здоровые дети), 1 сопутствующее заболевание, 2 сопутствующих заболеваний, 3

заболевания в период формирования поствакцинного иммунитета. Всего в исследовании было 310 детей.

Основные заболевания, которые определяли факторы риска – это перинатальная энцефалопатия, синдром мышечной гипертензии, анемия, микрополиадения, нейтропения, внутриутробная инфекция, гипотрофия 2 ст., гипоксия плода, аспирационная пневмония, бронхит, бронхо-легочная дисплазия, атопический дерматит, хронический пиелонефрит, уросепсис, порок развития мочеполовой системы, порок сердца, фетоалкогольный синдром, линейная пигментация кожи и другие.

Наибольшее количество детей имели в анамнезе 1 или 2 сопутствующих заболевания, что составило 212 (68,6%) пациентов, более половины обследуемых. При местных осложнениях у 106 (78,5%) детей, при БЦЖ-лимфаденитах у 89 (85,5%), при БЦЖ-оститах у 17 (24,3%) детей среди данных форм осложнений (табл.5.17).

Таблица 5.17

Количество сопутствующей патологии у детей с осложнениями на вакцинацию
БЦЖ/БЦЖ-М

Осложнение	Нет		1 заб-ние		2 заб-ния		3 заб-ния		Всего	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
Местные осложнения	19	14,1	53	39,3	53	39,2	10	7,4	135	100,0
БЦЖ-лимфаденит	9	8,7	55	52,9	34	32,6	7	5,8	105	100,0
БЦЖ-остит	52	74,3	13	18,6	4	5,7	1	1,4	70	100,0
Всего п, (%)	80	25,9	121	39,2	91	29,4	18	5,5	310	100,0

Мы провели сравнительный анализ детей, не имеющих осложнений и вакцинированных вакциной БЦЖ-М, по наличию и отсутствию сопутствующей патологии, состоящих на диспансерном учете по форме №030/у-04 – контрольная карта диспансерного наблюдения. Изучили наличие сопутствующей патологии у детей следующих возрастов: от 0 до 6 мес, возраст развития БЦЖ-лимфаденитов,

от 0 до 10 мес – средний возраст развития местных осложнений и от 18 до 24 мес – возраст развития БЦЖ-оститов. Оценку наличия сопутствующей патологии проводили в двух амбулаторно-поликлинических центрах №39 и 129 Департамента здравоохранения Москвы. Данные представлены в табл. 5.18.

Таблица 5.18

Когорта детей без осложнений, привитых вакциной БЦЖ-М по амбулаторно-поликлиническому центру

Возраст	Всего детей		Мальчиков		Девочек		Наличие патологии (ф. №30)		Отсутствие патологии	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0-6 мес	1007	100	543	53,9	464	46,1	23	2,3	984	97,7
0-10 мес	1610	100	818	50,8	792	49,2	44	2,8	1566	97,2
От 18 до 24 мес (от 1,5 до 2 ^х лет)	984	100	526	53,4	458	46,6	12	1,3	972	98,7
Всего:	3601	100	1887	52,0	1714	47,6	79	2,2	3522	97,8

Из 3601 ребенка, получивших вакцину БЦЖ-М, только 79 (2,2%; 95%ДИ: 1,7–2,7) детей состояли на диспансерном учете с сопутствующей патологией. У 3522 (97,8%; 95%ДИ: 97,3–98,3) детей, вакцинированных БЦЖ-М, течение вакцинного процесса протекало гладко, без наличия сопутствующей патологии, которая могла оказать влияние на характер вакцинного процесса в виде ее осложненного течения. Несмотря на ранний возраст детей с ОПИБ, у ряда из них уже имелась различные заболевания и хронические патологические состояния. Эти патологические состояния могли не только сами способствовать развитию ОПИБ, но также являлись маркёром более глубоких нарушений иммунного статуса, которые могли повлиять на развитие ОПИБ.

Структура Регистра ОПИБ предусматривала следующие фиксированные значения для обозначения хронической сопутствующей патологии: патология не выявлена, аллергические заболевания, болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), заболевания органов дыхания и ЛОР-органов, заболевания кожи, прочие заболевания, не классифицирование в предыдущих рубриках.

Мы сопоставили клинические формы ОПИБ у детей с различными хроническими заболеваниями и патологическими состояниями (табл.5.19).

Таблица 5.19

Клиническая структура осложнений у детей с хроническими заболеваниями и патологическими состояниями

Хронические заболевания и патологические состояния	Клиническая форма осложнений								всего
	местные осложнения		БЦЖ-лим- фадениты		БЦЖ- оститы		генерализованная БЦЖ-инфекция		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Не выявлены	416	31,4	749	56,5	153	11,5	7	0,5	1325
Аллергические заболевания	95	32,2	137	46,4	61	20,7	2	0,7	295
Болезни ЖКТ	19	32,2	33	55,9	7	11,9	0	0,0	59
Болезни ЛОР-органов и органов дыхания	13	27,1	24	50,0	10	20,8	1	2,1	48
Болезни кожи	5	50,0	4	40,0	1	10,0	0	0,0	10
Прочие	124	33,8	197	53,7	43	11,7	3	0,8	367

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые ($p<0,05$) различия частоты по сравнению с отсутствием хронических заболеваний и патологических состояний.

Установлено, что при наличии аллергических заболеваний в структуре ОПИБ несколько реже встречались БЦЖ-лимфадениты ($p=0,002$), однако на 71,9% чаще имели место БЦЖ-оститы ($p<0,001$). Увеличение в структуре БЦЖ-оститов на 80,4% отмечалось и у детей с болезнями ЛОР-органов и органов дыхания ($p=0,03$).

Это может быть связано с наличием вмешивающегося фактора в виде возраста ребёнка, поскольку и БЦЖ-оститы возникают через длительное время после иммунизации БЦЖ/БЦЖ-М, и для приобретения аллергического заболевания нужно определенное время, а дети с аллергическими заболеваниями были статистически значимо старше (средний возраст детей с ОПИБ без хронических заболеваний и патологических состояний составил 0,7 г., а с наличием таковых – 1,1 г.; $U=145271,5$; $p<0,001$; для детей с заболеваниями ЛОР-органов средний возраст составил 1,3 г.; $U=14226$; $p<0,001$).

Как было установлено в ходе анализа клинической картины, отягощающие факторы способствуют возникновению ОПИБ. Сведения, полученные из Регистра ОПИБ, позволили уточнить, как именно различные отягощающие факторы влияли на структуру ОПИБ.

В табл.5.20 представлена структура клинических форм ОПИБ, возникающих при воздействии тех или иных перенесенных заболеваний и состояний.

Статистически значимые различия структуры клинических форм ОПИБ выявлены между группой детей с отсутствием отягощающих факторов и группой детей, которым параллельно делались другие прививки. У детей, получавших иммунизацию от других заболеваний, повышалась частота БЦЖ-лимфаденитов (на 26,6%; $p<0,001$) и БЦЖ-оститов (на 27,7%; $p=0,049$), что привело к снижению в 2,3 раза доли местных ОПИБ ($p=0,01$). Статистически значимых различий в клинической структуре ОПИБ при воздействии других отягощающих факторов выявлено не было, что не позволяет отвергнуть нулевую гипотезу о том, что они не относятся к факторам, увеличивающим риск возникновения ОПИБ.

**Структура клинических форм осложнений у детей с различными перенесенными
отягощающими факторами**

Отягощающие факторы	Клинические формы осложнений								всего
	местные осложнения		БЦЖ-лим-фадениты		БЦЖ-оститы		генерализованная БЦЖ-инфекция		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Отсутствуют	327	31,2	573	54,7	142	13,5	6	0,6	1048
Недоношенность	12	37,5	16	50,0	4	12,5	0	0,0	32
Родовая травма	9	29,0	17	54,8	5	16,1	0	0,0	31
Черепно-мозговая травма	9	34,6	15	57,7	2	7,7	0	0,0	26
Перенесенные заболевания	310	29,1	584	54,9	163	15,3	7	0,7	1064
Судорожный синдром	0	0,0	2	100,0	0	0,0	0	0,0	2
Другие прививки	7	13,5	36	69,2	9	17,3	0	0,0	52

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые ($p < 0,05$) различия.

Таким образом, можно предположить, что у детей с осложненным течением вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М педиатры, неонатологи не учитывали наличие сопутствующей патологии в период проведения вакцинации. Мы доказали, что сопутствующая патология в период формирования иммунитета у ребенка после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М является фактором риска развития осложнений.

5.2.5. Влияние типа и реактогенности вакцины на частоту возникновения различных клинических форм осложнений

Внедрение вакцины БЦЖ-М проводилось с целью снижения риска возникновения ОПИБ. Изначально нами предполагалось, что снижение ОЧО обеспечивается именно изменением качества среды, порождающей явление ОПИБ, путём изменения типа применяемой вакцины с БЦЖ на БЦЖ-М. В связи с этим закономерным представляется проведение анализа результативности замены вакцины БЦЖ на вакцину БЦЖ-М. К сожалению, прямое измерение риска

возникновения ОПИБ в зависимости от типа применяемой вакцины невозможно вследствие двух причин:

- отсутствие на федеральном уровне сведений о применении того или иного типа вакцины; на региональном уровне в большинстве случаев эти сведения также отсутствовали;

- неполнота Регистра ОПИБ, вследствие чего было невозможно определить, каким именно типов вакцины было вызвано то или иное ОПИБ.

Эти причины сделали невозможным составление стандартной четырёхпольной таблицы частот, позволяющей рассчитать относительный риск применения вакцины БЦЖ по сравнению с риском применения вакцины БЦЖ-М. Тем не менее, опираясь на действующие нормативные документы, регламентирующие применение того или иного типа вакцины в каждом из регионов, нам удалось составить математическую модель процесса, позволяющий оценить влияние замены одного типа вакцины на другой на частоту возникновения ОПИБ.

При составлении модели мы опирались на документ, регламентирующий при соблюдении определённых условий [93] (снижение показателя заболеваемости туберкулёзом до 80 на 100 тыс. населения) проведение иммунопрофилактики туберкулёза с использованием вакцины БЦЖ-М вместо вакцины БЦЖ. Это позволило разделить по стратифицирующему признаку (показатель заболеваемости туберкулёзом) субъекты Российской Федерации на те, в которых применялась вакцина БЦЖ и субъекты Федерации, в которых применялась вакцина БЦЖ-М. Нами было учтено то, что в 2007 г. вакцина БЦЖ уже была закуплена, и переход на вакцинацию БЦЖ-М начал происходить с 2008 года. После проведения стратификации рассчитали усредненное ОЧО для каждой группы регионов. Динамика усредненного ОЧО для субъектов федерации, в которых (согласно нормативным документам) применялась вакцина БЦЖ-М и

субъектах, которые (согласно нормативным документам) продолжили использовать вакцину БЦЖ, представлена на графике (рис.5.21).

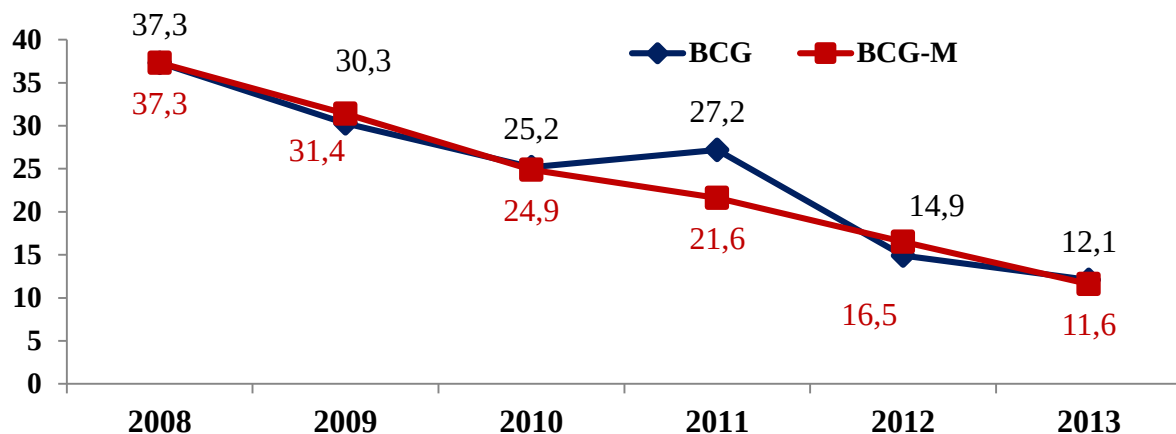


Рис.5.21. Динамика частоты осложнений в субъектах федерации, перешедших на иммунизацию вакциной БЦЖ-М и субъектах, продолживших применять вакцину БЦЖ.

Из графика видно, что снижение частоты осложнений происходило как в субъектах, которые согласно нормативным документам должны были перейти на иммунизацию БЦЖ-М, так и в субъектах, которые продолжали иммунизацию вакциной БЦЖ. Из этого следует вывод о том, что снижение ОЧО не связано с применением того или другого вида вакцины.

Вместе с тем, мы изучили структуру ОПИБ, возникающих после иммунизации вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М. Поскольку в развитии местных ОПИБ существенную роль играет место проведения иммунизации, изучаемые группы были стратифицированы на детей, иммунизированных в родильном доме (отделении) и в амбулаторно-поликлиническом учреждении. С учётом периода возникновения ОПИБ, для изучения был выбран период с 2000 по 2012 г.

Структура осложнений, возникших после иммунизации вакцинами БЦЖ/БЦЖ-М в родильном доме и амбулаторно (по данным Регистра ОПИБ)

Тип вакцины и место проведения иммунизации	Клинические формы осложнений								
	местные осложнения		лимфадениты		оститы		генерализованная инфекция		всего
	абс.	% (95%ДИ)	абс.	% (95%ДИ)	абс.	% (95%ДИ)	абс.	% (95%ДИ)	абс.
БЦЖ, родильный дом	334	18,8 (16,9-20,5)	1140	63,7 (61,5-65,9)	308	17,2 (15,5-19,0)	7	0,4 (0,2-0,7)	1789
БЦЖ-М, родильный дом	160	28,7 (25,1-32,6)	305	54,8 (50,6-58,8)	87	15,6 (12,7-18,8)	5	0,9 (0,3-1,9)	557
БЦЖ, амбулаторно	38	52,8 (41,3-64,1)	30	47,7 (30,6-53,2)	2	2,8 (0,3-7,8)	2	2,8 (0,3-7,8)	72
БЦЖ-М, амбулаторно	270	71,4 (66,8-75,9)	96	25,4 (21,1-29,9)	11	2,9 (1,5-4,8)	1	0,3 (0,0-1,0)	378

При применении вакцины БЦЖ-М в родильном доме, по сравнению с иммунизацией вакциной БЦЖ реже возникали лимфадениты, однако чаще возникали местные ОПИБ ($p < 0,01$). Частота возникновения оститов и генерализованной инфекции при этом различалась не существенно ($p > 0,05$). Сопоставимая картина отмечалась и при иммунизации в амбулаторных условиях. Таким образом, изменение структуры ОПИБ при применении различных типов вакцины оказало влияние на структуру местных осложнений и лимфаденитов; статистически значимого влияния типа применяемой вакцины на частоту тяжёлых ОПИБ (оститов, генерализованной БЦЖ-инфекции) выявлено не было.

Мы провели анализ влияния «вспышек» ОПИБ. Всего в 2000–2013 г. было зарегистрировано три увеличения частоты ОПИБ – в Курганской, Московской областях и в г. Москве. В последнем случае имелись сведения о числе детей с ОПИБ, вакцинированных реактогенными сериями вакцины БЦЖ/БЦЖ-М.

В результате анализа вспышки ОПИБ в Курганской области установлено, что применение реактогенной серии вакцины БЦЖ (применение вакцины БЦЖ-М

в условиях тяжёлой эпидемической ситуации по туберкулезу в Курганской области не было предусмотрено) привело к кратному превышению числа зарегистрированных ОПИБ над фоновым их уровнем. На рис. 5.22 показано формирование избыточного числа ОПИБ в результате иммунизации реактогенной вакциной в Курганской области.

Таким образом, при вспышке ОПИБ в Курганской области в течение четырёх лет развилось 748 ОПИБ. К сожалению, для указанного периода времени отсутствуют сведения о числе детей, иммунизированных вакциной БЦЖ/БЦЖ-М, что затрудняет оценку частоты ОПИБ, однако позволяет оценить потенциальную значимость проблемы.

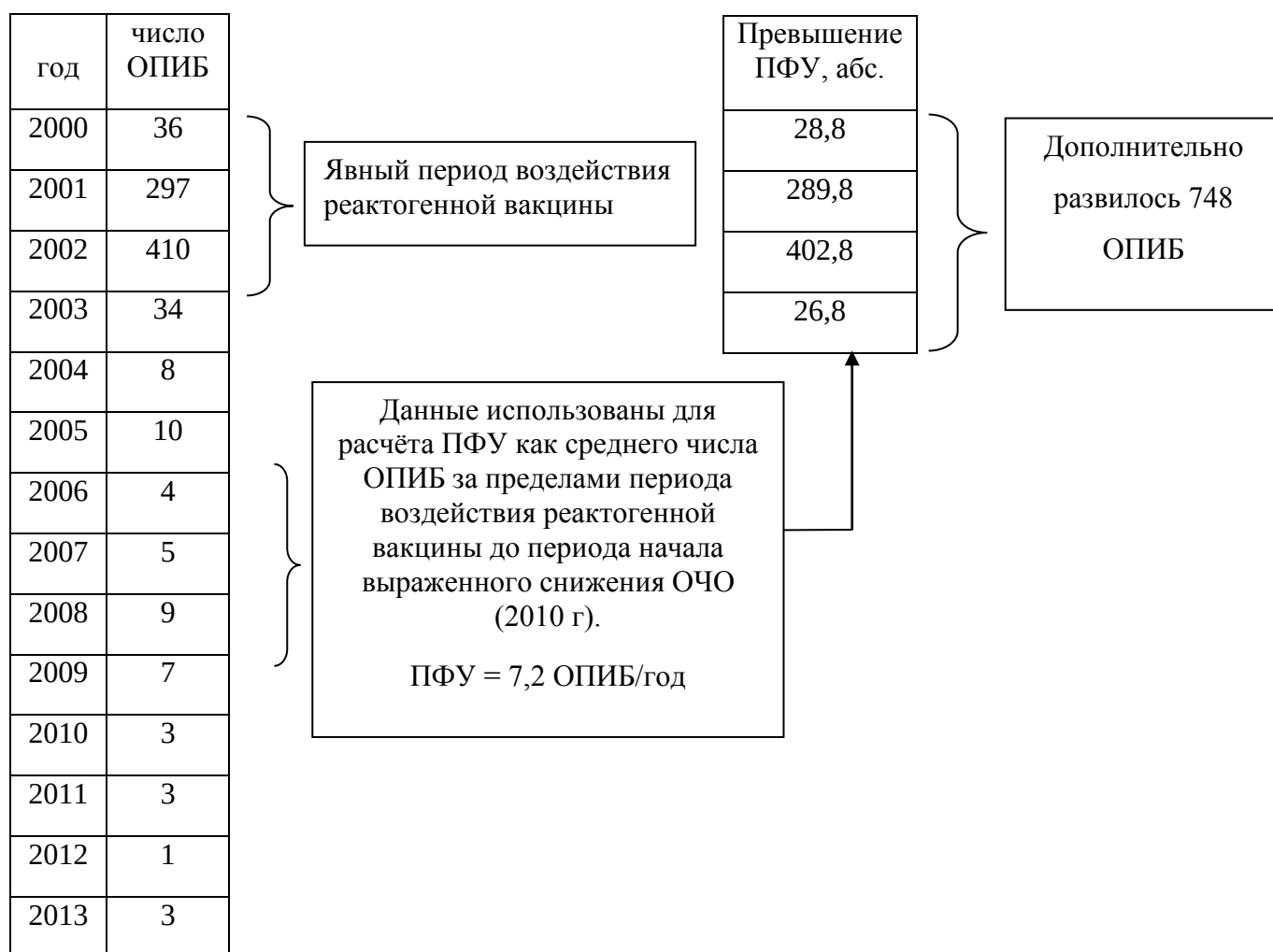


Рис. 5.22. Расчёт числа осложнений, развившихся в результате применения реактогенной серии вакцины БЦЖ над прогнозируемым фоновым уровнем (ПФУ)

Следующая подтверждённая «вспышка» ОПИБ связана с иммунизацией детей г. Москвы и Московской области вакциной БЦЖ-М серий №512 и 514.

Наличие подробных сведений об ОПИБ, развившихся в результате применения этих типов вакцин, позволило помимо расчёта эффекта от их применения, изучить изменение клинической структуры ОПИБ, связанное с применением реактогенных серий вакцины БЦЖ-М.

По аналогии с примером для Курганской области, был рассчитан прогнозируемый фоновый уровень ОПИБ, который составил 42,2 ОПИБ/год. Во время периода повышенного числа ОПИБ (2008–2010 гг. – рис. 2.6) дополнительно к фоновому уровню было зарегистрировано 127 ОПИБ, что соответствует данным Регистра ОПИБ для вакцины БЦЖ-М серий №512 и 514. Таким образом, мы имеем достаточно полные сведения о количественном эффекте применения реактогенных серий и клинических формах ОПИБ, развившихся в результате их применения. В качестве сопоставимой контрольной группы были взяты сведения о случаях ОПИБ, развившихся после иммунизации вакциной БЦЖ-М других серий, по г. Москве и Московской области за 2007 – 2012 гг. (источник – Регистр ОПИБ).

Сведения о клинических формах ОПИБ, развившихся в результате применения серий вакцины БЦЖ-М №512, 514 и других серий вакцины БЦЖ-М представлены в табл. 5.23.

Из данных таблицы 5.23 прослеживается закономерность: применение реактогенных серий вакцины БЦЖ-М привело к росту доли БЦЖ-лимфаденитов, которое произошло за счёт снижения доли местных ОПИБ. При этом нельзя считать, что применение БЦЖ-М приводит к росту числа генерализованной БЦЖ-инфекции и БЦЖ-оститов – случаи их возникновения оставались единичными.

Клинические формы ОПИБ, развившиеся в результате применения серий вакцины №№ 512, 514 (2008–2010 гг.) и других серий вакцины (2007–2012 гг.).

Клиническая форма осложнений	Серии №№ 512 - 514		Другие серии БЦЖ-М		Статистическая значимость различий, р
	абс.	%, (95%ДИ)	абс.	%, (95%ДИ)	
Местные осложнения	52	40,9; (32,6-49,6)	79	71,8; (63,1-79,8)	<0,001
БЦЖ-лимфадениты	65	51,2; (42,5-59,8)	27	24,6; (17,0-33,0)	<0,001
БЦЖ-оститы	9	7,1; (3,3-12,2)	3	2,7; (0,5-6,6)	0,2
Генерализованная БЦЖ-инфекция	1	0,8; (0,0-3,1)	1	0,9; (0,0-3,5)	0,4
Всего	127	-	110	-	-

Это косвенно указывает на то, что в генезе этих ОПИБ первоочередную роль играет не активность БЦЖ-инфекции, а состояние макроорганизма.

5.2.6. Срок от момента вакцинации до установления диагноза

На месте внутрикожного введения вакцины БЦЖ развивается специфическая реакция в виде папулы размером 5–10 мм в диаметре. У новорожденных нормальная прививочная реакция появляется через 4–6 недель. Реакция подвергается обратному развитию в течение 2–3 месяцев, иногда и в более длительные сроки [5, 111].

Сроки возникновения осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М отражают время, прошедшее от вакцинации до первичного обращения к врачу с жалобами. В нашем исследовании 224 (62,5%; 95%ДИ: 57,0–67,3) пациента первично обратились за медицинской помощью до 6 месяцев после проведения вакцинации, от 6 до 12 мес было 46 детей, что составило 12,9% (95%ДИ: 9,7–16,9), после года и более 88 (24,6%; 95%ДИ: 20,3–29,4) больных. Четверти пациентам диагноз осложненного течения был поставлен после года с момента вакцинации. Сроки выявления ОПИБ по формам представлены в таблице 5.24.

Таблица 5.24

Сроки выявления осложнений БЦЖ/ БЦЖ-М с момента вакцинации по формам
(срок установления диагноза)

Структура осложнений	0-6 мес		6-12 мес		>12 мес		Всего n, %	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Местные осложнения	35	22,2	58	36,7	65	41,1	158	100
БЦЖ - лимфаденит	47	39,8	52	44,1	19	16,1	118	100
БЦЖ-остит	1	1,3	6	7,9	69	90,8	76	100
Всего n, %	83	23,6	116	32,9	153	43,5	352	100

Из 352 детей срок установления диагноза с момента вакцинации до выявления осложнений прошло более года у 43,5% ($n=153$), от 6 до 12 мес у 32,9% ($n=116$) и только у 23,6% ($n=83$) детей срок от вакцинации до выявления осложнений был менее полугода.

Сроки возникновения осложнений по каждой из клинических форм были следующие: местные осложнения диагностировались до 6 месяцев у 42,2% ($n=35$) детей, от 6 до 12 мес – у 50% ($n=58$) и у 42,5 % ($n=65$) детей холодные абсцессы выявлялись в период после 1 г. с момента вакцинации.

Анализ сроков диагностики БЦЖ-лимфаденитов распределился следующим образом: до 6 мес данные осложнения были выявлены у 56,6% ($n=47$) детей, от 6 до 12 мес диагностированы у 44,8% ($n=52$) больных, от 12 мес и более у 12,4% ($n=19$) пациентов ($p<0,01$).

БЦЖ-оститы выявляются существенно позже лимфаденитов и местных осложнений, которые от 60–84% случаев выявлялись у детей в возрасте до 12

месяцев. Оститы БЦЖ-этиологии только у 9,2 % ($n=7$) детей выявлялись до 1 года. В основном данная форма осложнений развивалась в 90,8% ($n=69$) у детей в возрасте детей от 1 года жизни и старше ($p<0,01$). По данным ряда авторов [Н.Г. Камаевой, 2010 г., А.С. Поздняковой, 2011г.] такие осложнения, как БЦЖ - оститы выявляются в более поздние сроки, после года до 5 лет. Для развития специфического процесса в костной ткани требуется длительное время (6 и более месяцев после вакцинации), чем для возникновения других осложнений, как лимфаденит и холодный абсцесс.

Поскольку тип распределения сроков от вакцинации до выявления осложнений отличался от нормального распределения (для местных осложнений $W=0,73$; $p=0$; для БЦЖ-лимфаденита $W=0,77$; $p=0$; для БЦЖ-остита $W=0,93$; $p=0,0001$) для описания использовали непараметрические методы статистической обработки данных. На рисунке 5.23 представлен графический анализ сроков от вакцинации до развития и выявления осложнений БЦЖ/БЦЖ-М.

Медиана срока выявления для местных осложнений составила 4 мес (межквартильный размах 25%–75% был равен от 3 до 6 мес), для БЦЖ-лимфаденита 5 мес (межквартильный размах 25%-75% равен от 3 до 8 мес), для БЦЖ-остита период до выявления осложнений был 18 мес (межквартильный размах 25%–75% равен от 14 до 25 мес). Различия сроков от вакцинации до выявления осложнений были статистически значимыми: при сравнении местных осложнений и БЦЖ-лимфаденитов ($U=7462,0$; $p=0,001$); при сравнении БЦЖ-лимфаденитов и БЦЖ-оститов ($U=660,0$; $p=0,0$); при сравнении местных осложнений и БЦЖ-оститов ($U=457,5$; $p=0,0$).

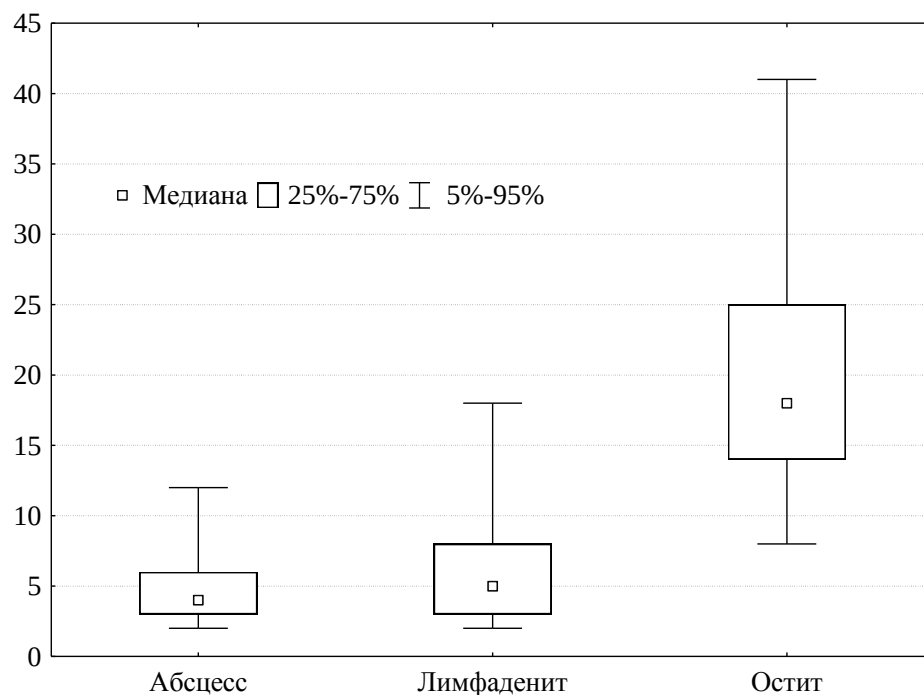


Рис. 5.23. Сроки от вакцинации до выявления осложнений по формам.

Таким образом: быстрее всего по срокам от предшествующей вакцинации возникают местные осложнения (3–6 мес), затем – БЦЖ-лимфадениты (3–8 мес). Позже всего возникают БЦЖ-оститы (14–25 мес).

5.2.7. Воздействие сезонных факторов на развитие осложнений

В целом ряде исследований было установлено влияние сезонных факторов на заболеваемость туберкулёзом. В связи с этим целесообразно было проверить гипотезу о влиянии сезонных факторов на возникновении ОПИБ. С этой целью были использованы данные из Регистра ОПИБ. При этом для местных ОПИБ и БЦЖ-лимфаденитов важно учитывать связь с сезонными изменениями иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М.

На диаграмме (рис.5.24) представлены сезонные изменения частоты регистрации местных ОПИБ.

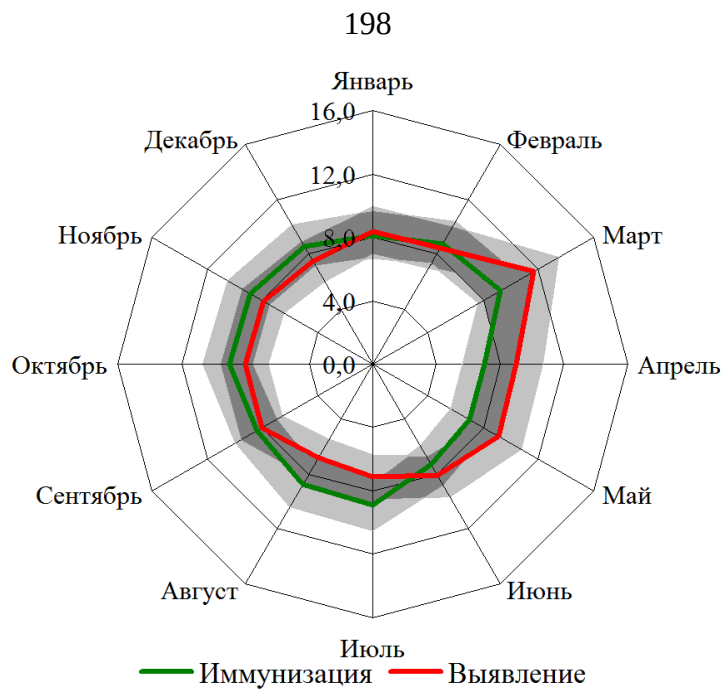


Рис.5.24. Распределение доли иммунизированных БЦЖ/БЦЖ-М детей с местными ОПИБ и доли местных ОПИБ по месяцам. Серым цветом показан 90% интервал неопределённости показателей.

На представленной диаграмме прослеживается пиковое увеличение доли зарегистрированных ОПИБ в марте. По сроку развития это пиковое значение отличается от пиковых значений иммунизации более чем на 2–3 месяца (медианный срок развития местных ОПИБ). Это отличие было статистически значимым ($p < 0,05$) по сравнению с другими месяцами года, за исключением апреля ($p = 0,08$) и мая ($p = 0,09$). Лишь частично это можно объяснить увеличением рабочих дней в марте по сравнению с февралём. Кроме того, на влияние сезонных факторов указывает и то, что дисперсия доли детей, иммунизированных в различные месяцы существенно ниже дисперсии доли детей, с развившимися в различные месяцы ОПИБ (0,6 и 1,6 соответственно). Таким образом, нельзя исключить влияние сезонных факторов (весенний период) на риск развития местных ОПИБ.

На диаграмме (рис.5.25) представлены сезонные изменения частоты регистрации частоты БЦЖ-лимфаденитов.

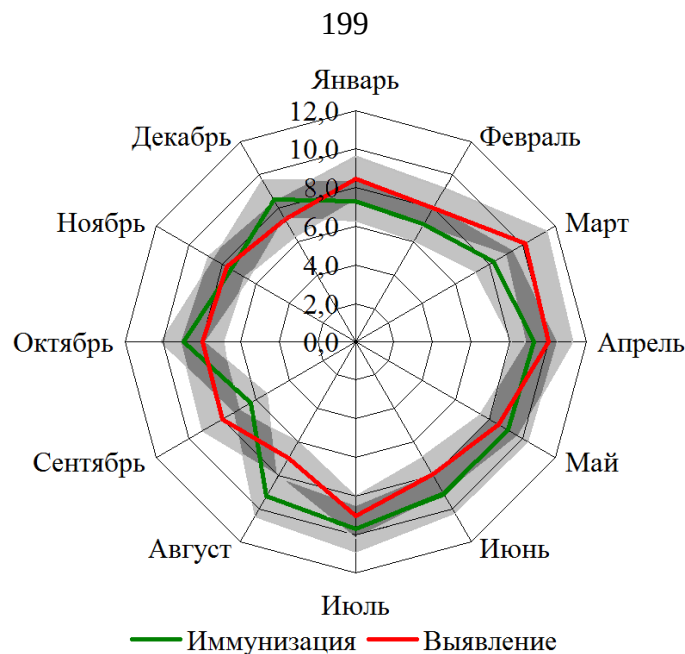


Рис. 5.25. Распределение доли иммунизированных БЦЖ/БЦЖ-М детей с БЦЖ-лимфаденитами и доли БЦЖ-лимфаденитов по месяцам. Серым цветом показан 90% интервал неопределённости показателей.

В марте, апреле (по сравнению с февралём), а также в июле (по сравнению с августом) отмечаются статистически значимые ($p < 0,05$) изменения частоты регистрации БЦЖ-лимфаденитов. При этом связь с пиковыми значениями доли иммунизированных БЦЖ/БЦЖ-М детей (медианное время от иммунизации до регистрации ОПИБ для БЦЖ-лимфаденитов составляет 5-6 мес) прослеживается только для детей, иммунизированных в октябре (для пиковых значений регистрируемых ОПИБ в марте и апреле), но не прослеживается для пикового значения регистрируемых ОПИБ для июля. Вместе с тем, дисперсия доли иммунизированных БЦЖ/БЦЖ-М детей по месяцам года больше дисперсии доли детей с развившимися БЦЖ-лимфаденитами по месяцам года (1,2 и 0,9 соответственно). Таким образом, хотя и нельзя исключить влияния сезонных факторов для развития БЦЖ-лимфаденитов, вероятность подтверждения данной гипотезы в последующем меньше, чем в случае местных ОПИБ.

Рассмотрение влияния сезонных факторов для развития БЦЖ-оститов проводилось без привязки к периоду иммунизации вакцинами БЦЖ/БЦЖ-М, поскольку от иммунизации до развития БЦЖ-остита может пройти существенное

(более 1 г.) время. На диаграмме (рис. 5.26) представлены сезонные изменения частоты регистрации БЦЖ-оститов.

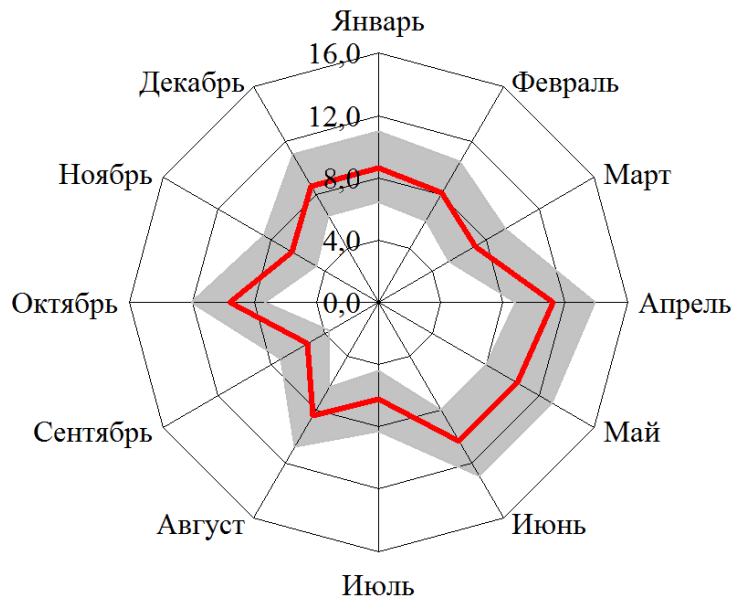


Рис.5.26. Распределение доли БЦЖ-оститов по месяцам. Серым цветом показан 90% интервал неопределённости показателей.

Статистически значимое ($p < 0,05$) повышение доли БЦЖ-оститов отмечалось в апреле-июне по сравнению с июлем, сентябрём и ноябрём, а также в октябре по сравнению с сентябрём ($p = 0,03$). Учитывая то, что развитие заболевания в ряде (15,6%) случаев было постепенным, а его диагностика – запоздалой, можно предполагать, что, как в и случае местных ОПИБ и БЦЖ-лимфаденитов, имеется весенняя сезонность в развитии БЦЖ-оститов.

Для генерализованной БЦЖ-инфекции проследить сезонность развития заболевания не представляется возможным в виду чрезвычайной редкости данной клинической формы (всего было 17 случаев, случайно распределенных по месяцам года).

Таким образом, в развитии ОПИБ прослеживается сезонность с пиковым периодом в марте-апреле, когда ОПИБ развиваются на 22,5 и 17,6% чаще, чем в среднем в году.

5.2.8. Нарушение условий хранения и техники вакцинации

При расследовании ряда случаев было выявлено нарушение условий хранения и применения вакцины БЦЖ/БЦЖ-М. Нарушение режима хранения вакцины было отмечено всего лишь в 4 случаях из 2640 записей, содержащих сведения о соблюдении условий хранения вакцины (0,2%; 95%ДИ: 0,0–0,3). Это позволяет сделать вывод о принципиально низкой частоте явления, либо о скрытии поступающих на федеральный уровень сведений о нарушении условий хранения вакцины. При такой частоте регистрации явления анализ его последствий невозможен; отметим лишь, что в двух случаях нарушения хранения вакцины БЦЖ-М у детей возникли оститы, а ещё в двух случаях нарушения условий хранения вакцины БЦЖ-лимфадениты.

Нарушение процедуры иммунизации было отмечено в 255 случаях из 2638 (9,7%; 95%ДИ: 8,6–10,8). Из них клинические формы ОПИБ были указаны для 217 случаев. Анализ клинических форм ОПИБ у детей с нарушением процедуры иммунизации и без неё приведен в таблице 5.25. Поскольку соотношение между клиническими формами также зависит от типа применяемой вакцины и места проведения иммунизации, ОПИБ были стратифицированы по указанным критериям.

Во всех случаях нарушения процедуры иммунизации отмечался статистически значимый ($p < 0,05$) рост в структуре местных ОПИБ за счёт снижения доли всех остальных ОПИБ – БЦЖ-лимфаденитов и БЦЖ-оститов (увеличение доли БЦЖ-оститов после иммунизации БЦЖ-М в амбулаторных условиях и отсутствии нарушений было статистически малозначимым – $p = 0,4$).

**Клинические формы осложнений у детей с нарушением процедуры иммунизации
и без нарушений указанной процедуры**

Нарушение процедуры		Процедура нарушалась				Нарушений не выявлено			
место иммунизации		родильный дом		амбулаторно		родильный дом		амбулаторно	
тип вакцины		БЦЖ	БЦЖ-М	БЦЖ	БЦЖ-М	БЦЖ	БЦЖ-М	БЦЖ	БЦЖ-М
Местные осложнения	абс.	100	22	18	47	195	115	12	203
	%	80,6	91,7	85,7	97,9	14,1	25,8	33,3	67,7
БЦЖ-лимфадениты	абс.	21	2	3	0	919	254	21	86
	%	16,9	8,3	14,3	0,0	66,6	57,0	58,3	28,7
БЦЖ-оститы	абс.	3	0	0	1	260	72	2	10
	%	2,4	0,0	0,0	2,1	18,9	16,1	5,6	3,3
Генерализованная БЦЖ-инфекция	абс.	0	0	0	0	5	5	1	1
	%	0,0	0,0	0,0	0,0	0,4	1,1	2,8	0,3
Всего		124	24	21	48	1379	446	36	300

Случаев развития генерализованной БЦЖ-инфекции при нарушении процедуры иммунизации не было. Таким образом, можно считать доказанным, что нарушение процедуры иммунизации приводит к повышению риска возникновения местных ОПИБ.

5.2.9. Влияние контакта с больным туберкулёзом на развитие осложнений

Ряд детей с ОПИБ были иммунизированы, находясь или попадая в условия контакта с больным туберкулёзом. Мы провели сопоставление клинической структуры ОПИБ у детей из контакта с больным туберкулёзом и с установленным отсутствием контакта (табл.5.26). Число этих детей было невелико, что не позволило стратифицировать данные по месту проведения иммунизации и типу применяемой вакцины.

Таблица 5.26

Клинические формы осложнений, развившиеся у детей из контакта с больным туберкулёзом в сопоставлении с детьми при отсутствии контакта

Клиническая форма осложнений	Контакт с больным туберкулёзом				Всего	Статистическая значимость различий
	установлен		не выявлен			
	абс.	%	абс.	%		
Местные осложнения	13	27,7	905	31,3	918	0,5
БЦЖ-лимфаденит	30	63,8	1581	54,6	1611	0,3
БЦЖ-остит	4	8,5	390	13,5	394	0,2
Генерализованная БЦЖ-инфекция	0	0,0	18	0,6	18	-
Всего	47	100,0	2894	100,0	2941	-

Нахождение в контакте с больным туберкулёзом никак не повлияло на клиническую структуру ОПИБ. Этот фактор не приводит к повышению частоты каких-либо отдельных клинических форм ОПИБ, что позволяет обоснованно предположить, что он не влияет на частоту развития ОПИБ в целом.

Резюме

Применение вакцины БЦЖ-М оказывает влияние на клиническую структуру ОПИБ с сокращением доли БЦЖ-лимфаденитов на 14,0% (для иммунизированных в родильном отделении или родильном доме) – 46,7% (для иммунизированных в амбулаторных условиях).

Нами установлено, что применение реактогенных серий вакцин БЦЖ/БЦЖ-М может приводить к дополнительной регистрации нескольких сотен ОПИБ (от 127 в московском регионе до 748 в Курганской области). Это дополнительно свидетельствует об актуальности проблемы быстрой регистрации серии вакцины, вызывающей дополнительные ОПИБ с целью приостановки её применения (т.е. в

необходимости перестройки текущей системы регистрации ОПИБ). На примере московского региона установлено, что применение реактогенных серий вакцины БЦЖ-М приводит к повышению регистрации частоты БЦЖ-лимфаденитов на фоне снижения доли местных ОПИБ. При этом нельзя считать, что применение БЦЖ-М приводит к росту числа генерализованной БЦЖ-инфекции и БЦЖ-оститов – случаи их возникновения оставались единичными. Это косвенно указывает на то, что в генезе этих ОПИБ первоочередную роль играет не активность БЦЖ-инфекции, а состояние макроорганизма.

Иммунизация детей в амбулаторных условиях в 1,8 раза повышала риск развития местных ОПИБ, однако в 2,7 раза снижала риск развития БЦЖ-лимфаденитов и в 6,8 раз – БЦЖ-оститов, не влияя на риск развития генерализованной БЦЖ-инфекции.

При изучении связи различных клинических форм ОПИБ с полом ребенка установлено, что у мальчиков в 1,3 раза чаще регистрировались БЦЖ-лимфадениты и в 2,3 раза чаще регистрировались случаи генерализованной БЦЖ-инфекции, что соотносится с тем, что отдельные иммунодефицитные состояния чаще развиваются у мальчиков.

Влияние сезонных факторов выражалось в повышении частоты регистрации ОПИБ в марте и апреле, когда они развивались на 22,5 и 17,6% чаще, чем в среднем в году.

Нарушение процедуры иммунизации приводило к повышению риска возникновения местных ОПИБ и не приводило к развитию других клинических форм осложнений.

Контакт с больным туберкулёзом и наличие хронической сопутствующей патологии, равно как и наличие большинства отягощающих факторов, не влияли на клиническую структуру ОПИБ. Установлено, что у детей, получавших иммунизацию от других заболеваний, повышалась частота БЦЖ-лимфаденитов (на 26,6%; $p<0,001$) и БЦЖ-оститов (на 27,7%; $p=0,049$). По-видимому, такая

иммунизация могла являться разрешающим фактором в развитии данных клинических форм осложнений.

ГЛАВА 6.

ДИАГНОСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ ВАКЦИНАЦИИ БЦЖ/БЦЖ-М

6.1. Иммунный статус больных с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой группу заболеваний, в основе которых лежат генетические дефекты иммунной системы. Большинство клинических проявлений ПИД сопряжено с частыми тяжело протекающими инфекциями бронхолёгочной системы и ЛОР-органов - острыми и хроническими бронхитами, пневмониями, плевритами, отитами, синуситами. Кроме того, наблюдаются поражения кожи и слизистых, возможно развитие тяжелых инфекционных заболеваний – остеомиелита, спондилита, энцефаломиелита, сепсиса, менингита и др. [265]. Микобактерия туберкулёза (МБТ), менее вирулентный вакцинный штамм *Mycobacterium bovis*, а также нетуберкулёзные микобактерии (НТМ) могут стать причиной тяжёлого заболевания у пациентов с ПИД. Диссеминированная инфекция, возникшая вследствие вакцинации БЦЖ, с высокой долей вероятности предполагает наличие у больного иммунологического дефекта [169, 170].

Наиболее яркий пример врожденной недостаточности противотуберкулезного иммунитета – «Менделевская предрасположенность» (т.н. «иммунодефицы, тропные к микобактериозам») представляют собой генетические дефекты, приводящие к дефициту выработки интерферона гамма (IFN γ), интерлейкина 12 (IL-12) и экспрессии их рецепторов (IFN γ R, IL-12R). Наиболее часто туберкулезное поражение костей встречается при частичном доминантном дефиците IFN γ R1. Клинической особенностью таких иммунодефицитов является отсутствие в анамнезе у больных типичных для других форм ПИД множественных острых и хронических инфекций, вызванных другими патогенными агентами.

Клинические проявления микобактериозов коррелируют с типом гранулематозного поражения: пациенты, у которых в процессе заболевания формируется гранулёма лепроматозного типа (плохо дифференцированная, мультибацилярная гранулёма без эпителиоидных или гигантских клеток), в большинстве своём погибают от тяжёлого течения инфекции, в то время как больные с гранулёмой туберкулоидного типа (хорошо дифференцированная гранулёма с эпителиоидными или гигантскими клетками) имеют более благоприятный прогноз [169, 170].

Пациенты с другими формами ПИД одинаково предрасположены как к микобактериальным, так и к большому количеству вирусных, бактериальных и грибковых инфекций. Среди больных с «классическими» первичными иммунодефицитами наиболее часто микобактериальные инфекции встречаются при тяжёлой комбинированной иммунной недостаточности (SCID) и хронической гранулематозной болезни (CGD). Повышенная склонность к туберкулезу и микобактериозам наблюдается также при X-сцепленном гипер IgM синдроме (HIGM1), Ниймеген синдроме (NBS) [169, 170, 175, 178, 179, 203, 243].

Тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (SCID) - иммунодефицит, характеризующийся отсутствием или снижением числа и/или функции Т-лимфоцитов и выраженными нарушениями других компонентов адаптивного иммунитета. Для больных с SCID характерно раннее, в первые недели и месяцы жизни начало клинических проявлений заболевания в виде гипоплазии лимфоидной ткани, упорной диареи, мальабсорбции, инфекций кожи и слизистых, прогрессирующего поражения респираторного тракта. У больных SCID описано большое количество случаев развития БЦЖ осложнений после вакцинации [136, 137, 140, 141, 192, 193, 203, 218]. Диссеминация процесса наблюдается у большинства пациентов и является одной из причин летальных исходов. Пациенты с SCID также предрасположены к нетуберкулёзным микобактериальным инфекциям. При лабораторном обследовании в большинстве случаев выявляется лимфоцитопения, гипогаммаглобулинемия и снижение

пролиферативной активности лимфоцитов. Близкое к норме количество лимфоцитов может являться результатом трансплацентарной передачи лимфоцитов от матери.

Хроническая гранулематозная болезнь (CGD) является причиной врождённого дефекта, в результате которого нарушается бактерицидная активность фагоцитирующих клеток вследствие нарушенного пути превращения NADPH-оксидазы. В 80% случаев заболевание носит X-сцепленный характер (болеют только мальчики), а в 20% – аутосомно-рецессивный (болеют и мальчики, и девочки). При развитии микобактериозов у больных с CGD процесс формирования гранулёмы в ответ на инфекцию дизрегулирован. Обычным проявлением микобактериальной инфекции является БЦЖ-лимфаденит [258].

В литературе имеется описание пациентов с CGD, у которых микобактериоз у ребёнка развился в виде лёгочной формы инфекции, вызванной *M.avium* [222]; диссеминированной *M.flavescens* инфекции [141], обусловленного *M.fortuitum* пневмонии и остеомиелита у взрослых [287].

Одним из наиболее ранних и характерных проявлений иммунодефицита при CGD является необычный ответ на противотуберкулёзную иммунизацию в виде выраженной местной реакции, лимфаденита - таким образом, было установлено маркерное значение БЦЖ осложнений для больных CGD [26, 30, 148].

Из 358 детей с осложнениями вакцинации БЦЖ картина выраженного иммунодефицита соответствовала хронической гранулематозной болезни и имела место в 9 (2,5%; 95%ДИ: 1,1–4,4) случаях, однако нельзя игнорировать менее выраженные расстройства иммунитета. Нами у 24 больных детей с различными формами осложнений вакцинации – БЦЖ-оститами, лимфаденитами были изучены показатели иммунного статуса и соотнесены с тяжестью осложнения. Контрольную группу составили 30 здоровых детей.

Из обследованных изучены клиничко-anamnestические данные и иммунный статус у 24 детей с осложнениями вакцинного процесса в возрасте от 6 мес до 47

мес, БЦЖ-лимфадениты диагностировали у 19 (79,1%; 95%ДИ: 57,8–92,8), осложнения в виде БЦЖ-оститов у 5 (20,8%; 95%ДИ: 7,1–42,1) детей. Проявления осложнений от введения БЦЖ-М в 68% случаев выявлялись в течение первых 6-ти мес, в 11% – через 6–12 мес, в 19% – через 12 мес и более.

Контактов с больными туберкулезом не выявлено, все дети были из социально благополучных семей. Привиты БЦЖ-М в родильном доме на 3–7 сутки жизни, медицинских противопоказаний для проведения вакцинации неонатологами выявлено не было.

Пораженные периферические лимфатические узлы у 17 (70,8%; 95%ДИ: 48,987,3) детей отмечены в левой подмышечной области, в других областях – надключичной, паховой, подчелюстных областях – у 7 (29,1%; 95%ДИ: 12,6–51,1) пациентов. У 9 (37,5%; 95%ДИ: 18,7–59,4) детей, лимфадениты осложнялись отсевами в области плеча или были в виде поражений ни одного, а двух и более (конгломератов) лимфатических узлов. У половины детей на фоне специфической антибактериальной терапии не было достигнуто положительной динамики в виде уменьшения лимфатических узлов до 0,5–1,0 см в диаметре. Через 4 – 6 месяцев лечения лимфатические узлы были удалены хирургическим путем.

Изучение уровня субпопуляций лимфоцитов (табл.6.1) показало, что из 24 обследованных детей содержание Т-лимфоцитов $CD3^+$ сохранялось в пределах возрастной нормы у 8 (33,3%; 95%ДИ: 16,3–53,0) детей. Снижение $CD3^+$ отмечено у 7 (29,2%; 95%ДИ: 13,1–48,5) человек, повышение $CD3^+$ выявлено у 9 (37,5%; 95%ДИ: 19,6–57,3). Уровень Т-хелперов $CD4^+$ был понижен у 4 детей (16,7%; 95%ДИ: 4,7–33,8), повышен у 15 (62,5%; 95%ДИ: 42,6–80,3) пациентов, у 5 (20,8%; 95%ДИ: 7,3–38,9) в пределах нормы. Содержание $CD8^+$ Т-супрессоров/цитотоксических киллеров было снижено у 21 детей (87,5%; 95%ДИ: 71,6–97,4), что отражалось на показателе иммунорегуляторного индекса $CD4^+/CD8^+$. На рис. 6.1 представлены данные о значениях субпопуляций Т-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$) у детей с осложнениями на вакцины БЦЖ/БЦЖ-М.

Таблица 6.1

Уровень субпопуляций лимфоцитов и фагоцитарный индекс у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М

№	Ф.И.	Возраст (мес)	Лейкоциты %	Лимфоциты %	CD3+		CD4+		CD8+		CD16+		CD19+		ИРИ, CD4/CD8	Фагоцитар ный индекс
					%	10 ⁹	%	10 ⁹	%	10 ⁹	%	10 ⁹	%	10 ⁹		
Возрастная норма			6,4-11,0	35-59	62-69	1,8-3,0	30-40	1,0-1,8	25-32	0,8-1,5	8-15	0,2-0,6	21-28	0,7-1,3	1,2-2,0	65-85
БЦЖ - лимфаденит																
1.	М.О.	7	7,6	40	54↓	1,6↓	47↑	1,4	17↓	0,5↓	8,0	0,24	27,0	0,8	2,7↑	60,0↓
2.	Т.П.	3	12,0↑	56	64	4,3↑	41↑	2,7↑	20↓	1,4	6,0↓	0,4	30,0↑	2,0↑	2,0	77,0
3.	Т.В.	24	9,7	52	73↑	3,7↑	46↑	2,3↑	22↓	1,1	6,0↓	0,3	19,0↓	0,9	2,0	70,0
4.	К.Д.	17	7,5	55	65	2,7	33	1,3	28	1,1	8,0	0,3	25,0	1,0	1,5	93,0↑
5.	У.В.	6	8,3	62↑	64	3,3↑	37	1,9↑	23↓	1,2	10,0	0,5	20,0↓	1,0	1,6	67,0
6.	З.Г.	3	6,6	53	43↓	4,5↑	23↓	0,8↓	22↓	0,7↓	22,0↑	0,7↑	25,0	0,9	1,0↓	65,0
7.	Р.А.	11	8,0	33↓	78↑	2,4	52↑	1,6	17↓	0,5↓	4,0↓	0,12↓	24,0	0,7	3,0↑	54,0↓
8.	Е.М.	7	8,0	55	54↓	2,3	28↓	1,2	24↓	1,0	10,0	0,4	37,0↑	1,6↑	1,2↓	82,0
9.	Ю.А.	9	8,3	36	90↑	2,6	53↑	1,6	26	0,7↓	4,0↓	0,12↓	7,0↓	0,2↓	2,0↑	62,0↓
10.	Б.Д.	8	5,6↓	51	72↑	2,0	50↑	1,4	17↓	0,5↓	10,0	0,28	17,0↓	0,5↓	2,9↑	64,0↓
11.	С.М.	2	9,8	58	58↓	3,2↑	29↓	1,6	18↓	1,0	21,0↑	1,2↑	33,0↑	1,8↑	1,6	72,0
12.	Щ.С.	8	9,2	49	73↑	3,3↑	48↑	2,1↑	14↓	0,6↓	6,0↓	0,27	17,0↓	0,7	3,4↑	62,0↓
13.	К.Л.	3	12,5↑	75↑	72↑	6,8↑	52↑	4,9↑	14↓	1,3	3,0↓	0,28	25,0	2,3↑	3,7↑	55,0↓
14.	П.Г.	5	8,0	60↑	62	2,9	50↑	2,4↑	10↓	0,5↓	9,0	0,45	7,2↓	0,3↓	5,0↑	63,0↓
15.	Р.Г.	8	9,6	57	74↑	4,0↑	53↑	2,9↑	16↓	0,8	4,0↓	0,21	18,0↓	1,0	3,3↑	65,0
16.	А.Э.	4	10,0	58	69	4,0↑	50↑	2,9↑	16↓	0,9	4,0↓	0,2	27,0	1,6↑	3,1↑	58,0↓
17.	О.А.	5	5,3↓	21↓	41↓	0,5↓	28↓	0,31↓	11↓	0,12↓	13,0	0,15↓	28,0	0,3↓	2,54↑	63,0↓
18.	Г.Д.	8	12,0↑	61↑	69	5,3↑	57↑	4,2↑	11↓	0,8	3,0↓	0,22	25,0	1,8↑	5,1↑	56,0↓
19.	Г.А.	3	10,0	72↑	73↑	5,3↑	44↑	3,2↑	27	1,9↑	8,0	0,57	12,0↓	0,9	1,62	64,0↓
БЦЖ - остит																
20.	У.П.	24	8,0	36	55↓	1,6↓	36	1,0	16↓	0,46↓	9,0	0,26	25,0	0,72	2,25↑	62,0↓
21.	М.М	15	12,0↑	38	74↑	3,3↑	47↑	2,1↑	20↓	0,91	3,3↓	0,15↓	22,0	1,0	2,35↑	62,0↓

22.	А.С.	17	12,0↑	41	67	3,4↑	44↑	2,16↑	18↓	0,88	8,0	0,4	20,0↓	0,9	2,4↑	37,0↓
23.	Р.Е.	36	4,4↓	48	67	1,4↓	38	0,8↓	24↓	0,5↓	15,0	0,3	19,0↓	0,4↓	1,6	67,0
24.	Г.М.	11	10,0	52	59↓	3,1↑	40	2,1↑	16↓	0,8	3,0↓	0,16↓	36,0↑	1,8↑	2,5↑	66,0

Примечание. ↑↓ Повышение и понижение показателей иммуноглобулинов по сравнению с нормой

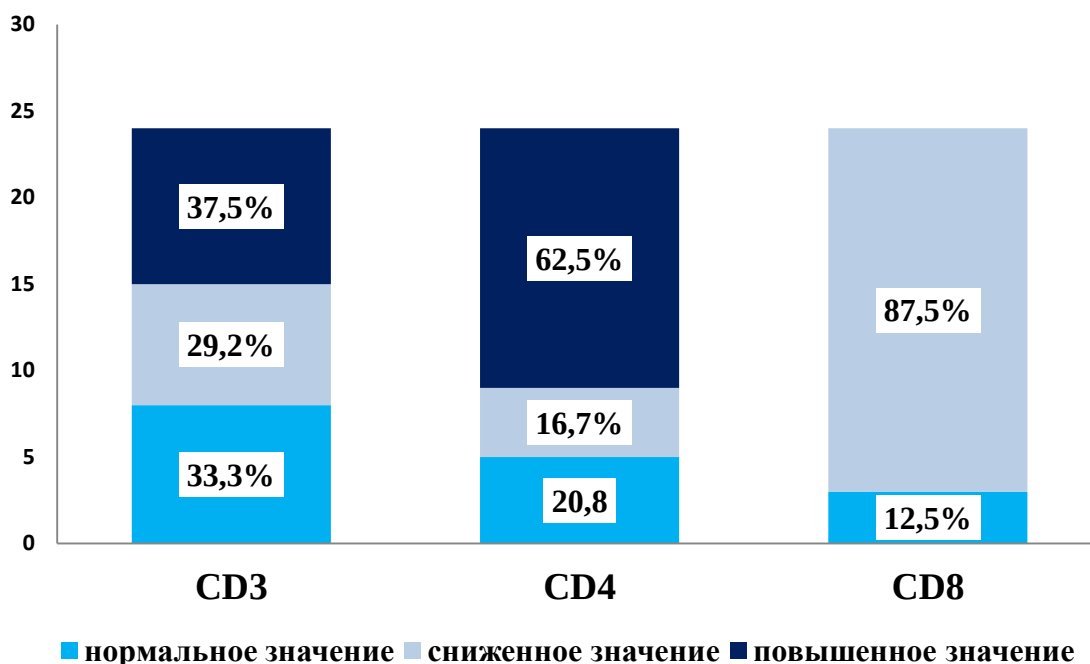


Рис. 6.1. Уровень субпопуляций Т-лимфоцитов ($CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$) у детей с осложнениями на вакцины БЦЖ/БЦЖ-М.

Содержание уровня натуральных киллеров $CD16^+$ в пределах нормы отмечено у 11 детей (45,8%; 95%ДИ: 26,7–65,5), у 11 (45,8%; 95%ДИ: 26,7–65,5) детей уровень $CD16^+$ был снижен, у 2 (8,4%; 95%ДИ: 0,86–22,4) повышен. В 10 случаях снижение уровня натуральных киллеров $CD16^+$ сочеталось со снижением $CD8^+$ -Т-цитотоксических киллеров (табл.6.1).

Содержание В-клеток $CD19^+$ в границах нормы отмечено у 10 (41,7%; 95%ДИ: 23,3–61,5) детей. У 10 (41,7%; 95%ДИ: 23,3–61,5) детей – содержание В-лимфоцитов было понижено, и у 4 (16,6%; 95%ДИ: 4,8–33,8) – повышено. Фагоцитарный индекс (ФИ) лейкоцитов был снижен только у одного ребенка (37%), а у остальных детей этот показатель колебался в пределах нормы - от 60 до 90%. На рис. 6.2 представлен уровень популяций $CD16^+$ и $CD19^+$ лимфоцитов у детей с осложнениями на вакцины БЦЖ/БЦЖ-М.

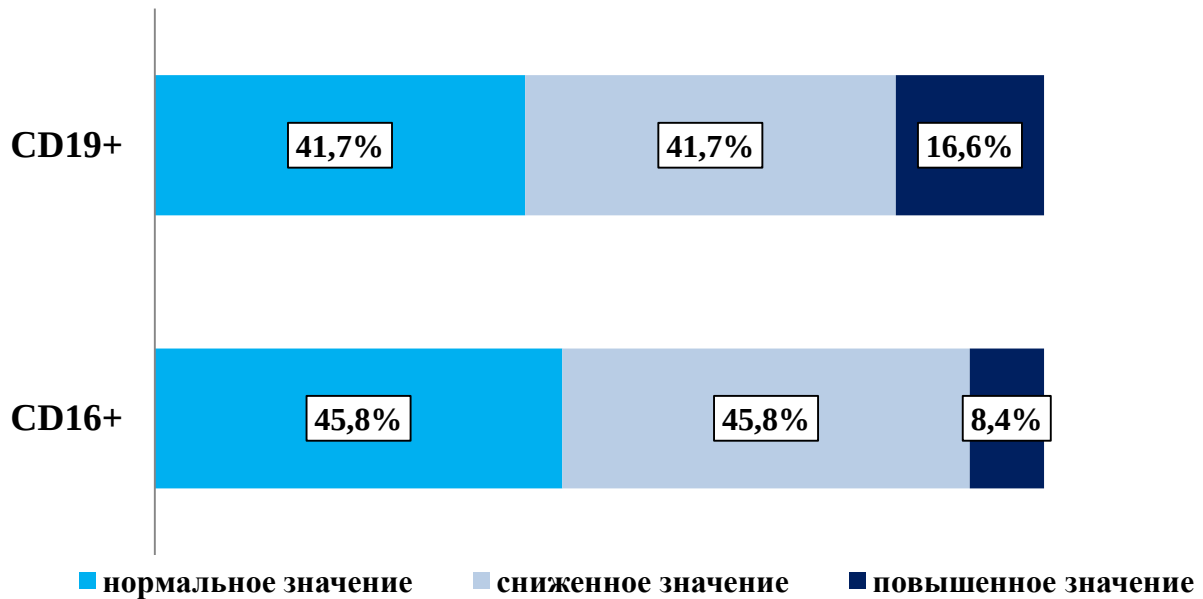


Рис. 6.2. Уровень популяций CD16⁺ и CD19⁺ лимфоцитов у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.

Таким образом, у обследованных детей с осложненным течением вакцинного процесса имели место серьезные нарушения в иммунном статусе.

Иммуноглобулины класса А, М, G осуществляют защиту человека от бактерий, вирусов и других чужеродных веществ (антигенов), а также имеют существенное значение в формировании иммунитета у детей.

Иммуноглобулины класса А могут быть: сывороточными (синтезируются в плазматических клетках селезенки, лимфатических узлов, имеют мономерную и димерную структуру молекулы и составляют 80% содержащегося в сыворотке Ig А); секреторными (синтезируются в лимфатических элементах слизистых оболочек). Последние отличаются наличием секреторного компонента (бета-глобулин), присоединяющегося к молекуле иммуноглобулина, а при его прохождении через эпителиальные клетки слизистой. Секреторные иммуноглобулины играют существенную роль в местном иммунитете, препятствуя адгезии микроорганизмов на слизистых оболочках, стимулируют фагоцитоз и активируют комплемент, могут проникать в слюну, молозиво.

Иммуноглобулины класса М первыми синтезируют в ответ на антигенное раздражение. Они способны связывать большое количество антигенов и играют важную роль в формировании антибактериального и анитоксического иммунитета.

Большую часть сывороточных антител составляют иммуноглобулины класса G, на долю которых приходится до 80 % всех иммуноглобулинов. Они образуются на высоте первичного и вторичного иммунного ответа и определяют напряженность иммунитета против бактерий и вирусов. Кроме того, они способны проникать через плацентарный и гематоэнцефалический барьер [135].

В клинической практике повышенное содержание IgM в пуповинной крови принято считать диагностическим критерием внутриутробной инфекции плода. IgM появляются у плода при сроке 8–10 недель гестации, тогда как IgG начинает синтезироваться несколько позже. IgA обнаруживается только после 30 недели гестации. В сыворотке доношенного новорожденного уровень IgM колеблется от 6 до 10% от уровня у взрослого, содержание IgG соответствует таковому у взрослых за счет материнских антител. Содержание IgA незначительно или оно совсем отсутствует.

При исследовании содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови новорожденных с внутриутробным инфицированием в одних работах выявлено достоверное повышение уровня IgM и IgA, содержание IgG оставалось в пределах нормы. В другом исследовании выявлено достоверное увеличение содержания IgM, IgA, IgG, причем внутриутробная инфекция вызывала повышение у новорожденных уровня IgG и IgA, а уровень IgM при этом достигал значений у взрослого [107, 179, 274].

Значительное увеличение содержания иммуноглобулинов в крови у новорожденного может быть маркером хронической инфекции в пренатальный период и повторной в постнатальный период. Кроме повышения содержания IgM, IgA, отмечается также повышение уровня ИЛ-6. Повышение концентрации в сыворотке пуповинной или периферической крови новорожденного ребенка

специфических антител класса IgM выше 20 мг/дл позволяет заподозрить факт внутриутробного инфицирования [36, 107, 187, 312].

Данные изменения свидетельствуют о высокой антигенной нагрузке на иммунную систему ребенка с перинатальной патологией, а введение дополнительной нагрузки при вакцинации БЦЖ может усугубить иммунные нарушения и способствовать развитию БЦЖ-осложнения [81, 88,].

Иммунодепрессия у новорожденных при внутриутробном инфицировании сохраняется в течение 6 месяцев и более, являясь основой для формирования иммуноопосредованной патологии [105].

В таблице 6.2 представлен уровень сывороточных иммуноглобулинов – IgG, IgA, IgM наших пациентов.

Таблица 6.2

Уровень сывороточных иммуноглобулинов у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М

№	Ф.И.	Возраст (мес)	Уровень иммуноглобулинов			Вид осложнения
			IgG	IgA	IgM	
	Норма		4,9-12,5	0,35-2,05	0,47-1,88	
1.	М.О.	7	4,2↓	0↓	1,7	БЦЖ-ЛИМФАДЕНИТ
2.	Т.П.	3	1,7↓	0↓	1,3	
3.	Т.В.	24	1,8↓	0↓	1,4	
4.	К.Д.	17	9,0	0↓	2,4↑	
5.	У.В.	6	7,3	0↓	1,5	
6.	Г.Д.	8	13,2↑	0,6	1,1	
7.	З.Г.	3	2,6↓	0↓	0,8	
8.	Р.А.	11	2,9↓	0↓	0,8	
9.	Е.М.	7	7,7	0,3↓	1,5	
10.	Ю.А.	9	4,5↓	0,4	0,7	
11.	Б.Д.	8	8,6	0,7	0,7	
12.	А.Э.	4	8,0	0,4	0,5	

13.	О.А.	5	2,9↓	0,1↓	0,6	
14.	С.М.	2	4,1↓	0,2↓	0,9	
15.	Щ.С.	8	9,8	1,2	0,8	
16.	К.Л.	3	2,9↓	0,2↓	5,4↑	
17.	П.Г.	5	3,9↓	0,3↓	0,7	
18.	Г.А.	3	3,4↓	0,3↓	0,4↓	
19.	Р.Г.	8	4,0↓	0,4	0,9	
20.	Г.М.	11	14,0↑	0,9	0,8	БЖ-ОСТИТ
21.	М.М.	15	4,9	0↓	2,0↑	
22.	А.С.	17	10,2	1,6	1,4	
23.	У.П.	24	6,9	0,5	1,9↑	
24.	Р.Е.	36	6,9	0,7	1,1	

Примечание. ↑↓ Повышение и понижение показателей иммуноглобулинов по сравнению с нормой

Анализ уровня сывороточных иммуноглобулинов – IgG, IgA, IgM из 24 обследованных детей свидетельствует, что у 13 (54,2%; 95%ДИ: 34,4–73,2) был снижен уровень IgG, у 2 (8,3 %; 95%ДИ: 0,8–22,4) повышен, у 9 (37,5%; 95%ДИ: 19,6–57,3) детей отмечался нормальный уровень иммуноглобулина – IgG. У 14 (58,4%; 95%ДИ: 38,4–76,8) детей был снижен иммуноглобулин IgA, у 8 (33,3%; 95%ДИ: 16,3–53,0) детей полностью отсутствовал IgA, у 10 (41,6%; 95%ДИ: 23,1–61,5) уровень IgA был нормальным. При этом у 4 из 8 (16,6%; 95%ДИ: 4,7–37,4) детей с отсутствием IgA уровень IgG и IgM определялся в границах возрастной нормы. Это дает основание отнести эту группу детей к лицам с врожденным селективным дефицитом IgA.

Селективный дефицит IgA – наиболее часто встречаемый иммунодефицит с частотой один случай на 500–1500 тыс. человек [124, 125, 135], характеризующийся низким уровнем IgA менее (0,05 мг/мл) при нормальном содержании IgG и IgM. Селективный дефицит IgA в дальнейшем может проявиться инфекционными заболеваниями дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, аутоиммунными, аллергическими проявлениями [175].

Уровень иммуноглобулина IgM у 4 (16,6%; 95%ДИ: 14,7–33,8) детей был повышен, у 1 (4,2%; 95%ДИ: 0–15,5) снижен, у 19 (79,2%; 95%ДИ: 61,0–92,6) детей показатель иммуноглобулина был в норме.

У 5 из 8 (20,8%; 95%ДИ: 7,1–42,1) детей с полным отсутствием IgA в сыворотке был снижен также уровень IgG и повышен IgM. Эта группа детей может быть отнесена к лицам с гипер-IgM синдромом. Гипер-IgM синдром является гетерогенным первичным иммунодефицитом, в основе которого лежат мутации в гене, кодирующих молекулы CD40, CD40L, а также ферментов AID-активационно, индуцированной дезаминазы цитидина. От нее зависит переключение изотипов в В-клетках с IgM/IgD на последующие изотипы. При этом IgM образуется в избытке, а другие изотипы не формируются. Клинически IgM-синдром проявляется рецидивирующими пиогенными инфекциями, аутоиммунными заболеваниями [135].

На рис.6.3 – показатели значений уровня иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG у детей с осложнениями на вакцины БЦЖ/БЦЖ-М.

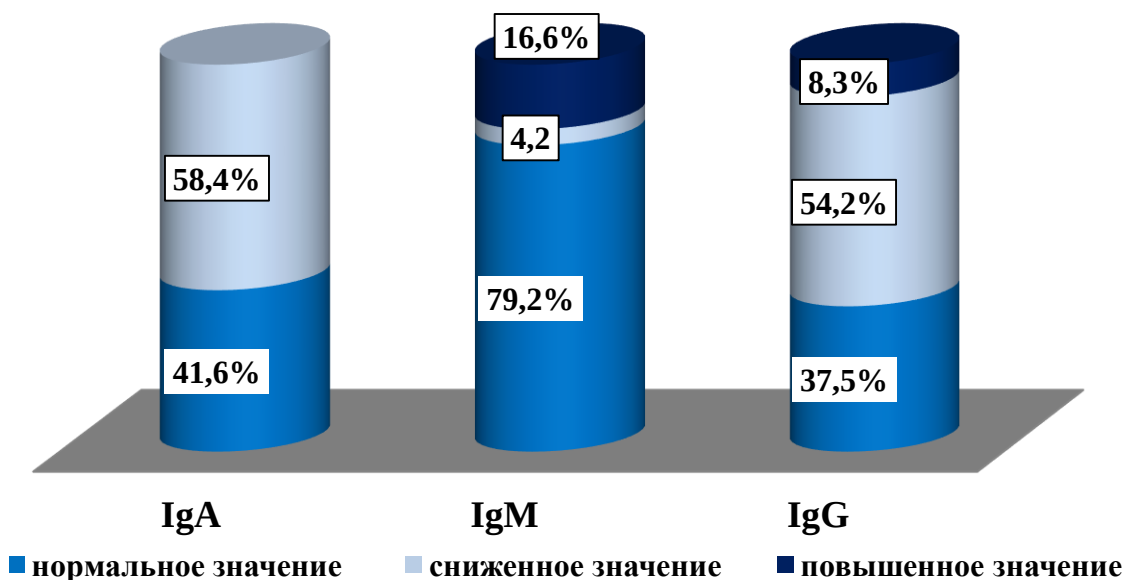


Рис.6.3. Уровень иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG у детей с осложнениями на вакцины БЦЖ/БЦЖ-М.

Таким образом, у 8 (37,5%; 95%ДИ:18,7–59,4) детей отсутствовал IgA – глобулин в сыворотке, при этом выявлен селективный дефицит IgA, еще у шести детей уровень IgA в сыворотке был ниже возрастной нормы, у 4 детей – гипер-IgM синдром. Установлено достоверное снижение сывороточного IgA в целом по группе ($p<0,01$). Причиной развития осложнений могло явиться снижение уровня IgA у 14 (58,4%; 95%ДИ: 38,4–76,8) детей, но у других 10 (41,6%; 95%ДИ: 23,1–61,5) детей уровень IgA не был снижен, а подмышечные лимфадениты были увеличены. Возможно, что причиной развития лимфаденитов являлось снижение у 11 детей уровня лимфоцитов натуральных киллеров CD16⁺, при этом у 10 детей это сочеталось со снижением CD8⁺T-цитотоксических киллеров.

Зрелые циркулирующие NK–клетки имеют фенотип CD3-CD16⁺CD56⁺. Они представляют особую популяцию больших гранулярных лимфоцитов, способных лизировать клетки-мишени, инфицированные вирусами и другими внутриклеточными агентами. В кровотоке на долю NK-клеток приходится 10-15% циркулирующих лимфоцитов. Снижение этого показателя до 3–6%, которое наблюдается у детей с осложнениями после вакцинации, может иметь существенное значение в развитии данной патологии [125, 135].

Полученные результаты с несомненностью свидетельствуют, что из 24 детей с осложнениями на вакцинацию БЦЖ в виде БЦЖ-лимфаденитов и БЦЖ-оститов, у 22 (91,6%; 95%ДИ: 73,0–98,9) детей отмечен дефицит гуморального или клеточного иммунитета. Наши наблюдения совпадают с результатами, полученными (Л.И. Краснопрошиной, О.Е. Ивановой, Т.П. Еремеевой в 2006 г.) при изучении причин развития вакциноассоциированного паралитического полиомиелита (ВАПП) у детей, получивших живую пероральную полиомиелитную вакцину [31, 128].

Из 16 изученных пациентов с ВАПП, возраст которых колебался от 3 до 11 месяцев, у одного была выявлена болезнь Брутона-агаммаглобуленемия, как известно, связанная с X-хромосомой [166].

Уровень IgA в 6 случаях из 15 был снижен, при этом у 2 детей был выявлен селективный дефицит Ig A. У 3 детей кроме снижения уровня IgA отмечали и снижение IgG, что могло быть проявлением IgM синдрома. У 3 детей выявлено снижение уровня лимфоцитов – естественных киллеров CD16⁺.

На основании полученных результатов было рекомендовано использовать инактивированную полиовакцину [183].

При X-сцепленном IgM синдроме наблюдается мутация в гене CD40L, которая ведет к отсутствию экспрессии молекул CD40L при взаимодействии Т- и В-клеток [135]. Следствием является отсутствие рекомбинационного процесса и переключение синтеза с IgM на IgG и IgA, поэтому в сыворотке больных гипер IgM-синдромом наблюдается повышение или нормальное количество IgM при сниженном количестве IgG и IgA. Гипер IgM-синдром характеризуется повторными инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, склонность к инфекциям, вызываемым внутриклеточными бактериями [31, 135, 179].

Причиной развития селективного IgA – иммунодефицита является нарушение переключения изотипов, связанное с мутацией в гене, кодирующем α-цепь IgA. В работе Recalcati M.P. et al (2010г.) показано, что у двух пациентов с делецией в хромосоме 18p при отсутствии сывороточного IgA наблюдаются периодические легочные инфекции, аутоиммунные заболевания [175].

Резюме

Одним из звеньев патологии вакцинного процесса является нарушение иммунной системы, проявляющейся – у 58,4% детей селективным дефицитом IgA, у 16,6%⁺ – гипер-IgM синдромом и у 45,8% снижением лимфоцитов CD16⁺, 41,7% снижением лимфоцитов CD19⁺. По всей видимости, риск осложнений обусловлен не только стойким, генетическим расстройством, но и преходящими нарушениями иммунного ответа, за счет внешних факторов.

При появлении осложнений после прививки БЦЖ/БЦЖ-М (БЦЖ-лимфаденитов, БЦЖ-оститов) необходимо проводить определение показателей

иммунного статуса (уровня Ig сыворотки крови, популяций лимфоцитов) с целью выявления иммунодефицита.

Дети с выявленными иммунодефицитами должны постоянно наблюдаться у специалистов-иммунологов с целью решения вопроса о проведении профилактических прививок и иммунокоррекции. Представлен клинический случай ребенка с иммунодефицитом.

Клинический пример: Мальчик Р. 3 мес, находился на обследовании и лечении с диагнозом осложнённое течение вакцинного процесса. Левосторонний подмышечный лимфаденит, с отсевом на внутреннюю поверхность левого плеча, холодный абсцесс.

Ребенок от 2 беременности и родов, родился в срок. Масса тела при рождении 3750 гр., длина 52 см. Оценка по Апгар 9/9 баллов.

Фтизиатрический анамнез и анамнез заболевания. Контакт с больным туберкулезом не установлен. Родители обследованы, здоровы. Ребенок вакцинирован БЦЖ-М (серия №967) – в родильном доме, на 3 сутки. Первые признаки заболевания были отмечены в двух месячном возрасте, на месте вакцинации появился инфильтрат до 10 мм с признаками воспаления, увеличение подмышечного лимфатического узла слева, на внутренней поверхности левого плеча опухолевидное образование до 0,8 см в диаметре. Обратились к педиатру, рекомендована консультация фтизиатра.

Фтизиатром проведено следующее обследование: реакция Манту с 2ТЕ ППД-Л, результат 10 мм папула, АТР (Диаскинтест) – результат отрицательный. Проведено рентгенологическое обследование: на обзорной рентгенограмме в прямой проекции очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, корни прикрыты срединной тенью, синусы свободны, тень средостения расширена в верхнем отделе за счет тени вилочковой железы.

При осмотре хирургом в левой подмышечной области определяется увеличенный узел, округлой формы до 2,5 см в диаметре, подвижный, без

признаков воспаления, на внутренней поверхности левого плеча плотный инфильтрат с признаками воспаления (отсев) до 0,8 см. Данные лабораторных и инструментальных методов обследования без патологии.

УЗИ периферических лимфатических узлов: в левой подмышечной области гипоэхогенный, неоднородный очаг 1,3 на 1,5 см глубиной до 1,2 см с мелкими включениями. Отсев лимфатического узла до 0,8–1,2 см на внутренней поверхности левого плеча. Ребёнок получил лечение: противотуберкулезная терапия изониазид 15 мг/кг; рифампицин 12 мг/кг в ректальных свечах, амикацин 10 мг/кг внутримышечно, а так же витамин В6, карсил, поливитамины. Местно на область отсева лимфатического узла делали аппликации с димексидом и рифампицином. На фоне проводимой терапии отсев лимфатического узла самопроизвольно вскрылся через 2 недели лечения, с образованием свища. Результаты патоморфологического исследования из вскрывшегося лимфатического узла и свища: на фоне эритроцитов, нейтрофилов, лимфоцитов встречаются скопления эпителиоидных клеток по типу Пирогова-Лангханса, туберкулезное воспаление. В содержимом из вскрывшегося лимфатического узла выявлена *M.bovis* BCG молекулярно-генетическим методом ПЦР в реальном времени. Результаты иммунологического исследования: IgG -1,69, IgA -0 мг/мл, IgM-1,25 мг/мл, лейкоциты-12%, лимфоциты-56%, CD3⁺-64 %, 4,3 10⁹; CD4⁺-41%, 2,7 10⁹; CD8⁺-20%, 1,4 10⁹; CD16⁺- 6,0 %, 0,4 10⁹; CD19⁺-30,0 %, 2,0 10⁹; ИРИ-2,4, фагоцитарный индекс - 77,0. Заключение иммунолога: У данного ребенка определен гипер IgM синдром – на основании отсутствия IgA, снижения уровня IgG и небольшого повышения IgM.

Гипер IgM- синдром является гетерогенным первичным иммунодефицитом, в основе которого лежат мутации, сцепленные и не сцепленные с полом. В этой семье был обследован брат 2 лет, у которого тоже оказался измененный иммунный статус.

Лечение проводилось 6 месяцев. Рана свища на месте отсева зажила первичным натяжением, признаков воспаления, отделяемого нет.

Лимфатический узел уменьшился до 0,5 см, плотноэластической консистенции, безболезненный при пальпации.

Данный клинический пример показывает, что у детей с осложнениями на вакцинацию БЦЖ/БЦЖ-М в виде БЦЖ-лимфаденитов и БЦЖ-оститов могут быть выявлены достоверные изменения показателей как клеточного, так и гуморального иммунитета. Развитие БЦЖ-осложнения всегда дает основание предполагать возможность наличия иммунодефицита у ребенка, что требует обязательной консультации иммунолога для определения правильной тактики обследования, лечения и наблюдения.



а) до лечения



б) через 6 месяцев после лечения

Рис. 6.4. Локальные кожные поражения, «отсев» из лимфатического узла в мягкие ткани левого плеча у ребенка Р.

Таким образом, можно сделать вывод, что наличие иммунодефицита является абсолютным противопоказанием к проведению противотуберкулезной вакцинации, однако на 3–4 сутки, когда проводится вакцинация БЦЖ, установить наличие врожденного иммунодефицита очень сложно. Отсутствие при этом характерных клинических проявлений болезни определяет возможность вакцинации БЦЖ на фоне врожденного иммунодефицита. Дети с первичными иммунодефицитами имеют генетические дефекты иммунитета и с рождения или с раннего детства страдают повышенной чувствительностью к инфекциям.

Имеются генетические дефекты, при которых наблюдается высокая восприимчивость ребенка к микобактериям и, как следствие, предрасположенность к осложненному течению вакцинного процесса и туберкулезу. Это дети с хронической гранулематозной болезнью и мутациями в генах, кодирующих субъединицы NADPH-оксидазного комплекса, который необходим фагоцитам для переваривания поглощенных микроорганизмов [169].

Наши исследования подтверждают важную роль иммунитета при формировании поствакцинального БЦЖ-ответа и показывают, что несвоевременно выявленные иммунодефициты могут быть одной из причин развития осложнения на противотуберкулезную вакцинацию.

6.2. Лабораторная диагностика туберкулеза и осложнений противотуберкулезной иммунизации

По мере снижения показателя заболеваемости туберкулезом становится все более актуальным дифференциальная диагностика туберкулеза и заболеваний, вызванными вакцинным штаммом *BCG bovis*. Туберкулез человека вызывают несколько микобактерий, объединяемых в группу *Mycobacterium tuberculosis complex*, из которых чаще на территории РФ встречаются *Mycobacterium tuberculosis* и *Mycobacterium bovis* [9, 106, 111].

Вакцина БЦЖ создана на основе *Mycobacterium bovis* и представляет собой препарат из живых аттенуированных бактерий. Единственным абсолютным доказательством наличия у ребенка осложненного течения вакцинного процесса, а не туберкулеза, вызванного *M. tuberculosis* или *M. bovis*, является обнаружение в исследуемом клиническом материале *M. bovis* BCG [9, 106, 111, 136].

Проблема осложнений обусловлена тем, что их следует рассматривать как локальный специфический туберкулезный процесс с соответствующей кодировкой по МКБ-10 (Т 88.1, уточняющий диагноз – Y 58.0).

В настоящее время в России единственным методом дифференцирования видов *Mycobacterium tuberculosis complex*, является культуральный. Его

основными недостатками являются невозможность дифференцирования диких (*M. bovis*) и вакцинных (*M. bovis* BCG) штаммов микобактерий, длительность получения результатов, достигающая 2–3 месяцев и невысокая диагностическая чувствительность. В связи с этим, в дифференциальной диагностике осложнений вакцинации БЦЖ значительную роль приобретает метод ПЦР для быстрого определения видовой принадлежности микобактерий туберкулеза, с возможностью дифференцирования штаммов *M. bovis* [48, 111, 205, 230].

Проба Манту с 2ТЕ не позволяет дифференцировать сенсibilизацию организма вирулентными микобактериями туберкулеза и поствакцинальную аллергию. Положительная реакция на аллерген туберкулезный рекомбинантный (Диаскинтест®) свидетельствует об активном или латентном туберкулезном процессе, тогда как при осложнениях его результат всегда отрицателен [67, 111].

Метод морфологического исследования, в том числе при использовании окраски по Цилю-Нельсену или иммуногистохимических реакций, позволяет обнаружить кислотоустойчивые микобактерии (КУМ), но не дифференцирует микобактерии туберкулеза от других кислотоустойчивых бактерий. Более доказательным является культуральный метод с проведением комплекса тестов для дифференцирования *M. tuberculosis* и *M. bovis*. Основными его недостатками являются длительность получения результатов, составляющая 6–15 недель, а также невозможность дифференцирования между собой диких штаммов *M. bovis* и вакцинного штамма *M. bovis* BCG [48, 230].

Все вышеизложенное обуславливает актуальность изучения возможностей молекулярно-генетического метода для быстрого определения видовой принадлежности микобактерий туберкулеза для дифференцирования штаммов *M. bovis*, в дифференциальной диагностике осложнений вакцинации БЦЖ.

В связи с этим, в дифференциальной диагностике осложнений вакцинного процесса значительную роль приобретает молекулярно-генетический метод для быстрого определения видовой принадлежности микобактерий туберкулеза, с возможностью дифференцирования штаммов *M. bovis*. Полимеразная цепная

реакция (ПЦР) позволяет дифференцировать *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. bovis* BCG. Кроме того, это высокочувствительный, специфичный и быстрый метод – его исполнение не превышает 1–2 дней. Данные методы лабораторной диагностики туберкулеза и осложнений на вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М представлены на рисунке 6.5.

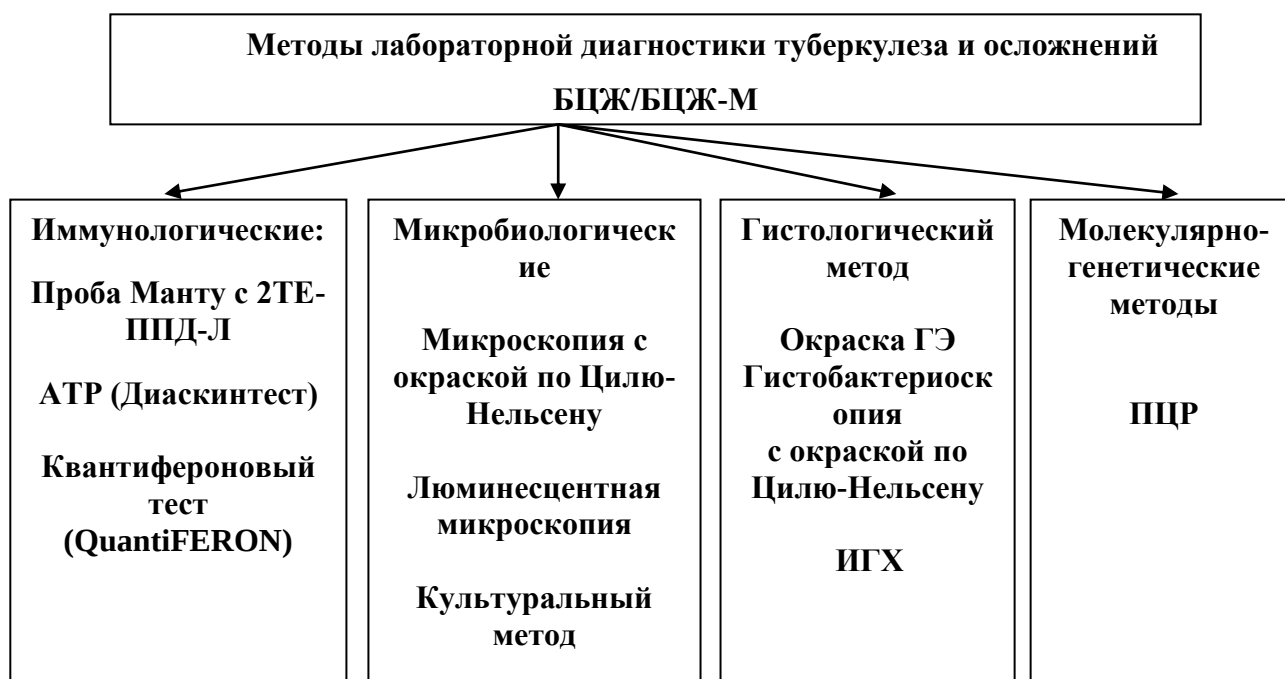


Рис.6.5. Методы лабораторной диагностики туберкулеза и осложнений БЦЖ/БЦЖ-М.

В таблице 6.3 представлены методы выявления микобактерий туберкулеза: бактериоскопия, культуральный метод, ПЦР в режиме реального времени. Даны их характеристики в зависимости от аналитической чувствительности, аналитической специфичности, возможности дифференцирования, длительности анализа выявления, длительности анализа дифференцирования.

Нами были обследованы 86 детей, направленных с целью диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза и осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.

В комплексе методов использовали: анамнестические, клинико-лабораторные, лучевые, иммунологические (пробу Манту с 2ТЕ ППД-Л и пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) – Диаскинтест®),

люминесцентную микроскопию и культуральный метод. В случае взятия биопсий образцы тканевого материала исследовали гистологически с окраской гематоксилином-эозином и по Цилю–Нельсену, а также иммуногистохимически.

Таблица 6.3

Методы выявления и дифференцирования микобактерий туберкулеза при осложнениях БЦЖ/БЦЖ-М

	Бактериоскопия	Культуральный метод	ПЦР
Аналитическая чувствительность	10^5 - 10^6 мг/мл	10^3 - 10^4 мг/мл	10^2 - 10^4 мг/мл
Аналитическая специфичность	Низкоспецифичный	Высоко специфичный (б/х тесты)	Высоко специфичный
Возможность дифференцирования	нет	<i>M. tuberculosis</i> / <i>M. bovis</i> + <i>M. bovis</i> BCG	<i>M. tuberculosis</i> / <i>M. bovis</i> / <i>M. bovis</i> BCG
Длительность анализа выявления	1 день	от 4 до 12 недель	1 день
Длительность анализа дифференцирования	—	3-9 недель от начала роста	1 день

Кроме того, применяли метод ПЦР с использованием наборов реагентов "АмплиСенс МТС-FL" (РУ № ФСР 2010/09556) и "АмплиСенс МТС-diff-FL" (РУ № ФСР 2012/13301) производства ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора. Данный метод позволяет дифференцировать *M. tuberculosis complex* до вида -*M. tuberculosis* и *M. bovis*, а также определять вакцинный штамм *M. bovis* BCG в образцах разных видов клинического материала и в культурах микобактерий. Набор реагентов «АмплиСенс® МТС-diff-FL» предназначен для дифференцирования видов микобактерий туберкулеза (МБТ) – *Mycobacterium tuberculosis complex* (МТС) – человеческого (*M. tuberculosis*) и бычьего (*M. bovis*), а также вакцинного штамма (*M. bovis* BCG) – в клиническом материале и культурах микроорганизмов методом ПЦР с гибридизационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации.

По результатам комплексного обследования выделены три группы детей: I группа – больные активным туберкулезом (29 человек – 33,7 %; 95% ДИ: 23,8–44,7) детей, II группа – с заболеваниями, вызванными вакцинным штаммом БЦЖ (22 ребенка, 25,6%; 95%ДИ: 16,7–36,1), III группа – инфицированные МБТ (35 детей, 40,7%; 95%ДИ: 30,2–51,8) в процессе обследования которых туберкулез любой активности был исключен.

Дети всех групп сопоставимы по возрасту, средний возраст и медиана составила: в I группе – 2,0 года (межквартильный размах 25%–75% был равен 1,4 года – 10,2 лет); во II группе – 1,4 года (межквартильный размах 25%–75% равен 8 мес – 3,5 лет); в III группе – 2,5 года (межквартильный размах 25%–75%: 9 мес–14,3 лет), ($p > 0,05$) (табл. 6.4).

Таблица 6.4

Сопоставление возраста детей у детей с различными состояниями

Группы детей	Размер теста, квартиль		
	25%	50% (медиана)	75%
I – туберкулёз	1,4	2,0	10,2
II – осложнения БЦЖ	0,8	1,4	3,5
III – ЛТИ	0,9	2,5	14,3

Примечание. (ЛТИ) – латентная туберкулёзная инфекция.

Вакцинация БЦЖ-М проведена у 71 из 86 (82,6%; 95% ДИ: 73,9–89,8) детей. В родильном доме получили вакцинацию 67 новорожденных (94,4%; 95%ДИ: 87,9–98,5) и 4 детей (5,6%; 95%ДИ: 1,5–12,1) вакцинированы в поликлинике по месту жительства. Из 15 детей (21,1%; 95%ДИ: 12,5–31,3), не получивших вакцинацию, у 7 (46,7%; 95%ДИ: 22,9–71,3) были медицинские отводы по ВИЧ инфекции (положительный иммунный блот), 6 (40%; 95%ДИ: 17,5–65,0) детей не привиты по медицинским отводам, связанными с перинатальной патологией. Одного ребенка (6,7%; 95% ДИ: 0,01–24,2) не вакцинировали из-за отказа родителей, а у одного не было сведений о вакцинации.

Местная реакция на вакцину БЦЖ-М у 67 из 71 (94,4%; 95%ДИ: 87,7–98,5) вакцинированного ребенка сопровождалась развитием поствакцинного рубца. Не

имели вакцинных знаков – 4 детей (5,6%; 95%ДИ: 1,5–12,1), размеры рубцов 1–4 мм были у 24 (33,8%; 95%ДИ: 23,3–45,1) ребенка, размером 5–9 мм – у 38 (53,2%; 95%ДИ: 41,9–64,9) детей и у 5 (7,0%; 95%ДИ: 2,3–14,1) детей поствакцинный знак был до 10 мм (рис.6.6).

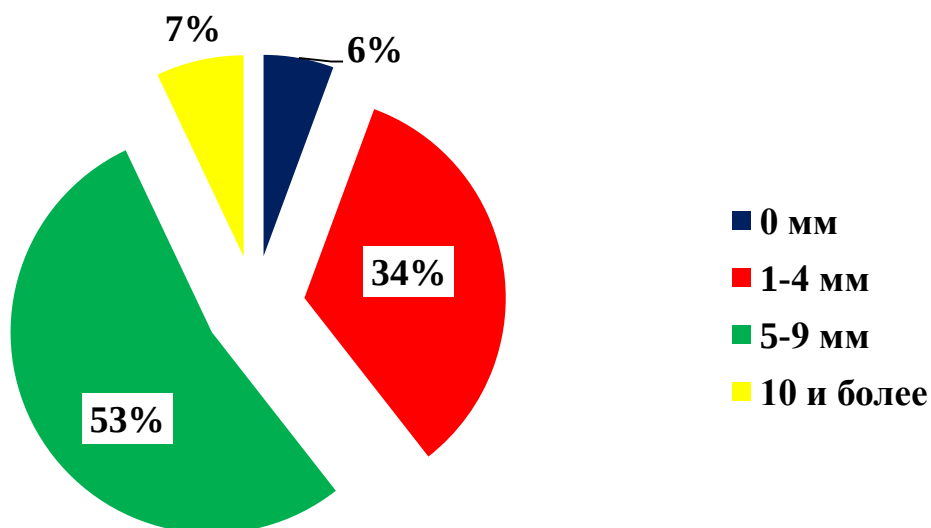


Рис. 6.6. Размеры поствакцинальных рубцов у обследованных детей.

Таким образом, наибольшее количество детей имели выраженные рубцы от 5 до 9 мм. Сопоставление размеров поствакцинальных рубцов в наблюдаемых группах представлено в (табл.6.5).

Наличие статистически значимых различий ($p > 0,05$) между группами (I, II, III) не выявлено. Можно сделать вывод, что размеры рубцов не влияют на эффективность вакцинации и не имеют значимых различий при различных состояниях туберкулеза, осложнений вакцинного процесса и туберкулезной инфекции у детей.

Сопоставление размеров поствакцинальных рубцов у вакцинированных детей по группам исследований

Размер рубца (мм)	Группы детей							
	I (n=20)		II (n=22)		III (n=29)		всего (n=71)	
	абс.	% (95%ДИ)	абс.	% (95%ДИ)	абс.	% (95%ДИ)	абс.	% (95%ДИ)
0	3	15 (3,2-33,4)	-	-	1	3,5,0 (0-12,9)	4	5,6 (1,5-12,1)
1-4	9	45,0 (24,4-66,6)	5	22,7 (8,1-42,1)	10	34,5 (18,6-52,4)	24	33,8 (23,3-45,1)
5-9	8	40,0 (20,2-61,7)	13	59,1 (38,4-78,3)	17	58,6 (40,5-75,6)	38	53,2 (41,9-64,9)
10 мм и более	0	0	4	18,2 (5,3-36,6)	1	3,5 (0-12,9)	5	7,0 (2,3-14,1)
Всего	20	28,2 (18,4-39,1)	22	30,9 (20,8-42,2)	29	40,9 (29,8-52,4)	71	100 (98,7-98,7)

Формы туберкулеза у детей I группы были тяжелыми, что обусловлено развитием специфического процесса на фоне иммунодефицитных состояний, у 2 (6,8%; 95%ДИ: 0,8–22,7) детей имел место туберкулез множественных локализаций и у 6 (20,7%; 95%ДИ: 0,8–22,7) – туберкулезный менингоэнцефалит (из них у 1 ребенка был подтвержден врожденный туберкулез), у 3 (10,3%; 95%ДИ: 0,8–22,7) детей – туберкулез периферических лимфатических узлов, у 1 (3,4%; 95%ДИ: 0,1–17,7) туберкулезный плеврит, у 17 (58,6%; 95%ДИ: 38,9–76,9) детей – туберкулез внутригрудных лимфатических узлов, осложненный бронхо-легочным компонентом.

Формы осложненного течения вакцинного процесса (II группа) у 7 (31,8%; 95%ДИ: 13,8–54,8) детей – БЦЖ-оститы с абсцессом грудины и коленного сустава (по 1 человеку), у 12 (54,5%; 95%ДИ: 32,2–76,6) – БЦЖ-лимфадениты, холодные абсцессы с наличием свища, у 3 (13,6%; 95%ДИ: 2,9–31,9) детей развилась генерализованная БЦЖ-инфекция (хроническая гранулематозная болезнь).

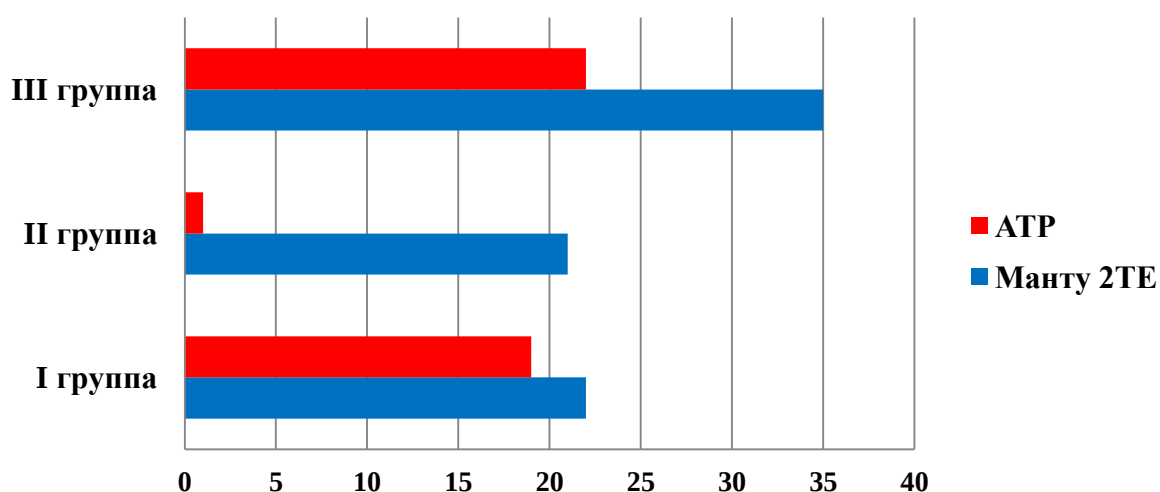
Сопоставление иммунологических проб позволило оценить значимость различных показателей для случаев дифференциальной диагностики туберкулеза

и осложнений после введения вакцины БЦЖ. Однако ценность иммунологических методов значительно снижается из-за тяжелых форм туберкулеза, протекающих на фоне анергии или на фоне исходно сниженного уровня иммунного ответа. Это обусловлено существенным отличием показателей чувствительности, специфичности и диагностической эффективности проб с АТР в нашей работе, в отличие от многих скрининговых исследований [9, 48,111].

С помощью иммунологических методов обследования были получены следующие результаты. В I группе проба Манту с 2ТЕ ППД-Л была положительной у 22 (75,8%; 95%ДИ: 56,4–89,7) детей, в то время как проба с АТР имела положительный результат у 19 (65,5%; 95%ДИ: 45,6–82,0) детей.

Во II группе у 21 (95,5%; 95%ДИ: 77,1–99,8) ребенка проба Манту с 2ТЕ ППД-Л была положительной, а проба с АТР (Диаскинтест®) была положительной только у одного ребенка (4,5%; 95%ДИ: 0,1–22,8), у которого на фоне первичного инфицирования проявилось осложнение БЦЖ в виде подмышечного лимфаденита.

У детей III группы положительные результаты пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л были получены в 100% случаев, тогда как проба с АТР (Диаскинтест®) оказалась положительной только у 22 (62,8%;95%ДИ: 44,9–78,5) детей (рис.6.7).



($p < 0,01$)

Рис. 6.7. Размеры кожных проб Манту с 2ТЕ и АТР (мм).

Для изучения выраженности кожных тестов (проба Манту, АТР) у детей с различными состояниями проводили квартильный анализ размеров папулы при туберкулиновой пробе с 2 ТЕ ППД-Л и с АТР. Изучали статистическую значимость полученных различий с использованием теста Мана–Уитни (U). Результаты представлены в таблице 6.6.

Таблица 6.6

Сопоставление выраженности туберкулинового кожного теста
с 2 ТЕ ППД-Л (папула, мм) у детей

Группы детей	Размер теста, квартиль		
	25%	50% (медиана)	75%
I – туберкулёз	7	12	13
II – осложнения БЦЖ	10	12	14
III – ЛТИ	0	6	12

Примечание. (ЛТИ) – латентная туберкулёзная инфекция.

При сравнении размера пробы Манту с 2ТЕ у детей с туберкулезом (I группа) и осложнениями после вакцинации БЦЖ (II группа) $U=252,0$; $p=0,2$. Для групп детей с туберкулезом (I группа) и детьми, инфицированными микобактериями туберкулеза (III группа) $U=374,0$; $p=0,14$. Для групп с осложнениями вакцинного процесса и инфицированными МБТ, статистическая значимость по тесту Манна–Уитни выглядела следующим образом: $U=194,0$; $p=0,003$.

Таким образом, размер туберкулиновых проб в группах I и II, I и III в исследовании данной мощности достоверно не различаются (вероятность статистической ошибки первого рода – 20% и 15%, соответственно). Группа II и группа III различаются по размерам теста (вероятность статистической ошибки первого рода – 0,3%). Следовательно, туберкулиновый тест не способствовал верификации диагноза туберкулеза и осложнений вакцинного процесса. При сравнении результатов пробы с АТР при различных состояниях просчитали отношение шансов на положительные реакции. В группах с туберкулёзом и латентной туберкулезной инфекцией: ОШ=5,94; $p<0,01$, в группах осложнение БЦЖ и латентная туберкулезная инфекция: ОШ=0,15; $0,1>p>0,05$ (вероятность

статистической ошибки первого рода от 5 до 10%). Данные по выраженности пробы с АТР у наблюдаемых нами групп детей, представлены в (табл. 6.7).

Таблица 6.7

Сопоставление выраженности кожного теста с АТР (папула, мм) у детей

Группы детей	Размер теста, квартиль		
	25%	50% (медиана)	75%
I – туберкулёз	2,0	5,0	14,0
II – осложнения БЦЖ	0	0	0
III – ЛТИ	0	0	0

Примечание. (ЛТИ) – латентная туберкулёзная инфекция.

Размер проб с АТР в группах исследования I и II, I и III имеют статистические различия ($p < 0,01$). Таким образом, проба с АТР имеет диагностическую ценность, при отрицательном ответе на эти антигены свидетельствует о наличии осложнения вакцинного процесса, а при положительном ответе – о туберкулезном поражении с вероятностью более 99%.

В сложившейся ситуации особо ценными оказались бактериологические методы исследования мокроты, мочи, плевральной жидкости, ликвора и промывных вод желудка. Методом люминесцентной бактериоскопии КУМ были обнаружены у 11 из 29 (37,9%; 95%ДИ: 21,4–55,9) детей I группы, у 5 из 22 (22,7%; 95%ДИ: 8,1–42,1) у детей II группы; (ОШ=2,1; 95%ДИ 0,6–7,2).

Пяти детям из 29 (17,2%; 95%ДИ: 5,9–32,8) I группы были проведены биопсии, при которых был выявлен гранулематоз, наиболее вероятно туберкулезной этиологии, и обнаружены КУМ, что не позволяло, тем не менее, однозначно подтвердить диагноз туберкулеза, поскольку данный метод не позволяет провести верификацию до *M bovis* BCG. При обследовании детей II группы культуральным методом в 6 из 22 случаев (27,3%; 95%ДИ: 11,2–47,3) (ОШ=0,6; 95%ДИ: 0,1–2,1) был выявлен гранулематоз. Во всех случаях были исследованы пунктаты лимфоузлов или мазки из свищей. По нашим наблюдениям гранулематозное воспаление при осложнениях БЦЖ и при туберкулезе не имеет

отличительных черт и поэтому необходимо их рассматривать и оценивать в комплексе с ПЦР.

Методом ПЦР удалось обнаружить ДНК микобактерии туберкулеза (МБТ) в 11 случаях из 29 (12,8%; 95%ДИ: 6,6–20,6), при проведении дальнейшего дифференцирования до вида была определена *M. tuberculosis*. С использованием методики, позволяющей дифференцировать *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. bovis* BCG (набор реагентов "АмплиСенс МТС-diff-FL"), удалось подтвердить осложнение вакцинации в 21 случае из 22 (95,5%; 95%ДИ: 83,1–100,0) (ОШ=0,02; 95%ДИ: 0–0,25). При этом значительно чаще исследовался тканевой материал – в 86,4% случаев или содержимое свищевых ходов, гной и синовиальная жидкость. В 1 случае диагноз поставлен на обнаружении КУМ в парафиновом блоке, тогда как методом ПЦР исследовался фрагмент нативной ткани, при этом МБТ обнаружены не были. При обследовании детей III группы лабораторными методами МБТ обнаружены не были.

На (рис. 6.8–6.12) показана микроскопическая картина туберкулезного воспаления, на (рис. 6.13–6.15) – стертое гранулематозное воспаление с преобладанием макрофагов. В обоих случаях ПЦР дало *bovis* BCG.

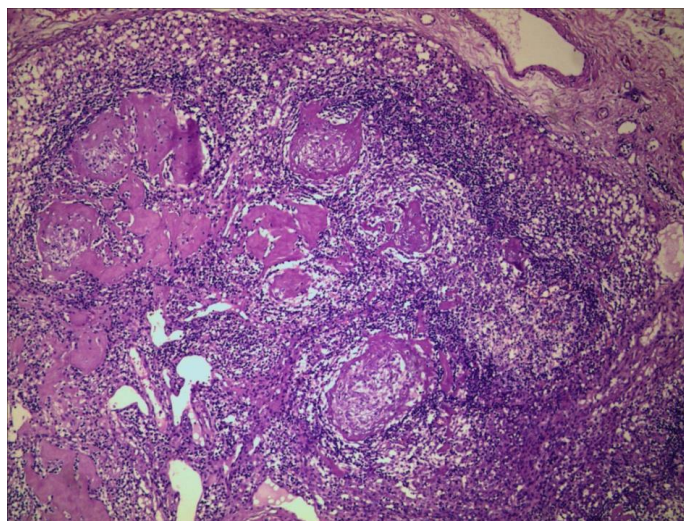


Рис. 6.8. Лимфатический узел с признаками гранулематозного воспаления, очажками гиалиноза и фиброзом капсулы. Окраска гематоксилином и эозином. X200.

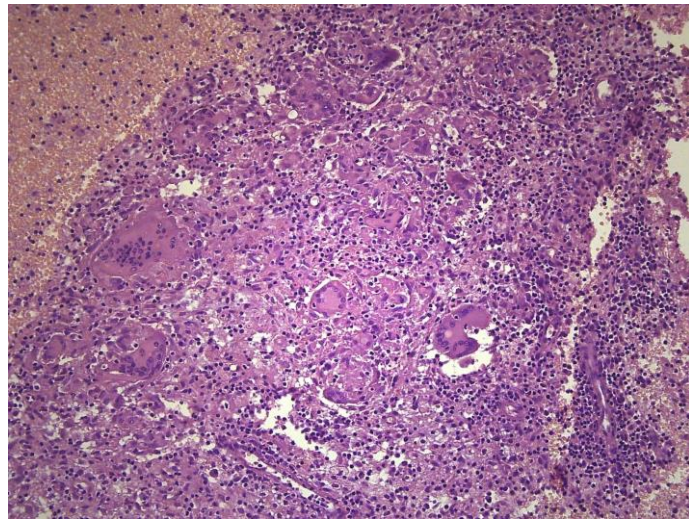


Рис. 6.9. Гранулематозный лимфаденит, нечеткие макрофагально-эпителиоидные гранулемы с наличием гигантских клеток Пирогова-Лангханса и инородных тел. Окраска гематоксилином и эозином. Х400.

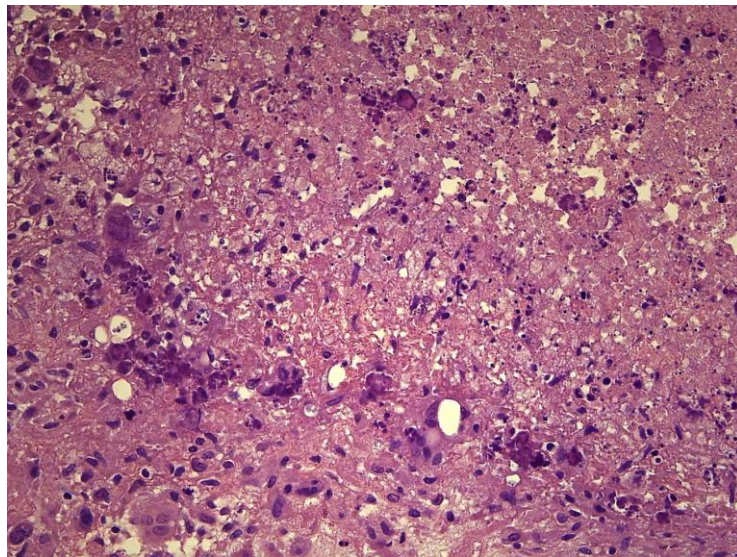


Рис.6.10. Казеозно-некротический участок в лимфатическом узле со слабой эпителиоидно-макрофагальной реакцией по периферии. Окраска гематоксилином и эозином. Х400.

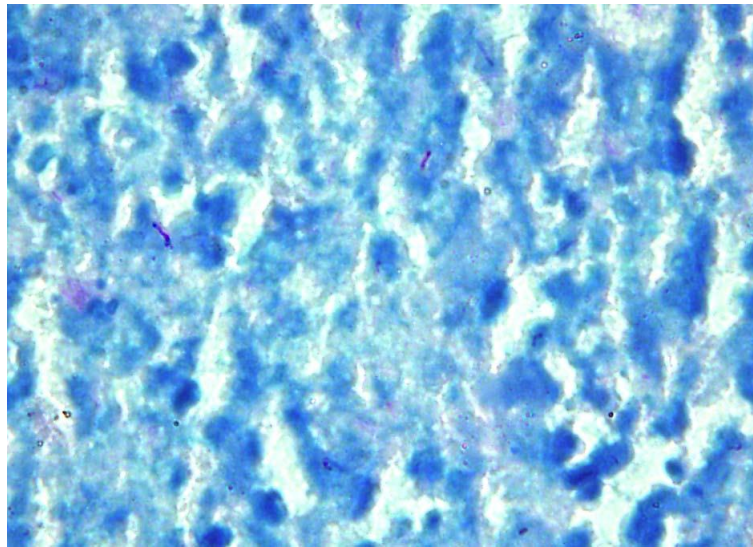


Рис. 6.11. Кислотоустойчивые бактерии. Окраска по Цилю-Нельсену. X1000.

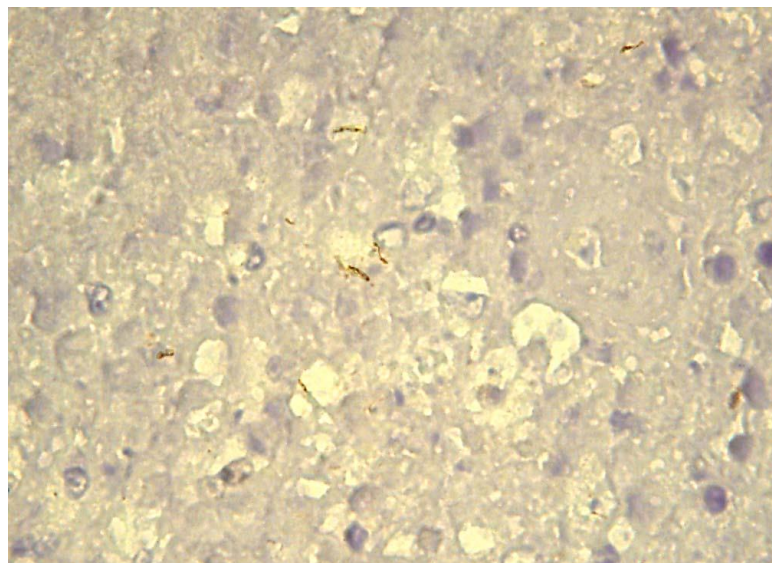


Рис. 6.12. Микобактерии в лимфатическом узле. Иммуногистохимическая реакция. *M. tuberculosis* mouse monoclonal antibody, clone 1.1/3/1, Vector. X1000.

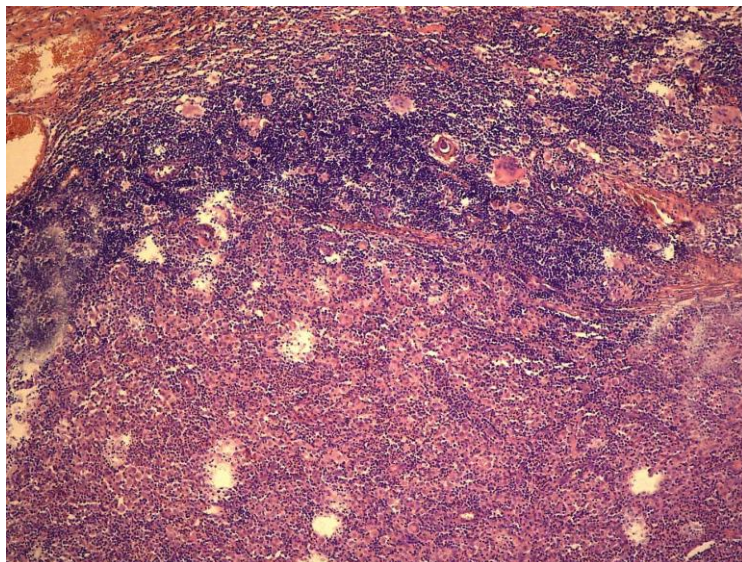


Рис. 6.13. Гранулематозное воспаление лимфатического узла с преобладанием макрофагальной реакции, единичные гигантские клетки. Окраска гематоксилином и эозином. X200.

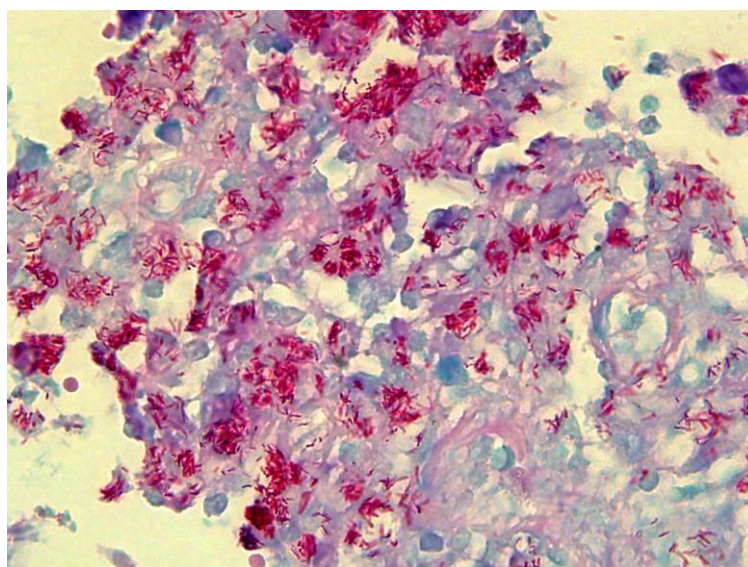


Рис. 6.14. Обилие кислотоустойчивых бактерий в цитоплазме макрофагов (в количестве, не поддающемся подсчету). Окраска по Цилю-Нельсену. X1000.

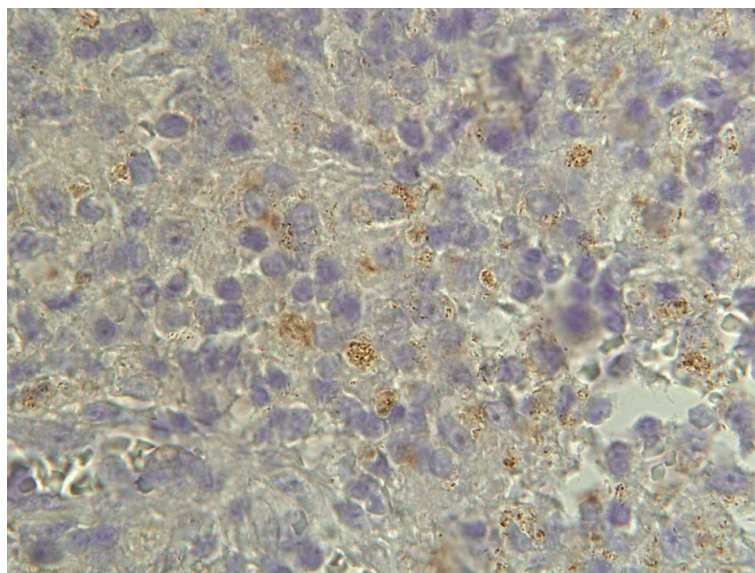


Рис. 6.15. Обилие микобактерии в цитоплазме макрофагов. Иммуногистохимическая реакция. *M. tuberculosis* mouse monoclonal antibody, clone 1.1/3/1, Vector. X1000.

Следует помнить, что одним из достоинств метода ПЦР является возможность его использования при анализе как нативных, так и парафинированных тканей. В нашей работе 3 из 5 образцов парафиновых блоков были исследованы методом ПЦР, и в них была обнаружены МБТ, вид *M. tuberculosis*. В 2 случаях исследование блоков не понадобилось, т.к. у обоих детей МБТ методом ПЦР ранее были обнаружены в нативном материале. Необходимо отметить, что методом ПЦР, так же как и традиционными микробиологическими методами, чрезвычайно важно исследовать биоматериал из очага поражения. В случае исследования ликвора частота положительных находок составила 40%, тканевого материала – 60%, в то время как при исследовании крови и мочи – только по 1 случаю (врожденный туберкулез и генерализованный процесс с поражением почек).

Полимеразная цепная реакция (ПЦР) позволяет дифференцировать *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. bovis* BCG. Кроме того, это высокочувствительный, специфичный и быстрый метод – его исполнение не превышает 1–2 дней.

6.3. Иммунодиагностика у детей с осложнениями на вакцины БЦЖ/БЦЖ-М

Большое значение для дифференциальной диагностики туберкулезного поражения и осложнений вакцинного процесса имеет иммунодиагностика. Проведен анализ уровня специфической сенсибилизации по пробе Манту с 2ТЕ ППД-Л у 358 (100%) детей и по пробе с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) (Диаскинтест®) у 289 (80,7%; 95%ДИ: 76,5–84,6) пациентов с различными осложнениями вакцинации БЦЖ/ БЦЖ-М.

Величина пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л у детей, с осложнённым течением вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М была от 10,0 до 22,0 мм. Медиана пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л равнялась 14 мм, межквартильный размах 25%–75% был равен от 10,0 до 22,0 мм.

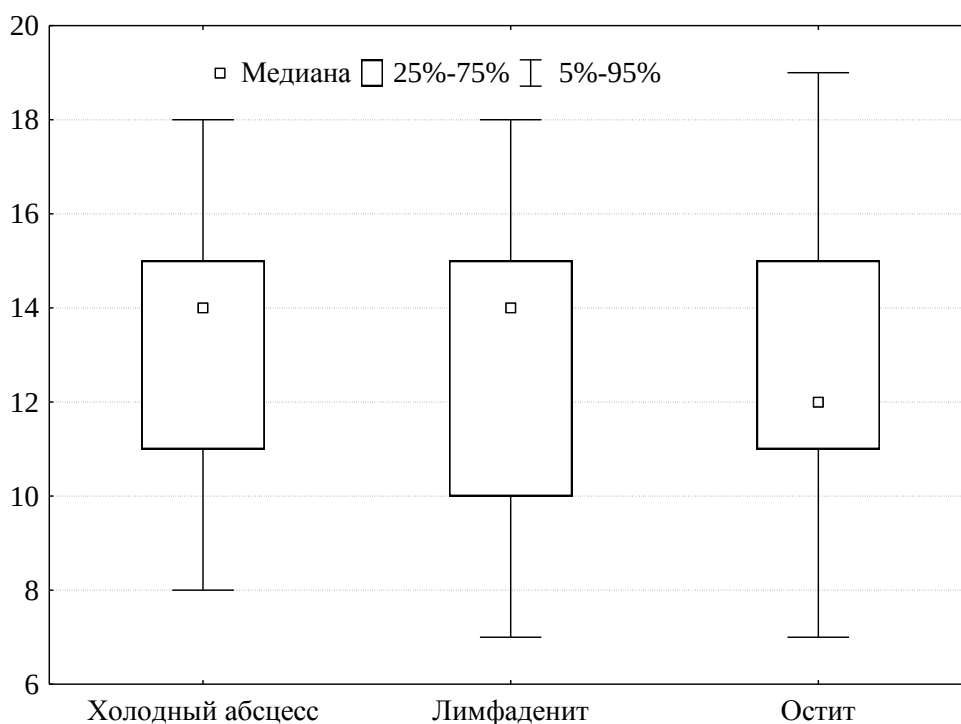


Рис. 6.16. Размер пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л при различных видах осложнений

При всех формах осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М характер чувствительности к туберкулину был на одном уровне, а именно: при местных осложнениях – 12,8 мм (медиана 14,0 мм, межквартильный размах 25%–75% равен от 11,0 до 15,0 мм). При БЦЖ-лимфаденитах – 13,1 мм (медиана 14,0 мм,

межквартильный размах 25%–75% равен от 10,0 до 15,0 мм). При БЦЖ-оститах – 12,8 мм (медиана 12,0 мм, межквартильный размах 25%–75% равен от 11 до 15,0 мм), (рис.6.16).

При сравнении осложнений в виде БЦЖ-лимфаденита и местных осложнений $U=8980,5$; $p=0,3$. Для БЦЖ-лимфаденита и БЦЖ-остита $U=4337,0$; $p=0,5$. Для групп осложнений, таких как холодный абсцесс и БЦЖ-остит статистическая значимость по тесту Манна-Уитни выглядела следующим образом: $U=6227,0$; $p=0,9$. Мы имеем отсутствие различий при помощи теста Манна–Уитни. Во всех случаях ($p>0,05$).

Таким образом, существенных статистически достоверных различий в размере пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л по уровню специфической сенсибилизации у детей между группами с осложнениями вакцинации не отмечалось. Следовательно, вывод о том, что факторы, влияющие на развитие и возникновение различных видов осложнений должны влиять и на чувствительность к туберкулину можно исключить.

На рис. 6.17. представлены медианные значения пробы Манту с 2ТЕ (мм) при различных осложнениях после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.

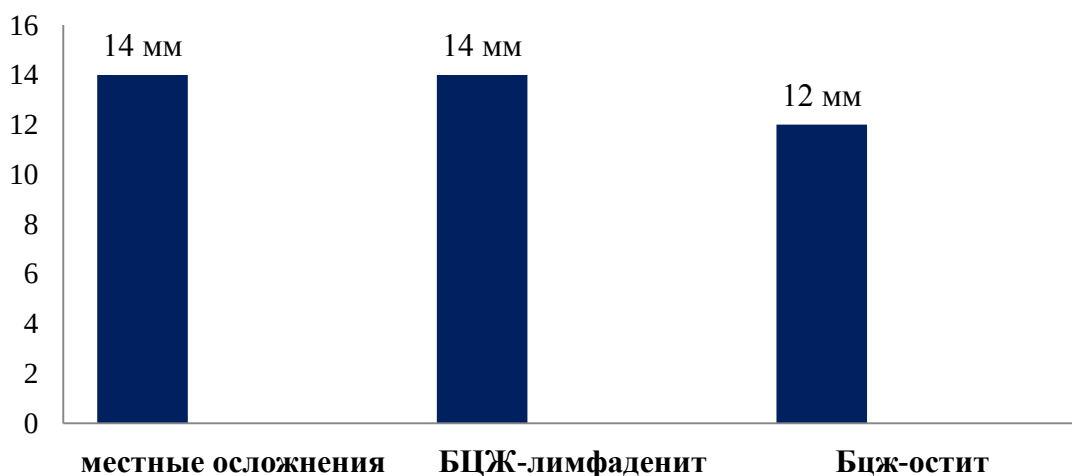


Рис. 6.17. Размеры проб Манту с 2ТЕ ППД-Л (мм) у детей с осложнениями вакцинации.

Использовали следующую градацию проб Манту с 2ТЕ: отрицательная, сомнительная до 5 мм, слабоположительная 5–9 мм, средней интенсивности 10–14 мм, выраженная 15–16 мм, гиперергическая 17 мм и более.

Отрицательный характер чувствительности к туберкулину имели 4 (1,3%) пациента. Сомнительная 1 (0,3%) и слабоположительная реакция Манту с 2ТЕ (5–9 мм) была у 31 (10%) детей. Средней интенсивности (10–14 мм) и выраженная (15–16 мм) у 288 (80,5%) больных. Это подтверждает наличие выраженной поствакцинной реакции у детей с осложненным течением вакцинации. Гиперергическую чувствительность (17 мм и более) имели 33 (9,2%) пациента.

Результаты реакций на введение туберкулина в стандартном разведении с 2ТЕ у детей с различными осложнениями представлены в таблице 6.8.

Таблица 6.8

Характер туберкулиновой чувствительности проба Манту с 2ТЕ ППД-Л
у детей с различными осложнениями

Реакция	Местные осложнения		БЦЖ-лимфаденит		БЦЖ-остит		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Отрицательная	1	0,6	2	1,7	1	1,3	4	1,1
Сомнительная	1	0,6	0	0,0	0	0,0	1	0,3
Слабоположительная	11	6,8	11	9,2	10	13,0	32	8,9
Средней интенсивности	102	63,0	59	49,6	39	50,6	200	55,9
Выраженная	38	23,5	32	26,9	18	23,4	88	24,6
Гиперергическая	9	5,6	15	12,6	9	11,7	33	9,2
Всего	162	100,0	119	100,0	77	100,0	358	100,0

Таким образом, диагностика БЦЖ осложнений по пробе Манту с 2ТЕ ППД-

Л – зачастую вызывает затруднения, так как положительные туберкулиновые пробы обусловлены поствакцинальными реакциями на введение туберкулина. Отсутствие своевременной диагностики приводит к прогрессированию процесса с изъязвлением и образованием язв, а также с развитием свищей.

Поздно начатое лечение осложнений после вакцинации приводит к необходимости оперативного вмешательства, а также к длительному по срокам лечению осложнений.

В нашем исследовании для дифференциальной диагностики поствакциной аллергии и инфицирования мы использовали пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (Диаскинтест®). Данный тест позволяет проводить идентификацию туберкулезной инфекции и поствакцинальной аллергии, что важно для диагностики осложнений БЦЖ и неспецифических заболеваний, а так же туберкулеза внелегочных локализаций (костей, лимфатических узлов). Он основан на реакции гиперчувствительности замедленного типа к аллергену, представляющему собой два белка, соединенных вместе (ESAT 6/CFP 10). Синтез этих белков кодируется в уникальной (отличной от других микобактерий) части генома *M.tuberculosis*. Препарат содержит два антигена, присутствующих в вирулентных штаммах МБТ и отсутствующих в вакцинном штамме БЦЖ. Тест позволяет чётко дифференцировать иммунные реакции, обусловленные инфекцией *M. tuberculosis*, так как препарат не вызывает гиперчувствительности замедленного типа, связанной с вакцинацией БЦЖ [73, 75].

Количество обследованных детей с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (Диаскинтест®) было 290 из 358 (80,7%; 95%ДИ:76,2–84,6) человек. Только у 1 (0,3%; 95%ДИ:0,1–1,8) ребенка с БЦЖ-лимфаденитом он был положительным, у 289 (99,7%; 95%ДИ: 98,7–100,0) отрицательным. Среди пациентов, которым был проведен аллерген туберкулезный рекомбинантный, с осложнениями в виде местных осложнений было 158 (54,5%; 95%ДИ: 48,7–60,2) детей, с БЦЖ-лимфаденитами 118 (40,7%; 95%ДИ: 35,1–46,4), с БЦЖ-оститами 14 (4,8%; 95%ДИ: 2,6–7,6) пациентов.

Данные представлены на рисунке 6.18.

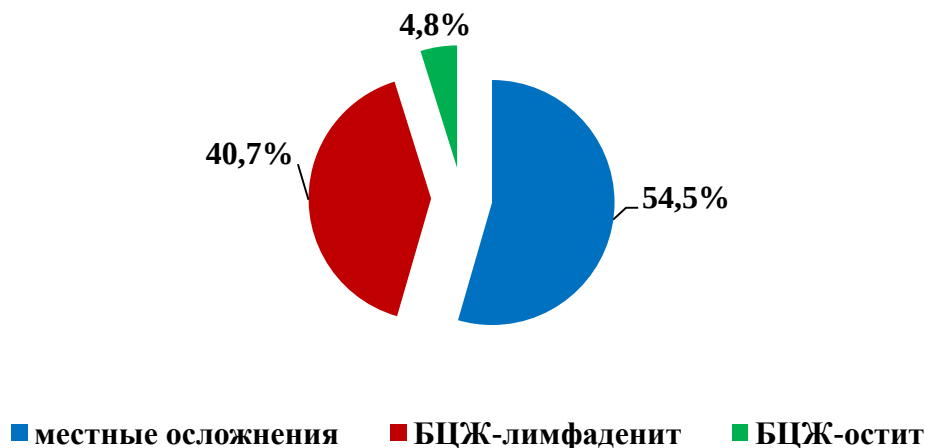


Рис. 6.18. Структура осложнений при использовании АТР (Диаскинтест®).

Данные полученные по результатам пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (Диаскинтеста®) и пробы Манту с 2ТЕ у детей с различными ОПИБ представлены на рисунке 6.19.

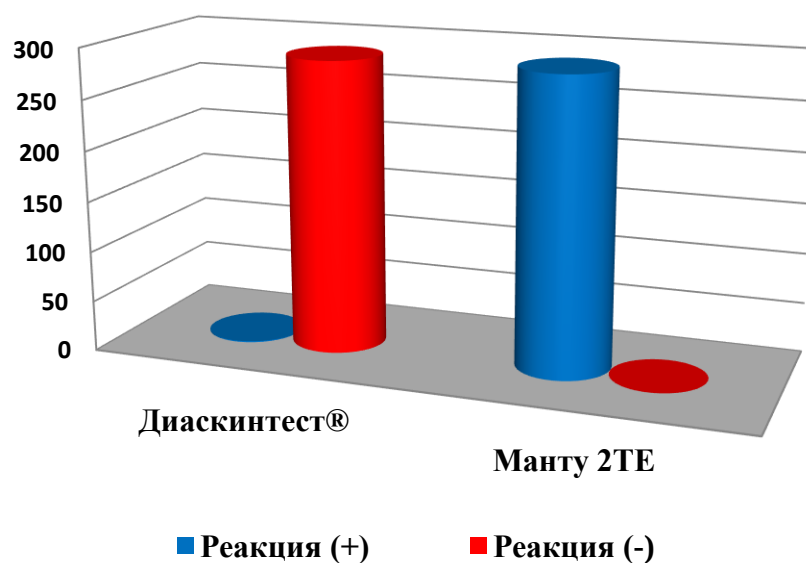


Рис.6.19. Характер чувствительности на введение Диаскинтеста® и пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л у детей с осложнениями.

Как видно из рисунка 6.19 реакция на введение аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (Диаскинтест®) практически у всех детей 289 (99,7%) с ОПИБ была отрицательной, в отличие от пробы Манту с 2ТЕ

ППД-Л, размер которой у 288 (80,5%) детей был средней интенсивности (10–14 мм) и выраженной (15–16 мм), а у 33 (9,2%) детей даже гиперергической ($p < 0,001$).

Проведенное исследование показало важность комплексного обследования детей с осложненным течением вакцинного процесса с включением обязательного проведения Диаскинтеста® на этапе выявления патологии.

Представлен клинический случай ребенка 2,5 мес, диагноз которому был поставлен на основании молекулярно-генетического исследования содержимого шейного лимфатического узла методом ПЦР была обнаружена ДНК *M. tuberculosis complex*, дифференцированная как *M. tuberculosis*.

Клинический пример. Ребенок М., (2,5 мес). Клинический диагноз: Туберкулез периферических лимфатических узлов и слюнной железы (МБТ+).

Анамнез жизни: ребенок от 1 беременности, протекавшей с токсикозом 1 половины, 1 родов. Отмечалось раннее излитие околоплодных вод (воды зеленого цвета), роды путем кесарева сечения. Масса при рождении 2980 г, рост 48 см. С рождения на искусственном вскармливании, отказ матери от кормления ребенка грудью.

Фтизиатрический анамнез и анамнез заболевания: Вакцинирован БЦЖ-М в родильном доме, прививочный рубчик 4 мм. Контакт с больной туберкулезом бабушкой на 4 день жизни при выписке из родильного дома. У бабушки выявлен инфильтративный туберкулез легких, МБТ(+). Родители обследованы флюорографически – здоровы.

Впервые ребенок обследован фтизиатром в возрасте 10 дней жизни в связи с выявленным контактом с больным туберкулезом в семье. Клинико-рентгенологических признаков заболевания не было выявлено. Ребенку назначен стандартный курс превентивного лечения изониазидом и пиразинамидом и дальнейшее обследование в возрасте 2 месяцев (проведение пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л и пробы с АТР). Рекомендации фтизиатра в семье не были выполнены,

родители отказались от превентивного лечения. До 1,5 мес ребенок рос и развивался соответственно возрасту, прибавлял в весе. Заболевание началось остро, с повышения температуры до 38° , скорой помощью в возрасте 1мес 26 дней мальчик доставлен в детскую больницу, где находился в течение 3х недель на лечении в ЛОР-отделении с диагнозом: правосторонний острый средний гнойный отит, невралгия лицевого нерва справа. Ринит. Подчелюстной и шейный лимфаденит справа. Проведена микроскопическая ревизия барабанной полости справа под общим обезболиванием: барабанная перепонка резко утолщена, отечна, выбухает; в барабанной полости видны грануляции и густое, слизистое отделяемое. Получал цефтриаксон, цефоперазон-сульбактам, линезолид, флюконазол. Врачом, при получении информации о контакте с больной туберкулезом бабушкой в семье ребенка, повторно обследован фтизиатром. Реакция на пробу Манту с 2 ТЕ ППД-Л – 10 мм папула. Реакция на АТР (Диаскинтест) – 8 мм. Компьютерная томография органов грудной клетки - выявлена картина левостороннего аксиллярного лимфаденита. Интраторакальные лимфатические узлы не увеличены. Выставлен диагноз: Семейный туберкулезный контакт. Ранний период первичной туберкулёзной инфекции. Правосторонний рецидивирующий гнойный средний отит. Шейный правосторонний лимфаденит неясной этиологии. Назначены 2 противотуберкулезных препарата фтивазид 40мг/кг, пиразинамид 25мг/кг. Для лечения ребенок переведен в педиатрическое отделение, Центра борьбы с туберкулезом.

При поступлении: Общее состояние ребенка средней тяжести. Справа пальпируются увеличенные до 1 см шейные лимфоузлы плотные, малоподвижные, подчелюстной до 2 см. По внутренним органам — без физикальной патологии. Ребенок начал субфебрильно лихорадить, увеличились шейные и подчелюстные лимфоузлы справа. Температурная реакция держалась 4 дня, максимальный подъем до $38,5^{\circ}\text{C}$. Анализ крови клинический: снижение гемоглобина 95-84 г/л, лимфопения 30%, ускорение СОЭ 20-30 мм/ч. Осмотрен хирургом. На боковой поверхности шеи справа,

ближе processus mastoideus osteporal пальпаторно определяется опухолевидное образование с четкими контурами, размерами 2,5 на 3,0 см. Образование плотное, с кожей и окружающими тканями не связано, ограничено подвижное, безболезненное, флюктуации нет. Мягкие ткани шеи не воспалены.

Диагноз: Лимфаденит шеи справа, стадия инфильтрации. Рекомендовано продолжить антибактериальную терапию, наблюдение хирурга в динамике. В анализе отделяемого из уха - КУМ не обнаружены, скудный рост *Staf. Haemolyticus*, устойчивый к кларитромицину. Консультация отоларинголога: правосторонний рецидивирующий гнойный средний отит; шейный лимфаденит. В мазке отделяемого из уха – кокковая флора, клетки эпителия, нейтрофилы.

Консультация невролога: в связи с наличием менингеальных знаков (симптом Кернига) для исключения вторичного менингита рекомендовано проведение люмбальной пункции. Анализ спинномозговой жидкости в пределах нормальных значений.

Проведено УЗИ лимфатических узлов шеи и поднижнечелюстной группы: лоцируются множественные увеличенные лимфатические узлы от 4 до 12 мм на разных стадиях процесса – от однородных гипоэхогенных до неоднородных размерами до 10-12 мм с наличием в структуре множественных кальцинатов. УЗИ околоушной слюнной железы справа: лоцируется увеличенная околоушная слюнная железа. На фоне ее структуры гипоэхогенные очаги неоднородной структуры за счет наличия кальцинатов.

Ребенку выполнена открытая биопсия периферического лимфатического узла (рис.6.20). Гистологическое исследование биопсийного материала шейных лимфатических узлов: при микроскопическом исследовании видны единичные или сливные эпителиоидно-гигантоклеточные гранулемы (рис. 6.21), часть из которых с лейкоцитарной инфильтрацией в центре и с микроучастками секвестрации в некротических массах. Участки из нечетких тяжелей

эпителиоидных клеток без формирования гранулем. При окраске по ван Гизону единичные рыхлые коллагеновые волокна вокруг отдельных очагов гранулематозного воспаления. В капсуле и прилежащей жировой клетчатке фиброз и сливающиеся мелкие эпителиоидноклеточные гранулемы (рис.6.22-6.23). При окраске по Цилю-Нельсену результат сомнительный (обнаружена единичная в препаратах кислотоустойчивая короткая бактерия). Анализ содержимого шейного лимфатического узла на МБТ: КУМ обнаружены методом люминесцентной микроскопии. Методом посева выявлен рост *M. tuberculosis complex*(++), чувствительные ко всем противотуберкулезным препаратам. Анализ мазка из зева на МБТ: КУМ обнаружены методом люминесцентной микроскопии. Молекулярно-генетическое исследование содержимого шейного лимфатического узла методом ПЦР: обнаружена ДНК *M. tuberculosis complex*, дифференцированная как *M. tuberculosis*.



Рис. 6.20. Открытая биопсия периферического лимфатического узла справа у больного М.

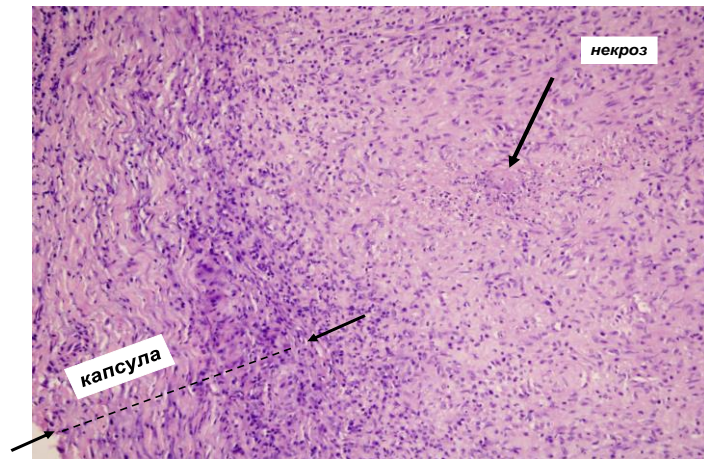


Рис.6.21. Склероз капсулы лимфатического узла, сливающиеся гранулемы с формирующимся участком казеозного некроза в центре.

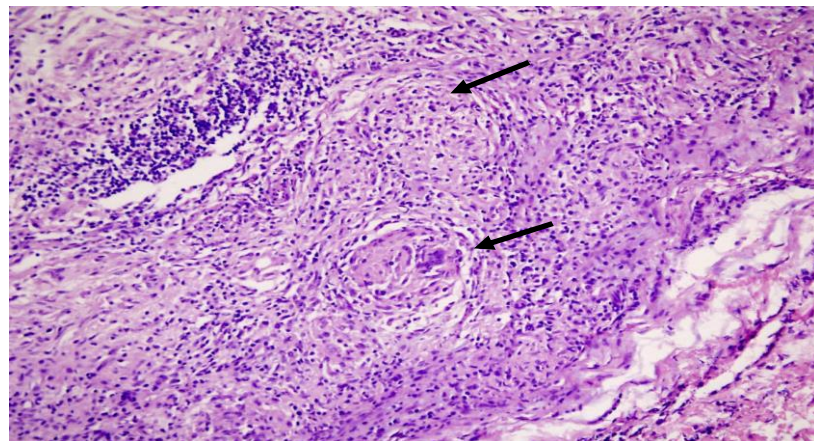


Рис.6.22. Мелкие эпителиоидно-гигантоклеточные гранулемы в лимфатическом узле больного М.

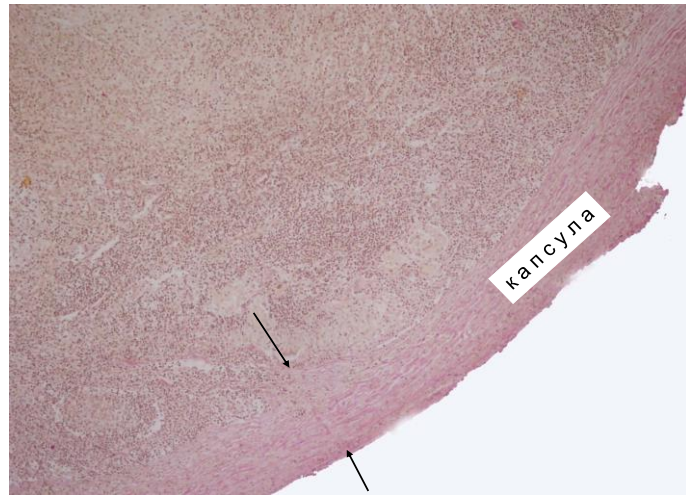


Рис. 6.23. Склероз капсулы (окраска по ван Гизону).

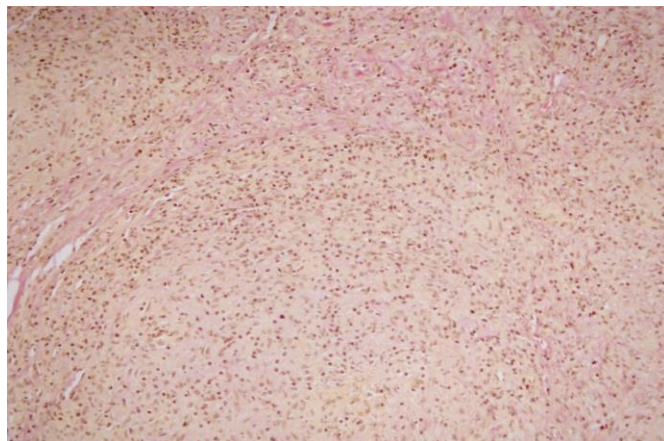


Рис.6.24. Слабые признаки фиброзирования вокруг отдельных сливающихся гранул (в виде единичных рыхлых коллагеновых волокон), окраска по ван Гизону, больного М.

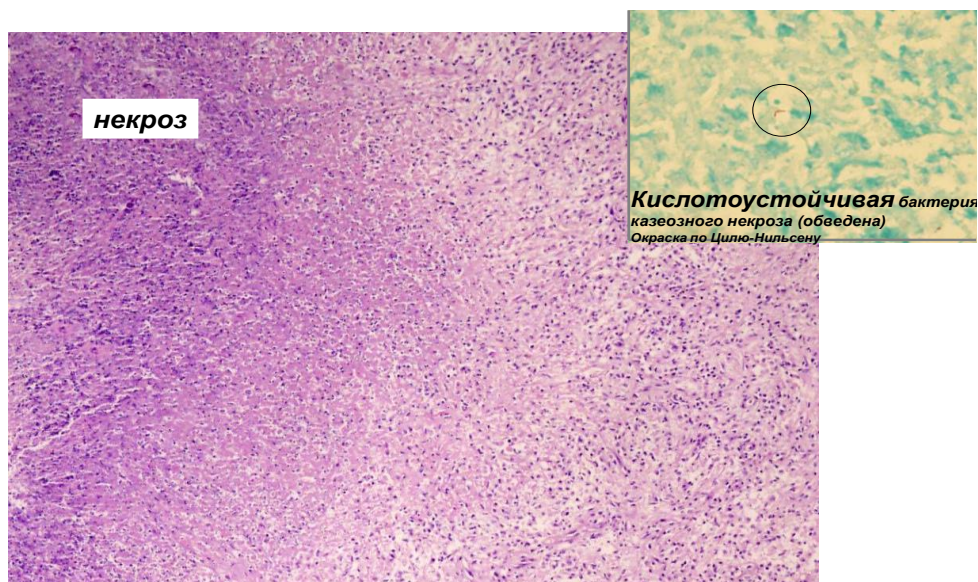


Рис.6.25. Обширный участок казеозного некроза со слабой продуктивной реакцией по периферии.

Микроописание: Фрагменты лимфатических узлов, капсула умеренно утолщена за счет фиброза. В лимфатических узлах единичные или сливные эпителиоидно-гигантоклеточные гранулемы, часть из которых с лейкоцитарной инфильтрацией в центре и с микроучастками секвестрации в некротических массах. Участки из нечетких тяжелей эпителиоидных клеток без формирования гранулем. При окраске по ван Гизону единичные рыхлые коллагеновые волокна вокруг отдельных очагов гранулематозного воспаления. В капсуле и прилегающей жировой клетчатке фиброз и сливающиеся мелкие эпителиоидноклеточные гранулемы. При окраске по Цилю-Нельсену обнаружены единичные в препаратах кислотоустойчивые бактерии. Заключение: Гранулематозный лимфаденит, периаденит, активный процесс. Морфологическая картина более соответствует туберкулезному лимфадениту, периадениту в фазе прогрессирования (рис.6.24, 6.25). Представлен случай развития туберкулеза у ребенка раннего возраста из тесного семейного контакта – редкая локализация туберкулезного поражения слюнной железы и шейных лимфатических узлов без значительных изменений в лимфатических узлах средостения.

Резюме

Применение метода ПЦР в реальном времени является наиболее эффективным для обнаружения МБТ и дифференцирования их до вида, с целью подтверждения осложнений вакцинации БЦЖ или локального туберкулеза. В нашем случае в 95,5% применение молекулярно-генетического метода позволило определить этиологический фактор заболевания у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М. ПЦР – единственный метод, доступный для рутинной практики, позволяющий однозначно сделать заключение о природе возбудителя – *M. bovis* BCG.

Использование ПЦР позволяет проводить диагностику осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в кратчайшие сроки. Следует активно использовать разрешенные к применению в клинической практике ПЦР – наборы реагентов в комплексной диагностике туберкулеза и осложнений вакцинного процесса с целью сокращения сроков обследования и назначения адекватной терапии, а также проведения соответствующих санитарно-эпидемиологических и организационных мероприятий.

Применение кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (Диаскинтест®) у детей с различными осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М позволяет использовать его при проведении комплексного обследования детей в условиях общей лечебной сети и специализированных учреждений для дифференциальной диагностики инфекционной и поствакцинальной аллергии. Это повышает эффективность диагностики ОПИБ у детей раннего возраста. Отрицательный результат на пробу с АТР (Диаскинтест®) подтверждает поствакцинальную этиологию специфического процесса.

Таким образом, для верификации диагноза поствакцинального БЦЖ осложнения необходимо использовать молекулярно-генетические методы идентификации возбудителя (ПЦР) в выделенной культуре и иммунологические

методы, включающие кожную пробу с Диаскинтестом[®] – аллергеном туберкулезным рекомбинантным (комплексный антиген ESAT6-CFP10, специфичный для *M.tuberculosis*), гамма тест с рекомбинантными белками ESAT6 и CFP10, используемые в качестве индукторов гамма интерферона в крови обследуемых детей.

В случае невозможности верифицировать принадлежность возбудителя к *M.bovis* BCG, диагноз поствакцинального осложнения устанавливают на основании комплексного клинического, рентгенологического и лабораторного обследования. Обязательным при этом является обнаружение специфичных для туберкулеза цитологических, включая выявление КУБ методом бактериоскопии и/или гистологических изменений в тканях, полученных из очага в результате диагностических (биопсия) или лечебных (операция) манипуляций.

Для дифференциальной диагностики осложнений вакцинации, возникает необходимость использования микробиологических методов: бактериоскопия, культуральный метод и ПЦР. Эти методы обладают разными характеристиками. Наибольшей чувствительностью и специфичностью обладает ПЦР, которая позволяет дифференцировать всех представителей группы *M. tuberculosis complex*, тогда как бактериоскопия не позволяет провести их идентификацию. Культуральный метод крайне длителен и не позволяет дифференцировать дикий и вакцинный штаммы *M. bovis*. В то же время ПЦР-диагностика позволяет выполнить все эти задачи.

Наличие иммунодефицитов при введении живых микобактерий туберкулёза, содержащихся в БЦЖ, предполагает повышенный риск, как местного, так и диссеминированного инфицирования. В этом случае первичные и вторичные иммунодефициты способствуют не защите, а развитию инфекционного процесса – туберкулёза – среди восприимчивых лиц. На рис. 6.26. представлен алгоритм лабораторного исследования необходимый для дифференциальной диагностики осложнений вакцинации.

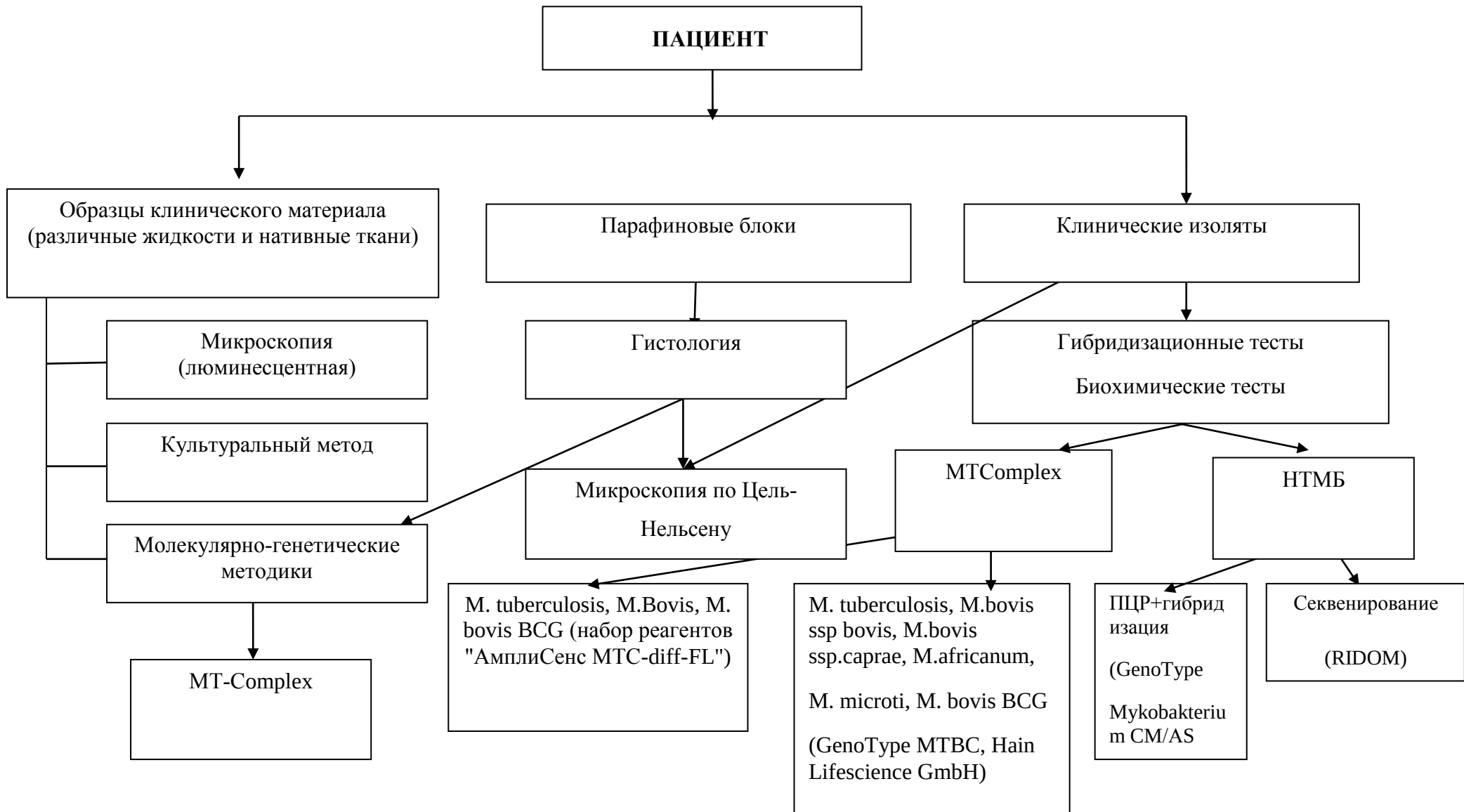


Рис. 6.26. Алгоритм лабораторного исследования для дифференциальной диагностики осложнений вакцинации

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Специфическая профилактика туберкулеза является основным методом защиты новорожденного от развития генерализованных и распространенных форм заболевания, она приводит к уменьшению числа смертей детей от данной инфекции в России и мире [29, 50, 117].

По мере снижения заболеваемости туберкулезом, все большую остроту приобретает безопасность вакцинации. Массовое использование современных вакцин в программах иммунопрофилактики инфекций требует организации мониторинга осложнений. Мониторинг осложнений предусматривает расследование неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде с целью определения возможной их связи с качеством вакцины, нарушением правил ее транспортировки, хранения и использования [12, 64].

Считается, что первичная противотуберкулезная вакцинация показана в раннем возрасте, по возможности в условиях родовспомогательного учреждения. Это связано как с введением вакцины и развитием иммунного ответа до возможного инфицирования ребенка, так и с возможностью избежать поствакцинальных осложнений, связанных с наличием общесоматической патологии [10, 119].

В основном все поствакцинальные осложнения при введении вакцины развиваются в виде воспалительных изменений в месте введения вакцины или в регионарных лимфатических узлах. Диагностика БЦЖ-осложнений до настоящего времени остается сложной, прежде всего из-за особенностей течения болезни и трудности лабораторного подтверждения возбудителя, идентификация которых требует исследований, доступных не всем лабораториям и не всегда дающих положительный ответ [67, 106].

Для разработки и принятия организационных решений в вопросах вакцинопрофилактики туберкулеза и ее побочных эффектов нами проведен мониторинг поствакцинальных осложнений, на основании которого рассчитана

частота, распространенность и структура осложнений после иммунизации БЦЖ. При изучении клинических характеристик осложнений определена тактика и принципы лечения осложнений иммунизации. С использованием молекулярно-генетических, иммунологических методов диагностики, разработан алгоритм дифференциальной диагностики осложнений и схожих с ними неспецифических заболеваний.

Работа проводилась в НИИ Фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова на базе Республиканского центра осложнений после вакцинации БЦЖ и детского консультационно-диагностического отделения городского консультативно-диагностического центра Московского городского научно-практического центра борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения Москвы.

Исходя из цели и поставленных перед нами задач, в разработку взяты сведения о вакцинации БЦЖ новорожденных из 83 субъектов РФ (данные представлены Роспотребнадзором, форма №5 «Сведения о профилактических прививках»). Для изучения эпидемиологической ситуации по туберкулезу у детей от 0 до 17 лет (включительно) на данных территориях анализировались отчетные данные форм Федерального статистического наблюдения №№ 8, 33, сведения из регистра осложнений после иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М.

На данных территориях для определения распространенности, частоты и структуры осложнений после прививки против туберкулеза проанализировано 3359 случаев данной патологии.

Клиническая характеристика осложнений БЦЖ была изучена на 358 детях, обследованных и пролеченных в педиатрическом, детском консультативно-диагностическом отделениях (ДКДО) городского консультационно-диагностического центра (ГКДЦ) Московского научно-практического центра борьбы с туберкулезом, с 2004 по 2014 гг.

В настоящее время имеется два источника получения информации о случаях осложнённого течения вакцинации БЦЖ – форма Федерального

статистического наблюдения № 33 и Регистр осложнений после вакцинации БЦЖ [Согласно приказа МЗ РФ от 22 ноября 1995г. N324 и указания МЗ РФ от 6 июня 1994г. N13–01/13–20].

Нами установлено, что на протяжении 15-летнего периода наблюдения отмечается тенденция к снижению абсолютного числа случаев осложнений после вакцинации БЦЖ, в первую очередь – за счёт снижения числа случаев с локальными и ограниченными поражениями.

Большинство осложнений развивается в первые 3 года после вакцинации: 61,7% – в первый, 28,1% - во второй и 5,8% - в третий год после вакцинации. 98,1% случаев развивается у детей в возрасте до 5 лет. Анализ частоты возникновения осложнений после вакцинации БЦЖ возможен путём расчёта ожидаемой регистрируемой частоты осложнений после вакцинации БЦЖ, учитывающей вероятность развития осложнений после вакцинации БЦЖ в течение ряда лет после проведенной вакцинации. Ожидаемый показатель развития осложнений в 2005–2009 гг. изменялся несущественно и составил 33,0–35,3 на 100 тыс. вакцинированных, а начиная с 2010 года начал снижаться, достигнув в 2013 г. 11,2 на 100 тыс. вакцинированных. Географической и климатической зависимости ожидаемого показателя развития осложнений выявлено не было, однако в ходе картографического исследования был выделен кластер, включающий в себя рядом расположенные регионы с высокой частотой осложнений. Кластер включает в себя часть субъектов Северо-Западного (Коми, Архангельская, Вологодская области, Ненецкий автономный округ), Приволжского (Марий Эл, Мордовия, Удмуртия, Чувашия, Пермский край, Кировская области) и Центрального (Ярославская область) федеральных округов.

Для проведения анализа частоты осложнений иммунизации с показателем заболеваемости детей мы выбрали возрастные группы детей, Для этого изучили возраст детей с ОПИБ на момент его выявления, он оказался равен в среднем до пяти лет (возрастная группа 0–4 года) учитывается 98,1% случаев ОПИБ. Прирост случаев ОПИБ, выявленных после 4 лет жизни не значительный. Возрастная

группировка ф. № 8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулёзом» позволяет корректно рассчитывать показатель заболеваемости детей в возрастной группе 0–4 года, 5–6 лет, 7–14 лет. Мы провели сравнение ожидаемой частоты осложнений и показателя заболеваемости туберкулёзом по субъектам Российской Федерации, усреднённого за те же годы, за которые был рассчитан показатель ожидаемой частоты осложнений по субъектам Российской Федерации (2005–2013 гг.).

Зависимости частоты осложнений после вакцинации БЦЖ (на основании рассчитанного ОПРО) с показателем заболеваемости всеми формами туберкулёза, а также изолированной заболеваемостью туберкулёзными лимфаденитами и оститами у детей 0–4 лет нами не выявлено ($s=0,01$). Мы провели анализ зависимости между величиной ОЧО и показателем заболеваемости детей 0–4 г. туберкулёзом костей и суставов, периферических лимфатических узлов, по усреднённой величине показателей за 2005–2013 гг. Эта зависимость также отсутствовала.

Таким образом, эпидемиологически значимой общности причин, приводящих к возникновению и регистрации случаев туберкулёза и ОПИБ, не выявлено.

Нами впервые предложен способ расчёта ожидаемой частоты регистрации различных осложнений после вакцинации БЦЖ, учитывающий сроки регистрации различных групп осложнений и их структуру в зависимости от срока выявления. На основании проведенных расчетов установлено, что по усреднённым за 8 лет данным, в целом по Российской Федерации ожидаемая частота местных осложнений (инфильтрат, язва, холодный абсцесс) составила $8,6 \pm 2,1$ на 100 тыс. вакцинированных, БЦЖ-лимфаденитов – $15,5 \pm 4,0$ на 100 тыс. вакцинированных, БЦЖ-оститов – $3,5 \pm 1,2$ на 100 тыс. вакцинированных.

Следует отметить, что величина ОПРО существенно различалась в разных субъектах Российской Федерации. Минимальное значение ОПРО составляет 0

(Чукотский автономный округ), максимальная величина – 124 (Ярославская область). 75% квартиль в 3,3 раза больше 25% квартили. Столь существенные различия показателя свидетельствуют о наличии существенной неравномерности регистрации осложнений после вакцинации БЦЖ, обусловленные нечетко обозначенными критериями осложнённого течения вакцинации БЦЖ, подлежащего регистрации и диспансерному наблюдению, а также о наличии существенных различий при выявлении осложнений.

В связи с этим мы провели анализ эффективности и безопасности вакцинопрофилактики туберкулеза на примере г. Москвы с 2004 по 2014 гг.

В московском мегаполисе сведения о числе детей, взятых на диспансерный учет по V группе в связи с осложнениями после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, были получены из форм официальной статистической отчетности № 33 и разработочных таблиц, используемых в городе. Разработочные таблицы по вакцинации, внедренные в г. Москве с 2012 г., заполняются ежеквартально нарастающим итогом. Сведения о вакцинации поступают из детских поликлиник и родильных домов в филиалы МНПЦ борьбы с туберкулезом. В них отражают: охват вакцинацией БЦЖ/БЦЖ-М в роддоме и в детских поликлиниках, число не вакцинированных в родильных отделениях и поликлиниках, причины медицинских отводов и отказов.

Охват иммунизацией против туберкулеза в родильных домах г. Москвы в 2014 г. составил 83,1% новорожденных. Причиной медицинских отводов явилась сопутствующая патология в постнатальном периоде: внутриутробная инфекция у 2990 (24,6%) детей, поражение центральной нервной системы у 2243 (18,4%), недоношенность у 1504 (12,4%), врожденные пороки у 490 (4,0%), сифилис у 3 (0,1%), синдром дыхательных расстройств у 1409 (11,6%), гемолитическая болезнь новорожденных у 679 (5,6%), травмы у 30 (0,2%), хирургическая патология у 126 (1,0%), внутриутробная гипотрофия у 621 (5,1%) и прочие заболевания у 1459 (17%) детей.

Доля новорожденных, не вакцинированных по другим причинам (отказы родителей, ранняя выписка), составила в 2014 г. 7,8%. Последние четыре года с 2000 по 2014 гг. доля немедицинских причин превышала 7% (от 7,6% до 12,9%). Причем все эти годы росли число и доля отказов родителей от иммунизации против туберкулеза. Число таких отказов достигло в 2014 г. 9847 случаев или 7,4% от всех детей, выписанных из роддомов города Москвы. Другие причины включают отводы в связи с ранней выпиской. В 2014 г. охват вакцинацией БЦЖ-М в поликлиниках детей, не вакцинированных в роддомах, несколько улучшился по сравнению с предыдущим годом и составил 56,2% от нуждающихся в её проведении, (в 2013 г. – 51,1%).

В число детей, не получивших вакцинацию БЦЖ-М, входят и дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей. Всего в г. Москве за весь период регистрации с 1998 по 2014 гг. родился живым 8091 ребенок от женщин с ВИЧ-инфекцией. Доля детей из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции в структуре медицинских отводов в г. Москве за период с 2006 по 2014 гг. имеет тенденцию к снижению с 6,6 до 4,8%, в то время как абсолютное количество детей, рожденных от женщин с ВИЧ-инфекцией, растет.

Осложнения в г. Москве возникли при проведении иммунизации с частотой 17,5 (14,6 – 20,8) на 100 тыс. вакцинированных детей. Тяжелые осложнения (VA группа диспансерного учета (ГДУ), БЦЖ-оститы встречались в 0,004% или 4,0 на 100 тыс. вакцинированных, а БЦЖ-лимфадениты (VB ГДУ) и местные осложнения (VB ГДУ) - в 0,005% и 0,01%; 5,0 и 10,0 на 100 тыс. вакцинированных соответственно.

Анализ показателей частоты осложнений после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М как в целом по России, так и в г. Москве помог оценить состояние вакцинопрофилактики и обосновать мероприятия по снижению поствакцинальной патологии.

Одной из задач нашего исследования входило изучение особенностей клинических проявлений и течения различных видов осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М. Мы анализировали структуру ОПИБ с учетом формы, вида вакцины БЦЖ/БЦЖ-М, места проведения иммунизации (родильный дом, поликлиника), возраста детей на момент иммунизации, сроков от момента иммунизации до развития ОПИБ. Выявляли причины возникновения ОПИБ (нарушение техники введения, наличие отягощающих факторов, в том числе сопутствующей патологии в постнатальном периоде).

Анализ клинического материала проведен на 385 детей с ОПИБ, находящихся в клинике на обследовании и лечении. Все ОПИБ нами были разделены на следующие формы: местные осложнения (инфильтрат, холодный абсцесс, язва), БЦЖ-лимфаденит, БЦЖ-остит.

Преобладали местные осложнения -162 из 385 (45,3%; 95%ДИ: 40,0–50,6) детей. Детей с ОПИБ в виде БЦЖ-лимфаденитов было 119 (33,2%; 95%ДИ: 28,4–38,4), из них с проявлениями первичного иммунодефицита в виде генерализованной БЦЖ-инфекции было 8 (2,5%; 95%ДИ: 1,2–4,7) случаев, осложнений в виде БЦЖ-оститов наблюдали у 77 (21,5%; 95%ДИ: 17,4–26,2) пациентов. Местные осложнения в виде инфильтратов зарегистрированы у 18 из 162 пациентов, что составило 11,1% (95%ДИ: 6,7–16,4) от общего числа местных ОПИБ. В большинстве случаев – 12 из 18 (66,7%; 95%ДИ: 41,0–86,7) они развились у детей до 1 года, у 10 (55,5%; 95%ДИ: 30,7–78,4) мальчиков и 8 (44,5%; 95%ДИ: 21,5–69,2) девочек. В родильном доме было привито 4 (22,2%; 95%ДИ: 6,4–47,6) ребенка, амбулаторно – 14 детей (77,8%; 95%ДИ: 52,4–93,6). Всем детям введена вакцина БЦЖ-М. Отягощающие факторы на момент иммунизации имели 13 (72,2%; 95%ДИ: 46,5–90,3) детей. Сроки появления инфильтрата медиана составила 1,6 мес (межквартильный размах 25%–75%: от 1,5 до 2,0 мес) после иммунизации.

Холодные абсцессы были у 137 детей, что составило в структуре 84,6% (95%ДИ: 78,6–89,7), от общего числа местных ОПИБ. В большинстве случаев (110 из 137 – 80,3%; 95%ДИ: 72,6–86,2) они развились у детей от 1 года до 2 лет

жизни, мальчиков было 49 – (35,8%; 95%ДИ: 27,7–44,4), девочек 88 – (64,2%; 95%ДИ: 55,6–72,0). В роддоме привито 45 – (32,8%; 95%ДИ: 25,1–41,4) человек, в поликлинике 92 – (67,2%; 95%ДИ: 58,6–74,9) ребенка. Так же, как и при инфильтратах, все дети получили вакцину БЦЖ-М. Отягощающие факторы на момент вакцинации в виде сопутствующей патологии имели 123 (89,7%; 95%ДИ: 83,4–94,3) пациента. Средний срок появления холодного абсцесса составил 2,6 месяцев после иммунизации (межквартильный размах 25%–75% был равен 1,0–5,5 мес). Преобладание холодных абсцессов над инфильтратами указывает на запоздалую диагностику, поскольку холодные абсцессы развивались позже (медианный период развития составил 1,6 и 2,6 мес, соответственно; при этом вероятность статистической ошибки составляет 0,5).

Клинически холодный абсцесс у 10 (7,3%) детей проявлялся температурной реакцией до 37-38°C. В 94,8% отмечено изменение кожи в месте осложнения, цвет холодного абсцесса с ярко красным оттенком. Острое начало заболевания отмечено у 28 (20,4%) детей. Размер холодного абсцесса от 10–20 мм был у 75 (54,7%), в 60 (43,8%) случаях был от 20 до 30 мм в диаметре, в 2 случаях (1,5%) – от 30 мм и более. Признаки флюктуации были у 59 (43,1%), уплотнения у 78 (56,9%) детей. Практически у всех детей, так же как и при инфильтратах у 110 (80,3%) данный вид осложнения сопровождался реакцией со стороны лимфатических узлов до 0,5–10 мм в диаметре. Лимфатические узлы безболезненные при пальпации, не спаянные с окружающей клетчаткой. Наиболее тяжелое течение холодного абсцесса проявлялось при наличии свища. Среди детей, наблюдаемых с холодными абсцессами у 12 (8,7%; 95%ДИ: 4,6–14,1) развилась свищевая форма осложнений. Это были дети, с сопутствующей патологией в виде атопического дерматита, неадекватно реагирующие на местное лечение: появлением аллергии на аппликации раствора димексида с рифампицином.

В нашем исследовании было зарегистрировано 7 ОПИБ в виде язв, что составило 4,3% (95%ДИ: 1,7–7,9) от общего числа местных ОПИБ; все они были после вакцинации. В 6 случаях из 7 (85,7%; 95%ДИ: 52,7–99,9) они развились у

детей после 1 года жизни, в отличие от инфильтратов, у 5 (71,4%; 95%ДИ: 35,3–96,3) мальчиков и у 2 (28,6%; 95%ДИ: 3,7–64,7) девочек. Все иммунизированы амбулаторно вакциной БЦЖ-М. Отягощающие факторы на момент вакцинации имели 6 (85,7%; 95%ДИ: 52,7–99,9) детей.

Клинически болезненность отмечалась в единичном случае. У всех пациентов отмечено изменение кожи в месте осложнения, цвет язвы розовый, края подрыты, дно заполнено гнойным содержимым. Острого начала заболевания не отмечено. Размер язвы в 5 случаях (71,4%) был от 10 до 20 мм в диаметре, в 2 случаях (28,6%) он превышал 20 мм в диаметре. Развитие регионарного лимфаденита малохарактерно. Медиана срока возникновения язв после иммунизации составила 3,1 месяцев (межквартильный размах 25%–75% был равен 2,5–4,5 мес).

При анализе сроков выявления местных осложнений БЦЖ/БЦЖ-М с момента вакцинации мы установили, что инфильтрат развивается в среднем через 1,6 мес. вакцинации, холодный абсцесс – через 2,6 мес, язва – через 3,1 мес. Отягощающие факторы на момент вакцинации в виде сопутствующей патологии имели от 72,2% до 89,7% детей. Нужно отметить, что 92 ребенка (67,2%) привиты были вакциной БЦЖ-М в поликлинике. Возраст детей с осложнениями в виде инфильтрата у 66,7% составил до 1 года, холодного абсцесса у 80,3% детей – от 1 года до 2 лет, язва развилась у 85,7% пациентов старше 12 месяцев.

Детей с ОПИБ в виде БЦЖ-лимфаденита было 119, что составило 33,2% (95%ДИ: 28,5–38,2) от числа всех осложнений. Несвищевые лимфадениты наблюдали у 102 (85,7%; 95%ДИ: 78,1–91,4) от числа всех зарегистрированных лимфаденитов, свищевые БЦЖ-лимфадениты были у 17 (14,3%; 95%ДИ: 8,5–21,8) детей.

В родильном доме было привито 98 (82,4%; 95%ДИ: 75,0–88,6) детей, в поликлинике – 21 (17,7%; 95%ДИ: 11,4–24,9) ребёнок. По сравнению с местными осложнениями, которые были привиты 113 из 162 (69,8%; 95% ДИ: 62,5–76,6) в поликлинике ($p < 0.05$).

Соотношение мальчиков и девочек было одинаковым: 61 мальчик (51,3%; 95%ДИ: 42,3–60,2) и 59 девочек (49,6%; 95%ДИ: 40,7–58,5). Это косвенно указывает на то, что риск возникновения БЦЖ-лимфаденита не зависит от пола ребёнка. Вакциной БЦЖ было привито 58 детей (48,7%; 95%ДИ: 39,8–57,7), а вакциной БЦЖ-М – 61 (51,3%; 95%ДИ: 42,3–60,2) ребенок.

Размеры лимфатических узлов у 57,1% детей были 10–20 мм в диаметре, в 68,9% это единичные лимфатические узлы. Медиана срока возникновения лимфаденита соответствовала 5–6 мес после вакцинации БЦЖ. Мы доказали, что выраженность лимфаденита по размеру лимфатического узла и фазе процесса (инфильтрация, уплотнение, кальцинация, свищ) не влияют на срок выявления осложнений.

В нашем исследовании дети с генерализованной БЦЖ – инфекцией вошли в группу детей с лимфаденитами, так как у всех 8 детей основной источник патологического процесса локализовался в лимфатической системе (множественные конгломераты лимфатических узлов). Только у одного ребенка было сочетание патологического процесса с генерализацией лимфатических узлов и поражением дистального метадиафиза левой лучевой кости. Для генерализованной БЦЖ-инфекции было характерно острое начало заболевания с выраженной интоксикацией, температурной реакцией и быстрым существенным (более 20 мм) увеличением нескольких поражённых лимфатических узлов. В половине случаев быстро формировался свищ. У трети детей отмечался болевой синдром, который не характерен для местных ОПИБ. Сопутствующая патология в периоде формирования иммунитета была у всех пациентов с генерализованной БЦЖ-инфекцией. Медиана срока выявления генерализованной БЦЖ-инфекции соответствовала 10 мес после иммунизации.

Детей с осложненным течением вакцинного процесса в виде БЦЖ-остита было 77, что составило 21,5% (95% ДИ: 17,4–26,2) от числа всех осложнений. Все они иммунизированы в роддоме, что можно трактовать как то, что формирование субстрата для возникновения БЦЖ-остита происходит при ранней иммунизации. Дополнительно нами проведен анализ сведений Регистра ОПИБ, по данным

которого из числа детей с ОПИБ в виде БЦЖ-остита в амбулаторных условиях было иммунизировано 13, а в родильном доме или отделении – 414 детей. Доля детей с БЦЖ-оститами, иммунизированных амбулаторно, составила 3,2% (95%ДИ: 1,4–5,7), что так же существенно ниже доли детей, иммунизированных БЦЖ/БЦЖ-М в амбулаторных условиях в целом по Российской Федерации – 21,9%.

Соотношение мальчиков и девочек: 42 мальчика (51,3%; 95%ДИ: 42,3–60,2) и 35 девочек (49,6%; 95%ДИ: 40,7–58,5), ($p>0,01$). Вакциной БЦЖ было привито 25 детей (32,5%; 95%ДИ: 22,5–43,3), а вакциной БЦЖ-М – 52 (67,5%; 95%ДИ: 56,7–77,5) ребенка. Средний поствакцинный знак (рубец) был – 4,3 мм. Средний возраст детей из этой группы составил 18,5 мес.

У 41,6% (32 из 77 локализаций; 95%ДИ: 30,8–52,7) от общего числа детей с БЦЖ-оститами наблюдалось поражение мелких и плоских костей – грудины, ребер, костей стоп (или длинных трубчатых костей). Осложненное течение в виде натечных абсцессов, контрактур, свищеобразования наблюдалось у 37 (48,1%) детей.

Сопутствующая патология в периоде формирования иммунитета была у 19 (24,7%; 95%ДИ: 15,8–34,9) пациентов с оститами, 58 (75,3%; 95%ДИ: 65,2–84,3) детей исходно были здоровы. Чувствительность к туберкулину у большинства детей из этой группы была нормэргической (проба Манту с 2ТЕ ППД-Л – 9–10 мм), проба с АТР – отрицательная у всех детей.

Рентгенологически деструктивный процесс в костной ткани нередко носил отграниченный характер. Остеосклеротическая полоска, ограничивающая процесс, определялась у 34 (44,1%; 95%ДИ: 33,2–55,3) детей, и возникала уже на 3-4 месяц от появления первых клинических симптомов заболевания, у 15 (19,5%; 95%ДИ: 11,4–29,0) детей определялась периостальная реакция.

Только у 18 (23,4%; 95%ДИ: 14,6–33,4) детей изначально был заподозрен БЦЖ-остит на этапе диагностики. Детям с БЦЖ-оститами в учреждениях общей

лечебной сети (ОЛС) диагностировали остеомиелит у 34 (44,1%; 95%ДИ: 33,2–55,3), у 10 (12,9%; 95%ДИ: 6,5–21,4), травмы и пороки развития (кисты, гамартомы), а у 5 (6,5%; 95%ДИ: 2,1–13,0) пациентов – новообразование (остеобластокластомы, саркома Юинга).

При этом 42 (54,5%; 95%ДИ: 43,4–65,4) ребёнка были направлены для оперативного лечения, у 12 (15,6%; 95%ДИ: 8,4–24,5) детей была проведена некрэктомия в условиях общей лечебной сети до установления диагноза БЦЖ-остита, и 9 (11,7%; 95%ДИ: 5,5–19,7) детей получали противотуберкулёзную терапию без проведения некрэктомии.

К основным причинам несвоевременной диагностики БЦЖ-оститов относятся:

- неправильная оценка клинико-рентгенологической картины заболевания даже при длительном течении процесса, небольших изменениях в гемограмме, или же их полном отсутствии, наличии полости деструкции с зоной остеосклероза врачи ОЛС склоняются к диагнозам остеомиелита, опухоли или кисты;

- несвоевременное проведение или неправильная оценка данных иммунодиагностики – у большинства детей, иммунодиагностика проводилась нерегулярно; а во время болезни не проводилась вообще. В 6 (7,7%) случаях даже гиперергическая проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л не навела врачей на мысль о туберкулезном воспалении.

- несвоевременное рентгенологическое обследование имело место у 21(27,2%) ребёнка – впервые рентгенологическое обследование у этих детей проводилось через значительный промежуток времени от появления первых симптомов заболевания (2 мес и позже), что в итоге приводило к поздней дифференциальной диагностике и значительным деструктивным изменениям поражённых костей, вплоть до патологических переломов.

Нами установлено, что клинические проявления осложнений после вакцинации БЦЖ, отражающие фазу процесса, не ассоциированы с определённым временем формирования осложнений. Хотя фазы инфильтрации, уплотнения и

образования свища проходят последовательно, у разных детей формирование указанных клинических проявлений происходит в разные сроки после вакцинации, а динамика изменений проходит достаточно быстро. Большая часть процессов выявлялась в фазе инфильтрации, что способствовало успешному лечению без применения хирургических методов. Мы изучили факторы риска, оказывающие влияние на развитие осложнений после иммунизации, такие как вид и реактогенность вакцин, место проведения иммунизации (родильный дом или поликлиника), гендерный, сезонный факторы, наличие сопутствующей патологии в периоде и после вакцинации, нарушение процедуры иммунизации, наличие контакта с больным туберкулезом.

Применение вакцины БЦЖ-М оказывает влияние на клиническую структуру ОПИБ с сокращением доли БЦЖ-лимфаденитов на 14,0 (для иммунизированных в родильном отделении или родильном доме) – 46,7% (для иммунизированных в амбулаторных условиях), полностью отрицать эффект от внедрения вакцины БЦЖ-М не представляется возможным.

Установлено, что применение реактогенных серий вакцин БЦЖ/БЦЖ-М может приводить к дополнительной регистрации нескольких сотен ОПИБ (от 127 в московском регионе до 748 в Курганской области). Это дополнительно свидетельствует об актуальности проблемы быстрой регистрации серии вакцины, вызывающей дополнительные ОПИБ с целью приостановки её применения (т.е. в необходимости перестройки текущей системы регистрации ОПИБ). На примере московского региона установлено, что применение реактогенных серий вакцины БЦЖ-М приводит к повышению регистрации частоты БЦЖ-лимфаденитов на фоне снижения доли местных ОПИБ. При этом нельзя считать, что применение БЦЖ-М приводит к росту числа генерализованной БЦЖ-инфекции и БЦЖ-оститов – случаи их возникновения оставались единичными. Это косвенно указывает на то, что в генезе этих ОПИБ первоочередную роль играет не активность БЦЖ-инфекции, а состояние макроорганизма.

Иммунизация детей в амбулаторных условиях в 1,8 раза повышала риск развития местных ОПИБ, однако в 2,7 раза снижала риск развития БЦЖ-лимфаденитов и в 6,8 раз – БЦЖ-оститов, не влияя на риск развития генерализованной БЦЖ-инфекции. Целесообразны дальнейшие исследования в этом направлении в условиях качественной перестройки системы мониторинга.

При изучении связи различных клинических форм ОПИБ с полом ребенка установлено, что у мальчиков в 1,3 раза чаще регистрировались БЦЖ-лимфадениты и в 2,3 раза чаще регистрировались случаи генерализованной БЦЖ-инфекции, что соотносится с тем, что отдельные иммунодефицитные состояния чаще развиваются у мальчиков.

Влияние сезонных факторов выражается в повышении частоты регистрации ОПИБ в марте и апреле, когда они развиваются на 22,5% и 17,6% чаще, чем в среднем в году.

Нарушение процедуры иммунизации приводит к повышению риска возникновения местных ОПИБ и не приводит к развитию других клинических форм осложнений.

Контакт с больным туберкулёзом и наличие хронической сопутствующей патологии, равно как и наличие большинства отягощающих факторов, не влияли на клиническую структуру ОПИБ. Установлено, что у детей, получавших иммунизацию от других заболеваний, повышалась частота БЦЖ-лимфаденитов (на 26,6%; $p < 0,001$) и БЦЖ-оститов (на 27,7%; $p = 0,049$). По-видимому, такая иммунизация могла являться разрешающим фактором в развитии данных клинических форм осложнений.

Проведенные нами исследования подтверждают важную роль иммунитета при формировании поствакцинального БЦЖ-ответа и показывают, что несвоевременно выявленные иммунодефициты могут быть одной из причин развития осложнения на противотуберкулезную вакцинацию.

Изучение уровня субпопуляций лимфоцитов показало, что из

24 обследованных нами детей с осложнениями после иммунизации у 8 (33,3%) содержание Т-лимфоцитов CD3⁺ сохранялось в пределах возрастной нормы детей, у 7 (29,2%) оно было снижено, у 9 (37,5%) – повышено. Уровень Т-хелперов CD4⁺ был понижен у 4 (16,7%) детей, повышен у 15 (62,5%) пациентов, в пределах нормы – у 5 (20,8%). Содержание CD8⁺ Т-супрессоров/цитотоксических киллеров было снижено у 21 (87,5%) ребенка, что отражалось на показателе иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺.

Содержание натуральных киллеров CD16⁺ в пределах нормы отмечено у 11(45,8%) детей, у такого же числа детей уровень CD16⁺ был снижен, а у 2 (8,4%) повышен. В 10 случаях снижение уровня натуральных киллеров CD16⁺ сочеталось со снижением уровня CD8⁺ (Т-цитотоксических киллеров).

Содержание В-клеток CD19⁺ у 10 (41,7%) детей было в границах нормы, у 10 (41,7%) детей – понижено и у 4 (16,6%) – повышено. Фагоцитарный индекс лейкоцитов был снижен только у одного ребенка (37%), а у остальных детей этот показатель колебался в пределах нормы – от 60 до 90%.

Определение уровня сывороточных иммуноглобулинов – IgG, IgA, IgM у 24 обследованных детей показало, что у 13(54,2%) детей уровень IgG был снижен, у 2 (8,3%) повышен, у 9 (37,5%) нормальный. У 14 (58,4%) детей уровень IgA был снижен, у 8 (33,3%) детей IgA полностью отсутствовал, у 10 (41,6%) уровень IgA был нормальным. При этом у 4 (16,6%) из 8 детей с отсутствием IgA уровень IgG и IgM определялся в границах возрастной нормы, что дает основание отнести этих детей к группе лиц с врожденным селективным дефицитом IgA.

Нами доказано, что одним из звеньев патологии вакцинного процесса является нарушение иммунной системы, проявляющееся у 58,4% детей селективным дефицитом IgA, у 16,6% – гипер-IgM синдромом, у 45,8% – снижением уровня лимфоцитов CD16⁺ и у 41,7% – снижением уровня лимфоцитов CD19⁺. Риск осложнений обусловлен не только стойким,

генетическим расстройством, но и преходящими нарушениями иммунного ответа за счет внешних факторов.

При изучении иммунного статуса полученные результаты свидетельствуют, что у 91,6% детей с осложнениями на вакцинацию БЦЖ в виде БЦЖ-лимфаденитов и БЦЖ-оститов отмечен дефицит гуморального или клеточного иммунитета.

При появлении осложнений после прививки БЦЖ/БЦЖ-М (БЦЖ-лимфаденитов, БЦЖ-оститов) необходимо проводить определение показателей иммунного статуса (уровня Ig сыворотки крови, популяций лимфоцитов) с целью выявления иммунодефицита. Дети с выявленными иммунодефицитами должны постоянно наблюдаться у специалистов-иммунологов с целью решения вопроса о проведении профилактических прививок и иммунокоррекции. Наличие иммунодефицита является абсолютным противопоказанием к проведению противотуберкулезной вакцинации, однако на 3–4 сутки, когда проводится вакцинация БЦЖ, установить наличие врожденного иммунодефицита очень сложно.

Дифференциальную диагностику между туберкулезом и осложнениями вакцинного процесса проводили методом ПЦР с использованием методики, позволяющей дифференцировать *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. bovis* BCG (набор реагентов "АмплиСенс МТС-diff-FL").

В результате наших исследований удалось обнаружить ДНК микобактерии туберкулеза (МБТ) в 11 случаях из 29 (12,8%; 95%ДИ: 6,6–20,6), при проведении дальнейшего дифференцирования до вида была определена *M. Tuberculosis* удалось подтвердить осложнение вакцинации в 21 случае из 22 (95,5%; 95%ДИ: 83,1–100,0) (ОШ=0,02; 95%ДИ: 0–0,25). При этом значительно чаще исследовался тканевой материал – в 86,4% случаев или содержимое свищевых ходов, гной и синовиальная жидкость.

Одним из достоинств метода ПЦР является возможность его использования при анализе как нативных, так и парафинированных тканей. Полимеразная цепная

реакция (ПЦР) позволяет дифференцировать *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. bovis* BCG. Кроме того, это высокочувствительный, специфичный и быстрый метод – его исполнение не превышает 1–2 дней.

Применение метода ПЦР в реальном времени является наиболее эффективным для обнаружения МБТ и дифференцирования их до вида, с целью подтверждения осложнений вакцинации БЦЖ или локального туберкулеза. В нашем случае в 95,5% применение молекулярно-генетического метода позволило определить этиологический фактор заболевания у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.

Одним из важных диагностических методов, необходимых при верификации ОПИБ является иммунологическое исследование с помощью АТР. Количество обследованных детей с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (Диаскинтеста®) было 290 из 358 (80,7%; 95%ДИ: 76,2–84,6) человек. Только у 1 (0,3%; 95%ДИ: 0,1–1,8) ребенка с БЦЖ-лимфаденитом он был положительным, у 289 (99,7%; 95%ДИ 98,7–100,0) отрицательным. Среди пациентов, которым был проведен аллерген туберкулезный рекомбинантный, с осложнениями в виде холодного абсцесса было 158 (54,5%; 95%ДИ: 48,7–60,2) детей, с БЦЖ-лимфаденитами 118 (40,7%; 95%ДИ: 35,1–46,4), с БЦЖ-оститами 14 (4,8%; 95%ДИ: 2,6–7,6) пациентов.

Реакция на введение аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (Диаскинтест®) практически у 99,7% с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М была отрицательной, в отличие от пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л, размер которой у 80,5% детей был средней интенсивности (10–14 мм) и выраженной (15–16 мм), а у 9,2% детей даже гиперергической ($p < 0,001$).

Наш опыт применения кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (Диаскинтеста®) у детей с различными осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М позволяет рекомендовать его при проведении комплексного обследования детей в условиях общей лечебной сети и специализированных учреждений для дифференциальной

диагностики инфекционной и поствакцинальной аллергии. Отрицательный результат на пробу с АТР (Диаскинтестом®) подтверждает поствакцинальную этиологию специфического процесса.

В случае невозможности верифицировать принадлежность возбудителя к *M.bovis BCG*, диагноз поствакцинального осложнения устанавливают на основании комплексного клинического, рентгенологического и лабораторного обследования. Обязательным при этом является обнаружение специфичных для туберкулеза цитологических, включая выявление КУБ методом бактериоскопии и/или гистологических изменений в тканях, полученных из очага в результате диагностических (биопсия) или лечебных (операция) манипуляций.

Основные принципы лечения детей с осложнениями вакцинного процесса базируются на этиотропном, патогенетическом и хирургическом лечении. Лечение проводили по основным принципам химиотерапии (ХТ) туберкулеза, за исключением включения в схему режима ХТ пиразинамида (МБТ вакцинного штамма БЦЖ не чувствительны к пиразинамиду).

Длительность лечения всех местных осложнений примерно одинаковая, 3-4 месяца. Частота аллергических дерматитов на аппликации составляет 2,3%, частота побочных явлений на химиотерапию составляет как минимум 1,2% случаев. Длительность диспансерного наблюдения детей с инфильтратами составила 10 месяцев (n=4), (25%–75% квартили: 9,5–13,8), холодными абсцессами составила 12,5 мес. (n=20), (25%–75% квартили: 11,5–14,5), язв–14,0 мес. (n=3), (25%–75% квартили: 8,0–17,0).

Длительность лечения детей с БЦЖ-лимфаденитами составила 6 месяцев (n=104), (25%–75% квартили: 4,0–8,0). По сравнению с местными осложнениями $U=3394$ $p=0$. Хирургическое лечение было у 11 из 119 (9,2%; 95%ДИ 4,7–15,1) детей. Побочных эффектов на препараты у детей с БЦЖ-лимфаденитами не отмечалось. Длительность диспансерного наблюдения детей с ОПИБ в виде БЦЖ-лимфаденитов составила 16,0 мес. (n=7) (25%–75% квартили: 9,0–31,0).

Медиана срока лечения БЦЖ-остита составила 8,0 мес (25%–75% квартили: 6–9), $U=578$ $p=0,6$. Все дети с костными процессами были консультированы НИИФП г. Санкт-Петербурга, а 57 из 77 (74,0%) детей оперированы. При этом у 12 (15,6%; 95%ДИ: 8,4–24,5) детей была проведена некрэктомия в условиях общей лечебной сети до установления диагноза БЦЖ-остита, и 9 (11,7%; 95%ДИ: 5,5–19,7) детей получали противотуберкулёзную терапию без проведения некрэктомии. Результаты лечения прослежены в сроки от 6 мес до 6 лет, осложнений и рецидивов не отмечено.

В схеме лечения осложнений были включены препараты первого ряда в возрастных дозировках, рекомендованные для детей раннего возраста из расчета на кг массы ребенка. Изониазид (H) 15 мг/кг, рифампицин (R) 10 мг/кг, амикацин (Am) 10 мг/кг. Всем детям оказывалась квалифицированная фтизиатрическая помощь с проведением основного курса лечения в стационарных условиях.

При наблюдении детей с осложнениями после иммунизации туберкулезной вакциной детским фтизиатрам необходимо использовать разработанные нами схемы: "Контингенты детей и подростков, подлежащие диспансерному наблюдению у детского фтизиатра" и "Обследование детей и подростков, состоящих на диспансерном учете" (приложение №2, 3).

При развитии необычной реакции или осложнения на введение туберкулезной вакцины незамедлительно ставится в известность руководитель медицинского учреждения и направляется экстренное извещение в территориальный центр Госсанэпиднадзора. Необычной реакцией является наличие температуры выше 40° , в месте введения вакцины – отек, гиперемия более 80 мм в диаметре, реакция анафилактического шока.

На все случаи необычных поствакцинальных реакций и осложнений для выяснения причин заболевания составляется "Акт расследования осложнения после иммунизации туберкулезной вакциной" (приложение №1), который отправляют в Республиканский Центр осложнений МЗ РФ после иммунизации

туберкулезной вакциной. Все пациенты с установленным диагнозом ОПИБ находятся под наблюдением фтизиатра по V (А, Б, В) группе диспансерного наблюдения, проходят медицинское обследование согласно данным представленным в приложении №2, 3. В период лечения ребенка по поводу осложнения вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М категорически запрещается проведение любых профилактических прививок. Выявление осложнений иммунизации категорий 2 и 3 является противопоказанием к проведению вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М у других детей, родившихся в данной семье.

Нами разработан алгоритм действий врача общей лечебной сети и фтизиатра по выявлению и диагностике пациентов с ОПИБ.

Алгоритм (последовательность) действий врача при диагностике осложнений на вакцину БЦЖ/ БЦЖ-М

Полученные на основании проведенного исследования данные позволяют дифференцированного подходить к обследованию детей с осложненным течением вакцинного процесса и их можно рекомендовать, как последовательность действий врачей – педиатров поликлиники, врачей фтизиатров на этапе выявления, обследования и диагностики.

Этапы выявления и диагностики

I этап. Выполняется педиатром, который отмечает в медицинской документации ребенка реакцию на введение вакцины в возрасте 1, 3, 6, 12 мес – до заживления местной прививочной реакции. При осмотре обращают внимание на место введения вакцины, состояние региональных (подмышечных, над и подключичных) лимфатических узлов. Изъязвление на месте введения вакцины более 10 мм или увеличение более 10 мм одного из указанных периферических лимфатических узлов, или длительное (более 6 мес), незаживление местной прививочной реакции являются показанием для направления ребенка на консультацию к фтизиатру. Также показано дополнительное обследование у фтизиатра детей в возрасте до 3 лет, привитых внутрикожно туберкулезной

вакциной БЦЖ/БЦЖ-М, при наличии костного очага, расцененного как остеомиелит или опухоль, при хронических синовитах и артритах. Обследование включает проведение иммунодиагностики (проба Манту с 2ТЕ ППД-Л, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – Диаскинтест®), лучевые методы исследования (компьютерная, магнитно-резонансная томография).

II этап. Выполняется фтизиатром в условиях ОЛС, который определяет объем диагностических методов для подтверждения диагноза осложнения на основании имеющихся клинических проявлений, в том числе: лабораторных исследований, общих анализов крови и мочи; иммунодиагностических: проба Манту с 2ТЕ ППД-Л, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®); лучевых методов исследования – обзорная рентгенограмма, компьютерная томография грудной клетки по показаниям.

III этап. Фтизиатр в условиях противотуберкулезного диспансера или специализированного стационара проводят дополнительно компьютерную томографию грудной клетки: при выявлении на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки патологических изменений; при выявлении костно-суставной патологии (компьютерная томография позволяет выявить очаги деструкции – чаще в эпиметафизарных отделах длинных трубчатых костей, наличие секвестров; уплотнение мягких тканей около суставов).

Для верификации диагноза поствакцинального БЦЖ-осложнения используют преимущественно бактериологические методы – выделение культуры возбудителя с доказательством его принадлежности к *M.bovis* BCG с помощью молекулярно-генетических методов идентификации возбудителя (ПЦР). Обязательным критерием верификации БЦЖ-оститов является обнаружение специфичных для туберкулеза гистологических изменений в тканях, полученных из очага в результате диагностических (биопсия) или лечебных (операция) манипуляций.

В случае невозможности верифицировать принадлежность возбудителя к *M.bovis* BCG, диагноз поствакцинального осложнения устанавливают на основании комплексного клинического, рентгенологического и лабораторного исследований пациента.

После постановки диагноза фтизиатр определяет объем мероприятий для лечения ребенка и назначает противотуберкулезную терапию.

Лечение осложнений вакцинации БЦЖ категорий 1 (воспалительные поражения, развившиеся в месте введения вакцины или в соответствующих региональных лимфатических узлах – инфильтраты, абсцессы, свищи, язвы и регионарные лимфадениты, включая парааортальные) и 4 (пост-БЦЖ-синдром – заболевания аллергического характера, возникшие вскоре после иммунизации БЦЖ в результате специфической сенсибилизации – узловатая эритема, кольцевидная гранулема, сыпь, келоид, увеиты) проводит фтизиатр противотуберкулезного диспансера с индивидуализацией в зависимости от вида осложнения и распространенности процесса. Госпитализация в специализированный стационар показана в случае невозможности адекватного лечения в амбулаторных условиях. Лечение осложнений категории 2 (БЦЖ-оститы, мягкотканые абсцессы) проводится в соответствии с общими принципами лечения внелегочного туберкулеза в специализированных хирургических стационарах (клиниках) с продолжением противотуберкулезной терапии под наблюдением фтизиатра диспансера. Лечение осложнений категории 3 (диссеминированная БЦЖ-инфекция с полиорганным поражением при врожденном иммунодефиците) проводят в условиях иммунологических отделений стационаров ОЛС с курацией данных пациентов фтизиатром.

IV этап. Заключительным этапом врачебных действий, осуществляемым врачом противотуберкулезного диспансера после установления диагноза осложнения вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, является информирование о выявленном осложнении медицинских учреждений, занимающихся данными проблемами. Незамедлительно ставят в известность руководителя медицинского учреждения.

На каждый случай осложнения подается экстренное извещение в центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора. В Республиканский центр по осложнениям противотуберкулезной вакцинации Минздрава России при НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова направляется «Карта регистрации больного с осложнениями после иммунизации туберкулезной вакциной».

Все пациенты с установленным диагнозом осложнения иммунизации находились под наблюдением фтизиатра по V (А, Б, В) группе диспансерного наблюдения. Выявление осложнений иммунизации категорий 2 и 3 являлось противопоказанием к проведению вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М у других детей, родившихся в данной семье.

Алгоритм дифференциальной диагностики БЦЖ-осложнений у детей в условиях поликлиники ОЛС и алгоритм дифференциальной диагностики БЦЖ-осложнений у детей в условиях туберкулезного учреждения представлен в схемах №1, 2.

Схема 1. Алгоритм дифференциальной диагностики БЦЖ-осложнений у детей в условиях поликлиники ОЛС

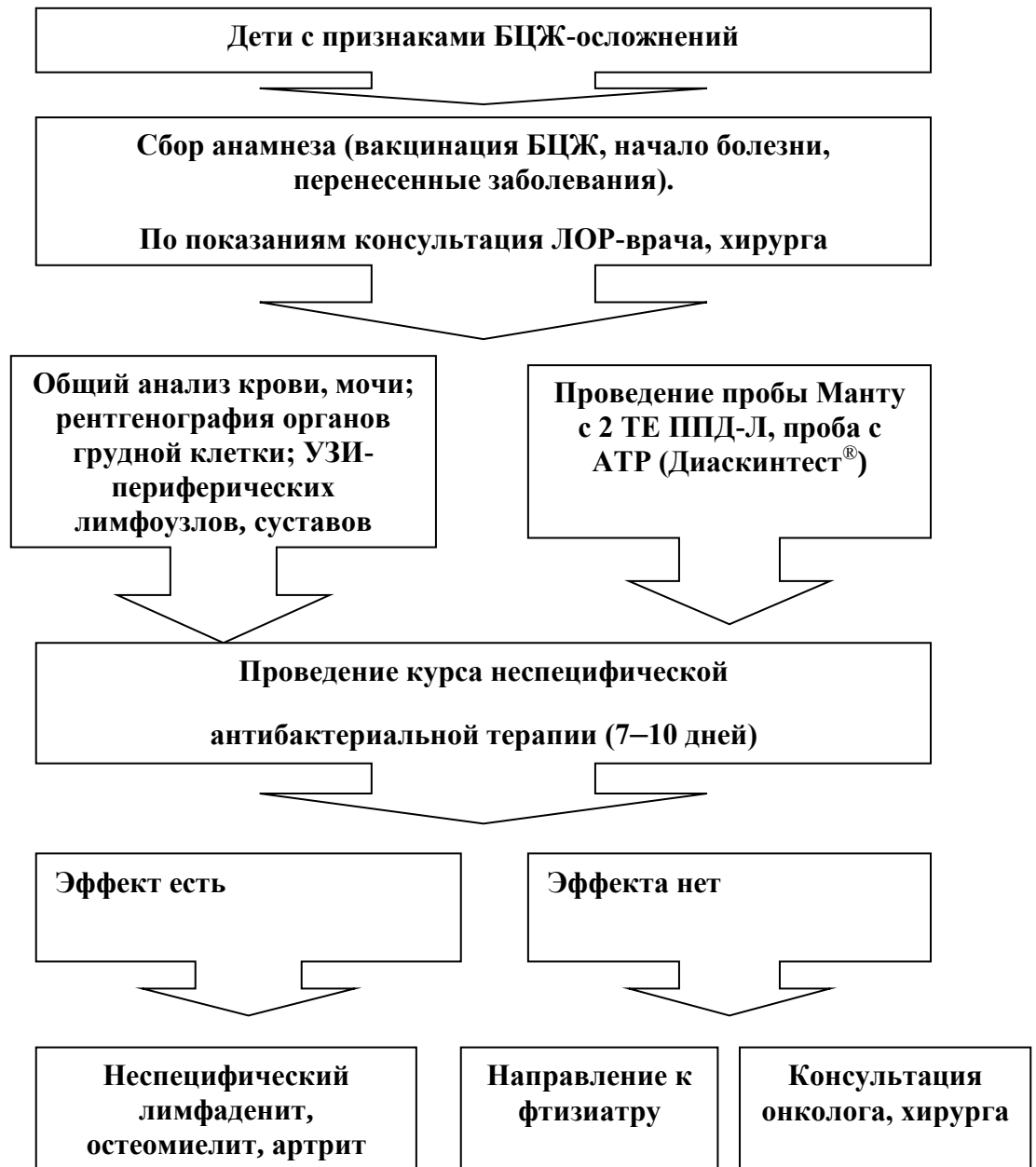


Схема 2. Алгоритм дифференциальной диагностики БЦЖ-осложнений у детей в условиях туберкулезного учреждения



Примечание: * Данные мероприятия могут быть проведены в условиях противотуберкулезного диспансера. КУМ – кислотоустойчивые микобактерии; ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов.

ВЫВОДЫ

1. Протективное действие вакцины БЦЖ/БЦЖ-М проявляется снижением показателя заболеваемости у детей, особенно раннего возраста. Среди детей раннего возраста, заболевших туберкулезом, только 77,9% были вакцинированы, а каждый пятый заболевший – 22,1% не был охвачен иммунизацией. Причем доля невакцинированных среди заболевших детей до года жизни составила 41,2%, а в возрасте 2–3 лет – 11,6% ($p < 0,05$). Шанс заболеть туберкулезом у невакцинированных детей в возрасте до года в 3 раза выше, чем у вакцинированных детей (ОШ= 3,24).

2. Частота осложнений иммунизации БЦЖ не зависит от показателя заболеваемости туберкулезом. В целом по Российской Федерации частота осложнений составила 11,2 на 100 тыс. вакцинированных. Местных осложнений (инфильтрат, холодный абсцесс, язва) зарегистрировано 8,6 на 100 тыс. вакцинированных, БЦЖ-лимфаденитов – 15,5 на 100 тыс. вакцинированных, БЦЖ-оститов – 3,5 на 100 тыс. вакцинированных.

3. В Московском мегаполисе частота осложнений иммунизации БЦЖ-М составила 17,5 на 100 тыс. вакцинированных детей. Тяжелые осложнения – БЦЖ-оститы – встречались с частотой 4,0, а БЦЖ-лимфадениты и местные осложнения (инфильтрат, холодный абсцесс, язва) с частотой – 5,0 и 10,0 на 100 тыс. соответственно, что согласуется с данными по Российской Федерации.

4. Сроки развития местных осложнений от момента вакцинации составляют от 1,6 до 3,1 мес, БЦЖ-лимфаденитов – от 5 до 6,8 мес, БЦЖ-оститов – 18,5 мес. БЦЖ-лимфадениты выявляли преимущественно у детей первых 6 мес жизни (25%–75% квантили: 4–10), местные осложнения (инфильтрат, холодный абсцесс, язва) развивались у детей первых 10 мес жизни (6,5–16,5), а БЦЖ-оститы чаще были у детей старше одного года жизни – 18,5 мес (14–25).

5. Относительный риск развития местных осложнений (инфильтрат, холодный абсцесс, язва) при иммунизации детей в амбулаторных условиях в сравнении с вакцинированными в родильном доме составил $RR=8,9$ (68,1%; 95%ДИ: 60,6–76,1), что позволяет отнести их к группе риска.

6. Применение вакцины БЦЖ-М оказывает влияние на клиническую структуру осложнений с уменьшением доли БЦЖ-лимфаденитов на 14,0% для иммунизированных в родильном доме и на 46,7% для иммунизированных в амбулаторных условиях.

7. У детей с осложнениями после иммунизации БЦЖ в 73,9% случаях имелась сопутствующая патология, наибольшая доля детей с наличием сопутствующей патологии была при развитии местных осложнений (инфильтрат, холодный абсцесс, язва) – 54,6%, при лимфаденитах – 38,9%, при БЦЖ-оститах – 6,4% ($p < 0,05$).

8. Одним из предрасполагающих факторов к возникновению БЦЖ-лимфаденита, БЦЖ-остита является незрелость клеточного звена иммунитета к моменту вакцинации. Результаты изучения иммунного статуса свидетельствуют, что у 91,6% детей с осложнениями вакцинации в виде БЦЖ-лимфаденитов и БЦЖ-оститов имел место дефицит гуморального или клеточного иммунитета, проявляющийся у 58,4% детей селективным дефицитом IgA, у 16,6% – гипер-IgM синдромом, у 45,8% снижением уровня лимфоцитов CD16⁺, у 41,7% – снижением содержания лимфоцитов CD19⁺.

9. Чувствительность к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л не зависит от вида осложнений и у 98,6% реакция детей была положительной. Реакция на введение аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (Диаскинтест®) у 99,7% детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М была отрицательной, в отличие от пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л ($p < 0,001$), поэтому проба с препаратом АТР (Диаскинтест®) является высокоинформативным диагностическим тестом.

10. Метод ПЦР в реальном времени является наиболее эффективным для обнаружения ДНК МБТ и дифференцирования их до вида с целью подтверждения осложнений вакцинации БЦЖ или локального туберкулеза. В 95,5% случаев применение молекулярно-генетического метода позволило определить этиологический фактор заболевания у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.

11. Осложнения после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М следует рассматривать как локальный специфический процесс. При оказании медицинской помощи детям с осложнениями необходимо действовать по единому алгоритму, с соблюдением этапности диагностики, лечения и наблюдением за пациентами в условиях противотуберкулезного учреждения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применение кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (Диаскинтест®) у детей с различными осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М позволяет использовать его при проведении комплексного обследования детей в условиях общей лечебной сети и специализированных учреждений для дифференциальной диагностики инфекционной и поствакцинальной аллергии. Это повышает эффективность диагностики осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М у детей раннего возраста.

2. Использование разработанного алгоритма действий врача при дифференциальной диагностике туберкулеза и БЦЖ-осложнений с включением современных более информативных методов диагностики (Диаскинтеста® и ПЦР в режиме «реального времени») будет способствовать своевременной верификации диагноза, проведению своевременной и адекватной терапии.

3. Осложнения вакцинации категорий 2 и 3 являются противопоказанием к проведению вакцинации БЦЖ у других детей, родившихся в данной семье.

4. Дети с выявленными иммунодефицитами должны постоянно наблюдаться у специалистов-иммунологов с целью решения вопроса о проведении профилактических прививок и иммунокоррекции.

5. Для повышения охвата вакцинацией до 95% детей, не получивших ее в родильном доме, на этапе выхаживания необходимо строго следить и мониторировать медицинские противопоказания и другие причины отказа от вакцинации.

6. Детей с осложнениями иммунизации необходимо наблюдать и лечить у фтизиопедиатра в условиях противотуберкулезного стационара, диспансера.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТР – аллерген туберкулезный рекомбинантный

ВГЛУ – внутригрудные лимфатические узлы

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

BCG – Bacillus Calmette Guerin (бацилла Кальметта — Герена)

ГДУ – группа диспансерного учета

ГКДЦ – городской консультационно-диагностический центр

КТ – компьютерная томография

ДСТ – «ДИАСКИНТЕСТ®»

ДКДО – детское консультативно-диагностическое отделение

INF- γ – гамма-интерферон

МБТ – Mycobacterium tuberculosis

ОПИБ – осложнения противотуберкулезной иммунизации вакциной БЦЖ

ОЛС – общая лечебная сеть

ОЧО – ожидаемая частота осложнений

ПТД – противотуберкулезный диспансер

ПИД – первичный иммунодефицит

ПТП – противотуберкулезные препараты

ПЦР – полимеразная цепная реакция

ТЕ – туберкулиновая единица

ТКИН – тяжелая комбинированная иммунная недостаточность

ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов

УЗИ – ультразвуковая диагностика

ФИ – фагоцитарный индекс

CGD – хроническая гранулематозная болезнь

CD3 – Т-лимфоциты

CD4 – Т-хелперы

CD8 – цитотоксические Т-лимфоциты (супрессоры)

CD16, 19 – натуральные киллеры

Ig – иммуноглобулин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авербах, М.М. Иммунобиологические основы противотуберкулезной вакцинации / М.М. Авербах, В.И. Литвинов. - М., Медицина, 1970. – 224 с.
2. Аксёнова, В.А. ВИЧ и туберкулёзная инфекция у детей / В.А. Аксёнова, Н.И. Клевно, Т.А. Севостьянова // Туберкулёз в России. Год 2007: сб. материалов 8-го Рос. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 253 - 253.
3. Аксёнова, В.А. Прогноз эпидемической ситуации по туберкулезу у детей в Российской Федерации. Вакцинация БЦЖ: что будет завтра / В. А. Аксёнова // Вакцина БЦЖ: 85 лет спустя: материалы науч.-практ. симпозиума. – СПб, 2010. - С. 11-16.
4. Аксёнова, В.А. Современные подходы к проблеме применения противотуберкулезных вакцин БЦЖ и БЦЖ-М / В.А. Аксёнова, Д.Т. Леви, Н.Р. Закирова // Сборник научных трудов, посвященный 80-летию института. 1918-1998. / НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова. – М., 1998. – С. 36 - 40.
5. Аксёнова, В.А. Современные подходы к противотуберкулезной вакцинации / В.А. Аксёнова // Дет. инфекции. – 2004. - № 4. – С. 4 - 6.
6. Аксёнова, В.А. Специфическая профилактика туберкулеза у детей и подростков и методы ее усовершенствования: дис. ... д-ра мед. наук / Валентина Александровна Аксёнова. - М., 1993. – 272 с.
7. Аксёнова, В.А. Туберкулёз у детей и подростков / В.А. Аксёнова, Д.Т. Леви // Биопрепараты. Профилактика. Диагностика. Лечение.–2012.– № 1.– С. 22 – 27.
8. Аксёнова, В.А. Туберкулёз у детей и подростков / А.В. Аксёнова, Д.Т. Леви, Н.И. Клевно; под ред. В.А. Аксеновой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 272 с.
9. Аксёнова, В.А. Туберкулезные вакцины / В.А. Аксёнова, Д.Т. Леви // Вакцины и вакцинация: нац. рук. / под ред. В.В. Зверева. - М., 2011. - Гл. 18. - С. 371–412.
10. Баранов, А.А. Научное обоснование вакцинации детей с отклонениями в

- состоянии здоровья // А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, В.К. Таточенко // Педиатр. фармакология. – 2010. - Т. 7, № 2. – С. 6 – 24.
11. Богуш, Л.К. Хирургическое лечение осложнений при вакцинации БЦЖ внутрикожным методом / Л.К. Богуш, М.М. Шмелёв, Н.Д. Кушникова // Пробл. туберкулеза. – 1973. – № 4. – С. 40 – 45.
 12. Брико, Н.И. Оценка качества и эффективности иммунопрофилактики / Н.И. Брико // Лечащий врач. – 2012. - № 10. – С. 46 - 49.
 13. БЦЖ-иммунитет у новорожденных и факторы, влияющие на него / Т.М. Александрова, В.И. Кузнецова, Т.Н. Новикова [и др.] // Съезд врачей-фтизиатров, 2-й(12-й). - Саратов, 1994. – С. 139 - 139.
 14. БЦЖ-оститы у детей / К.Н. Коваленко, А.Ю. Мушкин, В.В. Ватутина [и др.] // Пробл. туберкулёза и болезней лёгких. - 2004. - № 1. - С. 21- 24.
 15. БЦЖ-оститы у детей: эпидемиологические показатели некоторых регионов Российской Федерации / В.А. Аксёнова, А.Ю. Мушкин, К.Н. Коваленко // Пробл. туберкулёза. – 2007. – № 1. – С. 9 – 12.
 16. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: практ. рук. для врачей / под ред. М.П. Костинова. - 3-е изд., испр. и дополн. - М., Медицина для всех, 2002. - 160 с.
 17. Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья / под ред. Б.Ф. Семенова, А.А. Баранова. - М., 2001. – С. 188 - 195.
 18. Вакцинопрофилактика туберкулёза у детей, рождённых от ВИЧ-инфицированных матерей / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, В.Т. Киклевич [и др.] // Инфекц. болезни. – 2009. – Т. 7. – Прил. № 1. – С. 239 – 239. – (Материалы 1-го Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням, М., 30 марта – 1 апр. 2009 г.).
 19. Вакцины и вакцинация: нац. рук. / под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. - 880 с.
 20. Васильева, Е.Б. Клиническая и эпидемиологическая характеристика туберкулеза у детей раннего возраста / Е.Б. Васильева, А.В. Мосина // Пробл. туберкулёза. – 2008. - № 11. - С. 24 - 27.

21. Ватутина, В.В. Новые аспекты проблемы БЦЖ-оститов / В.В. Ватутина, К.Н. Коваленко, А.Ю. Мушкин // Туберкулёз у детей и подростков: тез. докл. 3-й Рос. науч.-практ. конф. фтизиопедиатров. - М., 1997. - С. 21 - 22.
22. Возможные причины БЦЖ-оститов у детей первого года жизни / В.И. Пугач, М.Н. Столович, Н.Г. Сазонова, С.А. Зворыгин // Съезд врачей-фтизиатров, 11-й. – СПб., 1992. – С. 140–141.
23. Волчкова, И.Л. Роль особенностей пре- и постнатального развития ребенка в определении величины риска поствакцинальных осложнений при противотуберкулезных прививках / И.Л. Волчкова, Л.С. Иванова, Л.П. Капкова // Съезд врачей-фтизиатров, 11-й. - СПб., 1992. - С. 123–124.
24. Вундцеттель, Н.Н. Осложнения противотуберкулёзной вакцинации / Н.Н. Вундцеттель, В.А. Аксёнова // Вакцинопрофилактика, иммунотерапия, иммунорекоррекция: материалы Всерос. науч.-практ. конф. - М., 2004. – С. 5 - 5.
25. Вундцеттель, Н.Н. Поствакцинальные осложнения при массовой вакцинации против полиомиелита, туберкулёза, коклюша, дифтерии и столбняка: дис. ... канд. мед. наук / Наталья Николаевна Вундцеттель. – М, 2006. – 138 с.
26. Галкина, Е.В. Особенности течения микобактериальной инфекции у детей и подростков с иммунодефицитными состояниями: дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Галкина. - М., 2006. – 125 с.
27. Генерализация БЦЖ у ребенка с тяжелой врожденной иммунологической недостаточностью / Ю.П. Чугаев, В.В. Фомин, С.А. Царькова // Пробл. туберкулеза. – 1985. – № 7. – С. 72–73.
28. Генерализованные микобактериальные процессы с поражением скелета при первичных иммунодефицитах / Е.Ю. Малярова, Е.В. Галкина, А.Ю. Мушкин [и др.] // Сб. материалов науч.- практ. конф. РАМН и ЦНИИТ. — М., 2009. — С. 191–195.
29. Глобальная стратегия и цели в области профилактики, лечения и борьбы с туберкулезом на период после 2015 г.: докл. Секретариата Исполнительного

- комитета ВОЗ. Сто тридцать четвертая сессия EB134/12 / ВОЗ. - 29.11.2013. – 35 с.
30. Гомес Пагола, Лина. Первичные иммунодефицитные состояния с преимущественной недостаточностью клеточного иммунитета: дис. ... д-ра. мед. наук / Гомес Пагола Лина. - М., 1992. – 307 с.
 31. Дефекты клеточного и гуморального иммунитета у детей с вакциноассоциированным паралитическим полиомиелитом / Л.И. Краснопрошина, О.Е. Иванова, Т.П. Еремеева, С.А. Сходова // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. - № 7. - С. 47 - 54.
 32. Диагностика поствакцинальных осложнений после введения вакцины БЦЖ: метод. рекомендации № 99/219 / сост.: В.А. Аксёнова, Н.Р. Закирова, Н.В. Николаева [и др.]. – М., 2000. - 11 с.
 33. Елизаров, Б.М. Течение туберкулёза у детей, не вакцинированных и вакцинированных БЦЖ / Б.М. Елизаров, М.И. Владимирова // Пробл. туберкулёза. – 1983. - № 12. – С. 10–13.
 34. Еремеев, В.В. Иммуногенные и протективные свойства компонентов микобактерий для включения в состав противотуберкулезных вакцин нового поколения: дис. ... д-ра мед. наук / Владимир Витальевич Еремеев. – М., 2005. – 105 с.
 35. Ефимова, А.А. Реакция новорожденных детей на вакцинацию БЦЖ уменьшенной дозой препарата / А.А. Ефимова, О.А. Лицева // Всесоюзный съезд детских врачей, 2-й: материалы - М., 1982. - С. 141 - 141.
 36. Железникова, Г.Ф. Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию / Г.Ф. Железникова // Журн. инфектологии. – 2011. № 3 (1). – С. 6 –13.
 37. Закирова, Н.Р. Осложнения после вакцинации и ревакцинации БЦЖ у детей на территории России: дис. ... канд. мед. наук / Наиля Рашидовна Закирова. - М., 1998. – 162 с.
 38. Иммунизация ВИЧ-серопозитивных детей (ретроспективное исследование)

- / Н.Ф. Снегова, Д.В. Пахомов, Т.Н. Никитина [и др.] // Дет. инфекции. – 2004. - № 2. – С. 30–34.
39. Казьмина, Е.А. Особенности эпидемиологии, диагностики и хирургического лечения БЦЖ-оститов у детей: дис. ... канд. мед. наук / Елена Алексеевна Казьмина. – СПб, 2007. – 142 с.
40. Клинико-иммунологические проявления поствакцинальных лимфаденитов / Л.А. Митинская, А.М. Мороз, А.В. Козлова [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 1987. - № 5. - С. 50–53.
41. Козлова, А.В. Совершенствование противотуберкулезной вакцинации БЦЖ новорожденных и клинико-иммунологическая характеристика постпрививочных осложнений: автореферат дис. ... канд. мед. наук / Анна Васильевна Козлова. - М., 1984. – 24 с.
42. Коломиец, В.М. Об осложнениях после вакцинации БЦЖ-М / В.М. Коломиец, Л.В. Кобылянская // Врач. дело. - 1990, № 6. - С. 45–46.
43. Комплекс методов для оценки отвечаемости на IFN γ и его продукции у пациентов с микобактериальными инфекциями / Л.В. Пичугина, А.Н. Ильинская, Е.В. Галкина, И.В. Пинегин // Иммунология. – 2003. – Т. 8. - № 2-3. – С. 127–134.
44. Комплексный подход к профилактике поствакцинальных осложнений / А.А. Ясинский, Е.А. Котова, Е.Г. Поливанова, И.В. Михеева // Вакцинопрофилактика, иммунотерапия, иммунокоррекция: тез. Всерос. науч.- практ. конф. – М., 2004. – С. 102–102.
45. Кондратенко, И.В. Молекулярные механизмы и основные клинические проявления тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (лекция) / И.В. Коваленко // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. – 2004. - № 2. – С. 60–63.
46. Кондратенко, И.В. Первичные иммунодефициты / И.В. Кондратенко, А.А. Бологов. - М.: Медпрактика-М, 2005. – 131 с.
47. Корецкая, Н.М. Современные взгляды на вакцинацию БЦЖ / Н.М. Корецкая // Сибир. мед. обозрение. - 2011. - № 1. – С. 3–8.

48. Леви, Д.Т. Вакцинопрофилактика и аллергодиагностика туберкулеза / Д.Т. Леви, Ю.И. Обухов, М.В. Альварес Фигероа // [Эпидемиология и вакцинопрофилактика](#). - 2014. - [№ 2 \(75\)](#). - С. 79–88.
49. Леви, Д.Т. Вакцины БЦЖ и препараты для диагностики туберкулеза / Д.Т. Леви, Н.В. Александрова // Актуал. пробл. создания и применения иммунобиологических препаратов для диагностики и профилактики инфекционных болезней. - Пермь, 1993. Т. 1- С. 157–180.
50. Леви, Д.Т. Вакцинопрофилактика туберкулеза / Д.Т. Леви, Н.В. Александрова // Биопрепараты. - 2015. - [№ 2 \(54\)](#). - С. 4–8.
51. Лечение множественных костных поражений у ребенка с генерализованной BCG-инфекцией / Е.Ю. Малярова, А.Ю. Мушкин, К.Н. Коваленко, И.В. Кондратенко // Пробл. туберкулеза. — 2005. - № 11. –С. 34–36.
52. Лещинская, Е.Н. Экспериментальное изучение различных образцов сухой вакцины БЦЖ / Е.Н. Лещинская, Л.А. Нестеренко, О.П. Архипова // Пробл. туб. – 1967. - № 11. - С. 78–83.
53. Литвинов, В.И. Иммуноморфология вакцинного процесса, вызванного БЦЖ: дис ... канд. мед. наук / В.И. Литвинов. - М., 1968. – 19 с.
54. Лукшт, Н.В. Стандартизация параметров вакцины БЦЖ в тестах in vivo и in vitro: дис. ... канд. мед. наук / Наталья Владимировна Лукшт. - М., 1980. – 19 с.
55. Малярова, Е. Ю. Генерализованные микобактериальные процессы с поражением скелета при первичных иммунодефицитах / Галкина Е. В., Мушкин А. Ю. // Сб. материалов науч.- практ. конф. РАМН и ЦНИИТ. – М., 2009. – С. 191–195.
56. Медуницын, Н.В. Вакцинология / Н.В. Медуницын. - 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Триада-Х, 2004. – 448 с.
57. Метод иммунизации против туберкулеза вакциной БЦЖ-М - препаратом с уменьшенной антигенной нагрузкой / Т.Б. Яблокова, Н.Н. Писаренко, Д.Т. Леви [и др.] // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. –

1987. - № 1. – С. 41–44.
58. Митинская, Л.А. Вакцинация БЦЖ и укороченные курсы лечения поствакцинальных осложнений с применением аппликаций раствора рифампицина с димексидом / Л.А. Митинская, Н.В. Юхименко, В.Ф. Камаева // Педиатрия. – 1996. - № 6. - С. 94–97.
 59. Митинская, Л.А. Вакцинация БЦЖ (настоящее и будущее) / Л.А. Митинская // Пробл. туберкулеза. – 1995. - № 3. – С. 54–58.
 60. Митинская, Л.А. 80 лет применения вакцины БЦЖ / Л.А. Митинская // Пробл. туберкулёза. – 2001. – № 1. – С. 51–53.
 61. Митинская, Л.А. Реакция организма ребенка с отягощенным постнатальным периодом на вакцинацию вакциной БЦЖ-М / Л.А. Митинская, Н.Д. Демешко // Туберкулез: респ. межвед. сб. - Киев, Здоровья, - 1990. – Вып. 22. - С. 33 - 35.
 62. Митинская, Л.А. Туберкулез у детей / Л.А. Митинская. – М.: Кудесники, 2004. – 196 с.
 63. Митинская, Л.А. Эффективность вакцинации новорожденных вакциной БЦЖ и БЦЖ-М / Л.А. Митинская, А.А. Ефимова, О.А. Лицева // Пробл. туберкулёза. – 1990. – № 12. – С. 3–5.
 64. Михеева, И.В. Упущенные возможности и резервы вакцинации / И.В. Михеева // Мед. кафедра. – 2003. - № 4(8). – С. 33–35.
 65. Мишкинис, К.К. Противотуберкулезная вакцинация новорожденных дифференцированными дозами вакцины БЦЖ: автореферат дис. ... канд. мед. наук / К.К. Мишкинис. - Вильнюс, 1986. – 23 с.
 66. Модель, Л.М., Биология туберкулезных микобактерий и иммунология туберкулеза / Л.М. Модель. - М.: Медгиз, 1958. – 314 с.
 67. Молекулярно-генетические особенности вакцинного субштамма M. bovis BCG-1 (Россия) / Р.И. Луданный, М.В. Альварес Фигероа, Д.Т. Леви [и др.] // [Молекулярная диагностика - 2014](#): сб. тр. 8-й Всерос. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – М., 2014. - С. 295 - 296.

68. Мониторинг осложнений вакцинации БЦЖ / В.А. Аксенова, Е.В. Фомина, Д.Т. Леви [и др.] // Туберкулез в России. Год 2007: материалы 8-го Рос. съезда фтизиатров. – М., 2007. – С. 273 - 273.
69. Мушкин, А.Ю. Диагностика и учёт костных осложнений противотуберкулёзной вакцинации (усовершенствованная медицинская технология) / А.Ю. Мушкин, К.Н. Коваленко, В.А. Аксёнова. – СПб., 2006. – 8с.
70. Нахимсон, Л.И. Влияние высушивания в вакууме на выживаемость бацилл БЦЖ / Л.И. Нахимсон, Ф.М. Неймарк // Противотуберкулезная вакцинация. - М., 1948. - С. 120 - 129.
71. Николаева, Н.В. Осложнения после прививок БЦЖ у детей и подростков / Н.В. Николаева, В.А. Аксёнова // Педиатрия. – 1995. - № 1. – С. 17 - 19.
72. Николаева, О.Д. Эффективность иммунизации и поствакцинальные осложнения у новорожденных, привитых вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М: Автореферат дис. ... канд. мед. наук / Ольга Дмитриевна Николаева. - Киев, 1988. – 19 с.
73. Новый кожный тест для диагностики туберкулеза на основе рекомбинантного белка ESAT-CFP / В.И. Киселев, П.М. Барановский, С.А. Пупышев [и др.] // Молекулярная медицина. – 2008. – № 4. – С. 28–34.
74. О взаимодействии органов и учреждений здравоохранения и госсанэпидслужбы по вопросам вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний / А.А. Ясинский, Е.А. Котова, В.Н. Садовникова [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2004. - № 5(18). – С. 6 - 8.
75. О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации»: приказ Минздравсоцразвития России № 855 от 29.10.2009 г. – М., 2009. – 9 с.
76. О порядке выплаты государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций гражданам при возникновении у них

- поствакцинальных осложнений: постановление Правительства РФ №1013 от 27.12.2000 г. [Электронный ресурс]. – Доступ: <http://base.garant.ru/182799/>
77. Онищенко, Г.Г. Некоторые проблемы реализации государственной политики в области иммунопрофилактики / Г.Г. Онищенко // Мед. кафедра. – 2003. - № 4(8). – С. 26 - 28.
 78. Осложнения вакцинации БЦЖ / Д.Т. Леви, Н.В. Александрова, М.Л. Рухамина, И.В. Подлипаева // Вакцинология 2010. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней: тез. Всерос. науч.-практ. конф. - М., 2010. – С. 67 - 68.
 79. Осложнение первичной БЦЖ-вакцинации в современных условиях / Е.Л. Лямина, Н.А. Рогожина, В.Н. Грызунова, А.Ю. Рогожкин // Здоровье и образование в XXI в. – 2008. - № 11. – С. 460 – 460.
 80. Осложнения после вакцинации против туберкулеза у детей / Ю.А. Хохлов, И.И. Снегирева, К.Э. Затолочина, Н.А. Озерецковский // Биопрепараты. - 2012. - № 1. – С. 17 - 21.
 81. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией / под ред. М.П. Костинова. - М.: Медицина для всех, 2002. - 319 с.
 82. Особенности клинической картины поствакцинальных туберкулезных лимфаденитов / А.А. Шурыгин, С.Л. Степанов, Л.В. Бурухина, А.М. Вайс // Материалы научной практической конференции Западно-Уральского региона. - Пермь, 2000. - С. 81 - 82.
 83. Отдельные аспекты вакцинопрофилактики туберкулеза у детей из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции и их влияние на течение туберкулеза / Л.Ф. Шамуратова, Ю.Ф. Влацкая, О.Ю. Сенчихина, М.В. Синицын // Туберкулез и социально значимые заболевания. - 2014. - № 5. - С. 50 - 57.
 84. Перельман, М.И. Туберкулёз: взгляд на проблему в России / М.И. Перельман // Новые рубежи развития Российских реформ. – М., 2002. – С. 268 - 278.

85. Перечень поствакцинальных осложнений, вызванных профилактическими прививками, включенными в Национальный календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям, дающих право гражданам на получение государственных единовременных пособий: постановление Правительства РФ №885 от 02.08.1999 г. [Электронный ресурс]. – Доступ: <http://base.garant.ru/12116455/>.
86. Петрова, И.А. Права, обязанности и социальная защита граждан в области вакцинопрофилактики // Мед. право и этика. – 2003. - № 1. – С. 59 - 73.
87. Поддубная, Л.В. Вакцинация БЦЖ и ее эффективность у детей / Л.В. Поддубная // Пробл. туберкулеза и болезней легких. - 2006. - № 1. – С. 13 - 16.
88. Позднякова, А.С. Туберкулез у детей и подростков: особенности заболевания, новые технологии диагностики и специфической профилактики: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Анастасия Семёновна Позднякова. - М., 2011. – 25 с.
89. Поиск путей повышения эффективности противотуберкулезной ревакцинации детей с иммунологической недостаточностью / Е.Ф. Чернушенко, Л.П. Кадан, И.Ф. Круглова, Е.А. Подгайная // Пробл. туберкулеза. – 1996. - № 1. – С. 29 – 32.
90. Поствакцинальные осложнения / Н.Н. Вундцеттель, В.К. Таточенко, А.М. Федоров, С.Г. Алексина // Дет. инфекции. – 2004. - № 2(7). – С. 17 - 20.
91. Поствакцинальные осложнения (клиника, диагностика, лечение, профилактика): пособие для практ. врача / Е.А. Лакоткина, С.М. Харит, Т.В. Черняева, Н.К. Брусов. – М., 2004. – 80 с.
92. Применение проточной цитометрии для оценки функциональной активности иммунной системы человека: пособие для врачей клин. лаб. диагностики / А.А. Ярилин, С.В. Климова, А.В. Симонова [и др.]. – М., 2009. – 53 с.
93. Приказ Минздрава России от 21.03.2014 N 125н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря

- профилактических прививок по эпидемическим показаниям" (Зарегистрировано в Минюсте России 25.04.2014 N 32115). – М. 2014. – 9 л.
94. Приказ Минздрава РФ от 21.03.2003 N 109 (ред. от 29.10.2009) "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации". – М., 2003. - 167 л.
95. Приказ Минздравсоцразвития РФ от 11.01.2007 N 14 "О внесении изменений в Приказ Минздрава России от 27 июня 2001 г. N 229 "О Национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям". – М., 2007. – 9 л.
96. Причины развития, выявление и особенности клинического течения туберкулеза у детей и подростков, иммунизированных вакциной БЦЖ / Л.А. Митинская, В.Ф. Елуфимова, Н.В. Юхименко, В.Ф. Камаева // Сб. трудов научно-практической конференции фтизиатров г. Москвы. – М., 2001. – С. 76 - 77.
97. Проблемы дифференциальной диагностики осложнений вакцинации БЦЖ / Н.И. Фомичёва, Т.А. Хижняк, М.В. Дышко [и др.] // Пробл/ туберкулёза и болезней лёгких. - 2004. - № 5. - С. 14 - 16.
98. Противотуберкулёзная вакцинация в современных условиях: значение и проблемы / В.А. Аксёнова, Д.Т. Леви, Е.В. Фони́на [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2008 – № 2 (39). - С. 40 - 47.
99. Противотуберкулезная работа в городе Москве: аналит. обзор статист. показателей по туберкулезу. 2013г. / под ред. Е.М. Богородской и В.И. Литвинова. - М., 2014. - 150 с.
100. Профилактика осложнений вакцинации БЦЖ у новорожденных / Л.А. Митинская, Л.И. Котова, А.В. Козлова [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 1986. - № 3. - С. 8 - 11.

101. Пучков, К.Г. Отводы от вакцинации БЦЖ и их влияние на течение туберкулеза у детей раннего возраста: дис. ... канд. мед. наук / Константин Геннадьевич Пучков. – М., 1990. – 180 с.
102. Раннее выявление и лечение поствакцинальных осложнений при вакцинации и ревакцинации БЦЖ: пособие для врачей / сост.: В.А. Аксёнова, Н.В. Николаева, Н.Р. Закирова [и др.] / НИИ фтизиопульмонологии ММА им. И.М. Сеченова – М., 1999. – 22 с.
103. Результаты применения разных доз вакцины БЦЖ у новорожденных / С.А. Кшановский, В.А. Рушак, О.Д. Николаева [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 1986. - № 6. - С. 3 - 6.
104. Роль медицинских и социальных факторов в развитии костных осложнений при противотуберкулезной вакцинации / Н.Г. Камаева, Ю.П. Чугаев, Л.М. Гринберг [и др.] // Сибир. мед. обозрение. – 2011. - № 6. – С. 62–64.
105. Санакоева, Л.П. Клинико-иммунологическая оценка БЦЖ-вакцинного процесса и формирования противотуберкулезного иммунитета (клинико-экспериментальное исследование): автореф. дис. ... д - ра мед. наук / Л.П. Санакоева. – Пермь, 2007. – 42 с.
106. Совершенствование диагностики и санитарно-эпидемиологического надзора за туберкулезом с помощью молекулярно-генетических методов / М.В. Альварес Фигероа, Р.И. Луданный, Е.А. Долгова [и др.] // Перспективы сотрудничества государств членов Шанхайской организации сотрудничества в противодействии угрозе инфекционных болезней: материалы междунар. науч.-практ. конф. / под ред. А.Ю. Поповой. – Сочи, 2015. - С. 102 - 105.
107. Состояние иммунной системы у беременных и новорожденных высокого риска по внутриутробному инфицированию / И.С. Сидорова, В.А. Алешкин, С.С. Афанасьев [и др.] // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1999. - № 6. – С. 10 - 16.

108. Сравнительная оценка эффективности вакцинации новорожденных вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М / Л.А. Митинская, Н.Д. Демешко, А.А. Ефимова [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 1990. - № 12. - С. 3 - 5.
109. Сравнительное испытание коммерческих серий советской и французской вакцин БЦЖ / Д.Т. Леви, Н.В. Александрова, Т.Е. Елизарова [и др.] // Съезд врачей-фтизиатров, 11-й. - СПб., 1992. - С. 134 - 135.
110. Супонева, Н.А. Болевой синдром у детей: возрастные особенности оценки, подходы к лечению /Н.А. Супонева // Практика педиатра, сентябрь 2012.- С. 40-42.
111. Таточенко, В.К. Диагностика и лечение поствакцинальных осложнений / В.К. Таточенко, Н.А. Озерцовский, А.М. Федоров // Иммунопрофилактика. - М., 2014. - С. 163 - 188.
112. Таточенко, В.К. Профилактика и мониторинг поствакцинальных осложнений: пособ. для врачей / В.К. Таточенко, А.М. Федоров, Н.А. Озерецковский. – М., 2004. – 127 с.
113. Тогунова, А.И. Значение внутрикожной вакцинации БЦЖ в профилактике туберкулеза / А.И. Тогунова // Соврем. пробл. туберкулеза. – М.: Медгиз, 1962. - С. 16 - 23.
114. Тогунова, А.И. Полвека со времени создания и практического применения живой вакцины БЦЖ / А.И. Тогунова // Пробл. туберкулеза. – 1971. - № 4. – С. 1- 6.
115. Требование к сухой вакцине БЦЖ // Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов: сер. техн. докл. 745 / Всемир. орг. здравоохранения. – Женева, 1988. – Докл. № 36. – С. 26 – 26.
116. Требование к сухой вакцине БЦЖ (поправка 1987 г.) // Комитет экспертов ВОЗ по стандартизации биологических препаратов: сер. техн. докл. 771 / Всемир. орг. здравоохранения. – Женева, 1991. – Докл. № 38. – С. 33 – 34.

117. Туберкулёз у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания / В.А. Аксёнова, Л.А. Барышникова, Т.А. Севостьянова, Н.И. Клевно // Туберкулез и болезни легких. – 2014. - № 3 – С. 40 - 46.
118. Учайкин, В.Ф Основы вакцинопрофилактики и иммунореабилитации / В.Ф. Учайкин, О.В. Шамшева, А.А. Корсунский. – М., 2003. – 51 с.
119. Учайкин, В.Ф. Руководство по клинической вакцинологии / В.Ф. Учайкин, О.В. Шамшева. - М: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 592 с.
120. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулёза у детей / авт.: В.А. Аксёнова, Л.А. Барышникова, И.Ф. Довгалюк [и др.]. – М., 2016. – 35 с.
121. Фони́на, Е.В. Осложнения вакцинации БЦЖ: актуальные проблемы / Е.В. Фони́на, Н.Н. Вундцеттель // Актуальные вопросы фтизиатрии, пульмонологии и торакальной хирургии. - М., 2006. – С. 106 - 108.
122. Фомичева, Н.И. Проблемы дифференциальной диагностики осложнений вакцинации БЦЖ / Т.А.Хижняк, Дышко М.Н. [и др.] // Пробл. туберкулеза. – 2004. - № 5. - С. 14 - 16.
123. Фтизиатрия: нац. рук./ под ред. М.И. Перельмана. – М. ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 506 с.
124. Хаитов, Р.М. Иммунология / Р.М. Хаитов, Г.А. Игнатьева, И.Г. Сидорович. – М.: Медицина, 2000. – 92 с.
125. Хаитов, Р.М., Руководство по клинической иммунологии. Диагностика заболеваний иммунной системы / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, А.А. Ярилин. – М., 2009. – 354 с.
126. Харит, С.М. Вакцинация детей с проблемами в состоянии здоровья: в помощь практ. врачам / С.М. Харит, Е.А. Лакоткина, Т.В. Черняева. - СПб.: Феникс, 2007. - 120 с.
127. Цехновицер, М.М. Дальнейшее изучение вакцинации БЦЖ. Материалы Украинской комиссии / М.М. Цехновицер // Вопр. туберкулеза. – 1929. - № 2-3. - С. 290 - 301.

128. Чернявская, О.П. Вакциноассоциированный полиомиелит в России / О.П. Чернявская, Е.В. Лещинская // Вакцинопрофилактика, иммунотерапия, иммунокоррекция: тез. Всерос. науч.- практ. конф. – М., 2004. – С. 95 - 96.
129. Чугаев, Ю.П. Туберкулез у невакцинированных БЦЖ детей раннего возраста / Ю.П. Чугаев, Г.П. Чарыкова // Пробл. туберкулеза. - 1991. - № 12. – С. 23 - 26.
130. Шмелева, Н.Д. Анализ случаев осложненного течения противотуберкулезной иммунизации детей в Республике Беларусь / В.П. Шиманович, Н.Д. Коломиец // Здравоохранение. – 2011. - № 2. – С. 59 - 62.
131. Шугаева, С.Н. Новая методика эпидемиологической оценки инцидентности осложнений противотуберкулезной вакцинации / С.Н. Шугаева, Е.Д. Савилов // Туберкулез и болезни лёгких. – 2016. - № 7. – С. 34 – 37.
132. Шурыгин, А.А. Генерализованная БЦЖ-инфекция на фоне вторичной иммунной недостаточности / А.А. Шурыгин // Вестн. РУДН. - 2008. - № 7. - С. 503 - 507.
133. Шурыгин, А.А. Характер осложнений вакцинации БЦЖ у детей и подростков в Пермской области / А.А. Шурыгин // Здоровье и образование. Медико-социальные и экономические проблемы: материалы международной науч.-практ. конф. - Пермь, 2005. - С. 213 - 220.
134. Эффективность прививок БЦЖ у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей / О.Б. Нечаева, Е.И. Скачкова, А.С. Подымова [и др.] // Социальные аспекты здоровья населения [Электронный ресурс]: информационно-аналитический вестник. - М., 2011. - № 1 (17). - Режим доступа: <http://vestnikmednet.ru/content/view/272/30/>.
135. Ярилин А.А. Основы иммунологии / А.А. Ярилин. – М., Медицина, 1999. – 608 с.
136. Ababa, F. Is interferon-gamma marker right bacillus Calmette-Guerin-induced immune defenses? / F. Ababa // Clin. Exp. Immunol. – 2012. – Vol. 169, N 3. – P. 213 - 219.

137. Adverse reactions in healthy and immunocompromised children under six years of age vaccinated with the Danish BCG vaccine, strain Copenhagen 1331 / V. Romanus, A. Fasth, P. Tordai, B. Wiholm // *Acta. Paediatr.* - 1993. - Vol. 82, № 12. - P. 1043 - 1052.
138. Adverse reactions to BCG / E. Vitkova, J. Galliova, K. Krepela, M. Kubin // *Cent. Eur. J. Public. Health.* - 1995. - Vol. 3, № 3. - P. 138 -141.
139. Aeras (Press Release). Aeras and CanSino Partner on Pre-Clinical Study of TB Vaccine Candidate. 2012 May 7. - Available from:<http://www.pipelinereview.com/index.php/2012050847844/RD-Collaborations/Aeras-and-CanSino-Partner-on-Pre-Clinical-Study-of-TB-Vaccine-Candidate.html>.
140. Al-Bhlal, L.A. Pathologic findings for bacille Calmette-Guerin infections in immunocompetent and immunocompromised patients / L.A. Al-Bhlal // *Amer. J. Clin. Pathol.* – 2000. - Vol. 113, N 5. – P. 703 - 708.
141. Allen, D.M. Disseminated Mycobacterium flavescens in a probable case of chronic paratuberculosis disease 1993 / D.M. Allen, H.H. Chug // *J. Infecti.* – Vol. 26. – P. 83 - 86.
142. Aronson, J. D. Protective vaccination against tuberculosis with special reference to BCG vaccination / J.D. Aronson // *Amer. Rev. Tuberc.* – 1948. – Vol. 58. – P. 255–281.
143. Bacille Calmette-Guerin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV- uninfected children / A.C. Hesselning, H. Rable, B.J. Maris [et al] // *Clin. Infect. Dis.* – 2006. – Vol. 42. – P. 548–558.
144. Bacille Calmette-Guerin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review / P. Azzopardi, C.M. Bennett, S.M. Graham, T. Duke // *J. Tuberc. Lung Dis.* – 2009. - Vol. 13, № 11. - P. 1331-1344.
145. Bacillus Calmette-Guérin Vaccine Supply & Demand Outlook / UNICEF Supply Division. - December 2015. – 4 p. - http://www.unicef.org/supply/files/BCG_Supply_Status_December_2015.pdf
146. Banani, S. Needle aspiration for suppurative post-BCG adenitis / S. Banani,

- A. Alborzi // Arch. Dis. Child. - 1994. - Vol. 71, № 5. – P. 446 - 447.
147. BCG complications: estimates of the risks among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics / A. Lotte, O. Wasz-Hackert, N. Poisson [et al.] // Adv. Tuberc. Res. – 1984. - Vol. 21. - P. 107 -193.
 148. BCG infection in chronic granulomatous disease 1980 / C. Urban, H. Becker, I. Mutz [et al.] // Klin. Padiatr. - Vol. 192. - P. 13 -18.
 149. BCG lymphadenopathy detected in a BCG-vaccinated infant / A.S. Baroini, C. Augusto, M.V.N.P. Queiroz [et al.] // Braz. J. Med. Biolog. Res. – 2004. – Vol. 37, N 5. – P. 697–700.
 150. BCG (Tuberculosis) / World Health Organ. - www.who.int/biologicals/areas/vaccines/bcg/Tuberculosis/en/ Date last accessed: June 7, 2013. Date last updated: June 28, 2012.
 151. BCG World Atlas [online]. [Accessed 23 March 2011]. Available from: <http://www.bcgatlas.org/index.php>.
 152. BCG vaccination and TB in children. Autors' reply to Turner and colleagues / I. Abubakar, S. Sridhar, M. Eisenhut [et al.] // Brit. Med. J. – 2014. - Vol. 349. – P. 1756 – 1833.
 153. BCG vaccination and tuberculosis in Japan / M. Rahmn, O. Takahashi, M. Goto, T. Fukui // J. Epidemiol. – 2003. - Vol. 13, N 3. – P. 127 - 135.
 154. BCG vaccination by bifurcated needle in a pilot vaccination programme / A. Dermanger, S. Nekzad, M. Kuis [et al.] // Bull. World Health Organ. – 1977. – Vol. 55. – P. 49 - 59.
 155. BCG Vaccine: Safety / World Health Organ. - Geneva, 2014. - http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/bcg/en/
 156. BCG vaccine. WHO position paper / World Health Organ. // Wkly Epidemiol. Rec. – 2004. – Vol. 79. – P. 27–38.
 157. BCG Vaccines. World Health Organ. - Geneva, 2014 - <http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/en/>.
 158. Bellet, J.S. Skin complications of Bacillus Calmette-Guérin immunization /

- J.S. Bellet, N.S. Prose // *Current Opin. Infect. Dis.* – 2005. – Vol. 18, N 2. – P. 97–100.
159. Blasi, F. Presenting the European Forum for TB Innovation: innovative thinking in progressing towards TB elimination in Europe / F. Blasi, L.B. Reichman, G.B. Migliori // *Eur. Resp. J.* – 2012. – Vol. 40. – P. 806–808.
 160. Bloom, B. New approaches to vaccine development / B. Bloom // *Rev. Infect. Dis.* – 1989. – Vol. 11 - P. 460 - 466.
 161. Bloom, B.R. The evolving relation between humans and *Mycobacterium tuberculosis* / B.R. Bloom, P.M. Small // *N. Engl. J. Med.* – 1998. - Vol. 338. - P. 677 - 678.
 162. Brannan, M.J. Tuberculosis Vaccines: A Strategic Blueprint for the Next Decade / M.J. Brennan, J. Thole // *Tuberculosis (Edimb).* – 2012. - Vol 92, Suppl 1. - S. 6 – 13.
 163. Brodin P., Majlessi L., Brosh R., et al. // Enhanced protection against tuberculosis by vaccination with recombinant *Micobacterium microtti* vaccine that induces T cell immunity against region of difference 1 antigens. *The Journal of Infectious Diseases.*- 2004.- P. 115-122.
 164. Breung, B. BCG-impfung und Kindertuberkulose lose / B. Breung // *Mitt. ost. Sanit.* - 1989. - Bd. 90, № 5. - P. 182 - 184.
 165. Brewer, T.F. Relationship between Bacille Calmette-Guerin strains and the efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis / T.F. Brewer, G.A. Colditz // *Clin. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 20. – P. 126 -135.
 166. Bruton, O.C. Agammaglobulinemia / O.C. Bruton // *Pediatrics.* – 1952. Vol. 9. – P. 722 - 728.
 167. Bunch-Christensen, K. The virulence of some strains of BCG for golden hamsters. Further studies / K. Bunch-Christensen, A. Ladefoged, J. Guld // *Bull. World Health Organ.* – 1970. – Vol. 43, N 1. – P. 65–67.
 168. Calmette, A. La Vaccination Preventive contra la Tuberculosis / A. Calmette. - Paris: Masson et. Cie, 1927. – 250 p.
 169. Casanova, J.L. Genetic dissection of immunity to *Mycobacteria*: The

- human model / J.L. Casanova, L. Abel // *Annu Rev. Immunol.* – 2002. - Vol. 20. - P. 581 - 620.
170. Casanova, J.L. Mendelain Susceptibility to mycobacterial infection in man / J.L. Casanova // *Swiss Med. Wkly.* – 2001. Vol. 131. - P. 445 - 454.
 171. Case-control study on evalution of BCG vaccination of newborn in Rangoon / T. Muint, H. Win, H. Aye [et al.] // *Ann. Trop. Paediatr.* – 1987. –Vol. 7. – P. 159 - 166.
 172. Castro-Rodriguez, J.A. Osteitis caused by bacille Calmette-Guerin vaccination: an emergent problem in Chile? / J.A. Castro-Rodriguez, R. Gonzalez, G. Girardi // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 1997. - Vol. 1, N 5. – P. 417 - 421.
 173. Child's tuberculous lymphadenitis with fistula evoked by the BCG stem / J. Jakubikova, J. Trupl, E. Neviska [et al.] // *Int. J. Pediatr. Otorhinilarygol.* - 1996. - Vol. 37, № 1. - P. 85 - 90.
 174. Cerda de Palou, E. Lymphadenitis as a complication following vaccination with Bacillus Calmette-Guerin (BCG) / E. Cerda de Palou, H.P. de Santy // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2003. – Vol. 147, N 12. – P. 569 - 572.
 175. Characterisation of complex chromosome 18p rearrangements in two syndromic patients with immunological deficits / M.P. Recalsati, E. Valtorta, L. Romitti [et al.] // *Eur. J. Med. Genet.* – 2010. – Vol. 11. – P. 111 - 117.
 176. Chouchkova, M. Centenary of the BCG vaccine / M. Chouchkova, T. Stefanova, A. Mihaylov // *Annual congress of the European society of mycobacteriology, 29-th: abstr. book.* – Plovdiv (Bulgaria), 2008. P. 5 – 9.
 177. Clemens, J. The BCG controversy. A methodological and statistical reappraisal / J. Clemens, J. Chuong, A. Feinstein // *J. Amer. Med. Assoc.* - 1983. – Vol. 249. - P. 2362 - 2369.
 178. Clinical presentations of Calmette-Guerin infections in patients with immunodeficiency syndromes / B. Gonsales, S. Moreno, R. Burdach [et al.] // *Pediatr. Infect. Dos. J.* – 1989. - Vol. 8. - P. 201 - 206.
 179. Clinical spectrum of X-linked hyper IgM syndrome / J. Levy, T. Expanol-Boren, C. Thomas [et al.] // *J. Pediatr.* – 1997. - Vol. 131. - P. 47-54.

180. Global tuberculosis report 2014. World Health Organization Available at:http://www.who.int/tb/publications/global_report/en.
181. Comparative trial of administration of half (0.05 mg) and quarter (0.025 mg) dose of intradermal Pasteur BCG on 291 infants from birth to 1 year in French Guyana / L. Teulieres, M.A. Diouf, P. Chaud [et al.] // Vaccine. -1991. - Vol. 9, N 7. – P. 521 - 524.
182. Comparison of immune responses of mice immunized with five different *Micobacterium bovis* BCG vaccine strains / M.R.R. Lagranderie, A.M. Balazuc, E. Deriaud [et al.] // Infect. Immun. – 1996. – Vol. 64, N 1. – P. 1 - 9.
183. Consensus statement Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project / C. Dye, S. Scheele, P. Dolin [et al.] // J. Amer. Med. Assoc. – 1999. – Vol. 282. – P. 677– 686.
184. Consensus statement on the revised World Health Organization recommendations for BCG vaccination in HIV-infected infants / A. C. Hesseling [et al.]: Submitted on behalf of the BCG Working Group, Child Lung Health Section, International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 38th Union World Conference on Lung Health, Cape Town, 8–12 November, 2007 // Int. J. Tuberc. Lung. Dis. - 2008. – Vol. 12. – P. 1376–1379.
185. Contraindicated BCG vaccination of “at risk” infants / P. Rees, H. Evans, S. Pnesar [et al] // Brit. Med. J. - <http://www.bmj.com/content/349/bmj.g4643/rr/762808>.
186. Criteria for discontinuation of vaccination programmes using Bacille Calmette-Guerin (BCG) in countries with a low prevalence of tuberculosis: A statement of the IUATLD // Tubercle. - 1994. - Vol. 75, № 3. - P. 179 - 180.
187. Delaying BCG vaccination from birth to 10 weeks of age may result in an enhanced memory CD4 T cell response / M.N. Benjamin, A. Brian, M.Bowmaker [et al.] // Vaccine. – 2009. – Vol. 27, N 40. – P. 5488–5495.
188. Development of the *Mycobacterium bovis* BCG vaccine: review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree / T. Oettinger, M.

- Jorgensen, A. Ladefogel [et al.] // *Tuber. Lung Dis.* – 1999. – Vol. 79. – P. 243–250.
189. Deweerdt, C. Vaccines: the age-old problem / C. Deweerdt // *Nature.* - 2013. – Vol. 10, N 502(7470). - S. 8 - 9.
 190. Disseminated bacilli Calmette-Guerin disease after vaccination: case report and review / E.A. Talbot, M.D. Perkins, S.F. Silva, R. Frothingham // *Clin. Infect. Dis.* – 1997, Vol. 24. – P. 1139 - 1146.
 191. Disseminated bacille Calmette-Guerin disease in HIV-infected South African infants / A.C. Hesselning, L.F. Johnson, H. Jaspan // *Bull. World Health Organ.* – 2009. – Vol. 87. – P. 505–511.
 192. Disseminated bacille Calmette-Guerin infection in an infant with a novel deletion in the interferon-gamma receptor gene / J.A. Cunningham, J.D. Kellner, P.J. Bridge [et al.] // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2000. - Vol. 4, N 8. – P. 791 - 794.
 193. Dorman, S.E. Interferon-gamma and interleukin-12 pathway defects and human disease / S.E. Dorman, S.M. Holland // *Cytokine Growth Factor Rev.* - 2000. - Vol. 11. - P. 321 - 333.
 194. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961–64) / K. Styblo, D. Dankova, J. Drapela [et al.] // *Bull. World Health Organ.* – 1967. – Vol. 37. – P. 819–874.
 195. Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial / L.C. Rodrigues, S.M. Pereira, S.S. Cunha [et al.] // *Lancet.* – 2005. – Vol. 366. – P. 1290–1295.
 196. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis / A. Roy, M. Eisenhut, R.J. Harris [et al.] // *Brit. Med. J.* – 2014. – Vol. 349. – P.467–470.
 197. Engineering of in vivo immune responses to DNA immunization via codelivery of costimulatory molecule genes / J.J. Kim, M.L. Bagarazzi, N. Trivedy [et al.] // *Nature Biotechnology.* - 1997. – Vol. 15. – P. 641–646.
 198. Enhanced protection against tuberculosis by vaccination with recombinant

- Micobacterium microtti vaccine that induces T cell immunity against region of difference 1 antigens / P. Brodin, L. Majilessi, R. Brosh [et al.] // J. Infect. Dis. – 2004. – Vol. 190. – P. 115–122.
199. ESAT-6 subunit vaccination against Mycobacterium tuberculosis / L. Brandt, M. Elhay, I. Rosenkrands [et al.] // Infect. Immun. – 2000. – Vol. 68. – P. 791–795.
 200. Evaluation of the safety and immunogenicity of a candidate tuberculosis vaccine, MVA85A, delivered by aerosol to the lungs of macaques / A.D. White, L. Sibley, M.J. Dennis [et al.] // Clin. Vaccine Immunol. – 2013. – Vol. 20. – P. 663–672.
 201. Expert Committee on Biological Standardisation: Technical report series N 329 / World Health Organ. – Geneva, 1966. – Report N 18. – 132 p.
 202. Fine, P.E. Transmissibility and persistence of oral polio vaccine viruses: implications for the global poliomyelitis eradication initiative / P.E. Fine, I.A. Carneiro // Amer. J. Epidemiol. – 1999. - Vol. 150, N 10. – P. 1001–1021.
 203. Fischer, A. Severe combined immunodeficiencies (SCID) / A. Fisher // Clin. Exp. Immunol. – 2000. - Vol. 122. – P. 143–149.
 204. Floyd, K. Financial resources required for TB control to achieve global targets set for 2015 / K. Floyd, A. Pantoja // Bull. World Health Organ. - 2008. – Vol. 86. – P. 568–576.
 205. Frick, M. The TB vaccines pipeline: where are we going, where have we been? / M. Frick // I-Base / Treatment Action Group: 2013 pipeline report / P. Clayden, S. Collins, C. Daniels [et al.]; Ed. by Andrea Benzacar. - New York: Treatment Action Group, 2013. - P. 263–283. - Available from: <http://www.pipelinereport.org/>. (Accessed April 10, 2014).
 206. Futher studies on single radial immunodiffusion. Quntitative analysis of related and unrelated antigens / G. Manchini, D.K. Nacb, G.S. Heremans [et al.] // Immunochem. – 1970. – Vol. 7. – P. 261–264.
 207. Genetic basis of patients with bacille Calmette-Guerin osteomyelitis in Japan: identification of dominant partial interferon-gamma receptor 1 deficiency

- as a predominant type / Y. Sasaki, A. Nomura, K. Kusahara [et al.] // J. Infect. Dis. – 2002. - Vol. 185, N 5. – P. 706–709.
208. Gheorghiu, M. Maintenance and control of the French BCG strain 1173p2 (primary and secondary seed-lots) / M. Gheorghiu, J. Augier, P.H. Lagrange // *Bull. de l'Institut Pasteur*. – 1983. - Vol. 81. – P. 281–288.
209. Gheorghiu, M. The present and future role of BCG vaccine in tuberculosis control / M. Gheorghiu // *Biologicals*. - 1990. - Vol. 18, № 2. - P. 135 - 141.
210. Global tuberculosis: report 2014 / World Health Organ. - Available at: http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
211. Goraya, J.S. Bacille Calmette-Guerin lymphadenitis / J.S. Goraya, V.S. Viridi // *Postgrad. Med. J.* – 2002. - Vol. 78, N 920. – P. 327–329.
212. Guerin, N. Actualisation des connaissances sur le BCG indications en Europe et dans les pays en developpment / N. Guerin, D. Levy-Bruhl // *Med. Trop. (Fr)*. - 1996. - Vol. 56, № 2. - P. 173–176.
213. Harboe, M. MPB70, a unique antigen of Mycobacterium bovis BCG / M. Harboe, S. Nagai // *Amer. Rev. Resp. Dis.* – 1984. – Vol. 129, N 3. – P. 444–452.
214. Harmonisation of TB control in the WHO European region: the history of the Wolfheze Workshops / J. Veen, G.B. Migliori, M. Raviglione [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2011. – Vol. 37. – P. 950–959.
215. Hart, P.D. BCG and vole bacillus vaccines in the prevention of tuberculosis in adolescence and early adult life. Final report to the Medical Research Council / P.D. Hart, I. Sutherland // *Brit. Med. J.* – 1977. – Vol. 30, N 2. – P. 293–295.
216. Hatherill, M. Safety and immunogenicity of MVA85A prime and bacille Calmette-Guérin boost vaccination (MVA(TB)029) / M. Hatherill. - <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT1650389> (accessed Jan 29, 2013).
217. Heimbeck, J. Surla vaccination preventive de la tuberculose par injection souscutanee de BCG chez les eleves infirmieres de l'hopital Ulleval a Oslo (Norvege) / J. Heimbeck // *Ann. Inst. Pasteur*. – 1929. – Vol. 43. – P. 1229–1232.

218. Hugosson, C. Disseminated BCG-osteomyelitis in congenital immunodeficiency / C. Hugosson, H. Harfi // *Pediatr. Radiol.* – 1991. – Vol. 21. – P. 384–385.
219. Increased vaccine efficacy against tuberculosis of recombinant *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin mutants that secrete listeriolysin / L. Grode, P. Seiter, S. Baumann [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 2005. – Vol. 115, N 9. – P. 2472–2479.
220. Infectious Disease Research Institute (Press Release). AERAS and IDRI Sign Agreement to Jointly Develop Novel Tuberculosis Vaccine. 2012 May 9. - Available from: <http://www.idri.org/press-5-9-12.html>.
221. Intranasal bacille Calmette-Guérin (BCG) vaccine dosage needs balancing between protection and lung pathology / J.A. Tree, A. Williams, S. Clafk [et al.] // *Clin. Exp. Immunol.* – 2004. – Vol.138, N 3. – P. 405–409.
222. Intrapulmonary *Mycobacterium avium* infection as the first manifestation of chronic granulomatous disease / S. Ohga, K. Ikeuchi, R. Kadoya [et al.] // *J. Infect.* - 1997. - Vol. 34. - P. 147–150.
223. Iron-co-factored superoxide dismutase inhibits host responses to *Mycobacterium tuberculosis* / K.M. Edwards, M.H. Cynamon, R.K. Voladri [et al.] // *Amer. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2001. – Vol. 164. – P. 2213–2219.
224. Issues relating to the use of BCG in immunization programmes: a discussion document / P.E.M. Fine, I.A.M. Carneiro, J.B. Milstien, C.J. Clements; World Health Organ. - Geneva, 1999. – 45 p.
225. Kaufmann, S.H. Fact and fiction in tuberculosis vaccine research: 10 years later / S.H. Kaufman // *Lancet Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 11. – P. 633–640.
226. Kaufmann, S.H. Future vaccination strategies against tuberculosis: thinking outside the box / S.H. Kaufman // *Immunity.* – 2010. – Vol. 33. – P. 567–577.
227. Kaufmann, S.H., Progress in tuberculosis vaccine development and host-directed therapies—a state of the art review *Lancet* / S.H. Kaufman, C. Lange, M. Rao // *Resp. Med.* – 2014. – Vol. 2. – P. 301–320.

228. Kaufmann, S.H. Tuberculosis vaccines: time for a global strategy / S.H. Kaufman, T.G. Evans, W.A. Hanekom // *Sci Transl. Med.* – 2015. – Vol. 7. – P. 1–3.
229. Knight, G.M., Impact and cost-effectiveness of new tuberculosis vaccines in low- and middle-income countries / G.M. Knight, U.K. Griffiths, T. Summer // *Proc. Nat. Acad. Sci.* – 2014. – Vol. 111. – P. 15520–15525.
230. Lalvani, A. Tuberculosis vaccines: time to reset the paradigm? // A. Lalvani, S. Sridar, C.F. von Reyn // *Thorax.* – 2013. – Vol. 68. – P. 1092–1094.
231. Lessons learnt in Europe on tuberculosis surveillance, outbreaks and BCG vaccination in 2011 / M.J. Van der Werf, F. Blasi, J. Giesecke [et al.] // *Eur. Resp. J.* – 2013. – Vol. 41. – P. 767–771.
232. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska natives: a 60-year follow-up study / N.F. Aronson, M. Santosham, G.W. Comstock [et al.] // *J. Amer. Med. Assoc.* – 2004. – Vol. 291, N 17. – P. 2086–2091.
233. Lugosi, L. Genetic transformation of BCG / L. Lugosi, W. Jacobs, B. Bloom // *Tubercle.* - 1988. - Vol. 70, № 3. - P. 159–170.
234. Lymph node swelling due to bacille Calmette-Guerin vaccination with multipuncture method / T. Mori, Y. Yamauchi, K. Shiozawa // *Tuber. Lung Dis.* - 1996. - Vol. 77, № 3. - P. 269–273.
235. Mackaness, G.B. Immune response to different strains and preparations / G.B. Mackaness, D.J. Auclair, P.H. Lagrange // *J. Natl. Cancer Inst.* - 1973. – Vol. 51, N 5. – P. 1655–1667.
236. Making BCG vaccination programmes safer in the HIV era / T.K. Mak, A.C. Hesselning, G.D. Hussey [et al.] // *Lancet.* – 2008. – Vol. 372. – P. 786–787.
237. McShane, H. Tuberculosis vaccines: beyond bacilli Calmette-Guérin / H. McShane // *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* – 2011. – Vol. 12, N 366(1579). – P. 2782–2789.
238. Milstien, J. Quality control of BCG vaccines by the WHO: a review of factors that may influence vaccine effectiveness and safety / J. Milstien, J. Gibson

- // Bull. World Health Organ. - 1990. - Vol. 68, № 1. - P. 67–83.
239. Modified vaccinia Ankara-expressing Ag85A, a novel tuberculosis vaccine, is safe in adolescents and children, and induces polyfunctional CD4⁺ T cells / T.J. Scriba, M. Tameris, N. Mansoor [et al.] // Eur. J. Immunol. – 2010. – Vol. 40. – P. 279–290.
 240. Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis* / G.G. Mahrias, P.J. Sabo, M.J. Hickey [et al.] // J. Bacteriol. – 1996. – Vol. 178. – P. 1274–1282.
 241. Mtb72f: a multi-subunit tandemly linked recombinant polyprotein protects mice, guinea pigs and monkeys against virulent *Micobacterium tuberculosis* challenge / Y.A.W. Skeiky, M.R. Alderson, A. Campos-Neto [et al.] // TB 2000 – ASM conference on tuberculosis: past, present and future: abstr. – New York, 2000. - P. 35–35.
 242. Murray, C.J. Global, regional, and national incidence and mortality for HIV, tuberculosis, and malaria during 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 / C.J. Murray, K.F. Ortblad, C. Guinovart // Lancet. – 2014. – Vol. 384. – P. 1005–1070.
 243. Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies / J. Reichenbach, S. rosenzweig, R. Doffinger [et al.] // Curr. Opin Allegry Clin. Immunol. – 2001. - Vol. 40. - P. 503–511.
 244. *Mycobacterium bovis* BCG causing vertebral osteomyelitis (Pott's disease) following intravesical BCG therapy / I.S. Aljada, J.K. Crane, N. Corriere [et al.] // J. Clin. Microbiology. – 1999. – Vol. 37, N 6. – P. 2106–2108.
 245. Mycolic acid patterns of representatives of *Mycobacterium Bovis* BCG / D. Minnikin, J.H. Pariett, M. Magnusson [et l.] // J. Gen. microbiol. - 1984. - Vol. 130. - P. 2733–2736.
 246. Nakatani, H. Development of vaccination policy in Japan: current issues and policy directions / H. Nakatani, T. Sano, T. Iuchi // Japan. J. Infect. Dis.- 2002. – Vol. 55, N 4. – P. 101–111.
 247. National study of adverse reactions after vaccination with bacille Calmette-

- Guerin / F.M. Turnbull, P.B. McIntyre, H.M. Achat [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2002. - Vol. 34, N 4. - P. 447–453.
248. Norouzi, S. Aghamohammadi And, Mamishi S, D. Rosenzweig, Rezai N. Calmette-Guerin (BCG) Complications associated with primary immunodeficiencies / S. Norouzi. – J. Infect. – 2012. – Vol. 14. – P. 543 - 554.
 249. Nuttall, J.J.C. BCG Vaccination in HIV-Infected Children / J.J.C. Nuttall, B.S. Eley // Tuberc. Res. Treat. – 2011. – Vol. 2011. – P. 712–736.
 250. Observed rate of vaccine reactions of Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccine: inform. sheet / World Health Organ. - Geneva, World Health Organization, 2012. – April. - 5 p.
 251. Observed Rate of Vaccine Reactions Bacille Calmette-Guérin (Bcg) Vaccine Global Vaccine Safety, Immunization, Vaccines and Biologicals: sheet / World Health Organ. Geneva, 2012. - http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/BCG_Vaccine_rates_information_sheet.pdf
 252. Optimal models to evaluate the protective efficacy of tuberculosis vaccines / J.F. Griffin, D.N. Chin, C.R. Rodgers, C.G. Mackintosh // *Tuberculosis*. – 2001. – Vol. 81, N 1-2. – P. 133–139.
 253. Osteitis after newborn vaccination with three different Bacillus Caimette-Guerin vaccines / L. Kroger, E. Brander, M. Korppi [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 1994. - Vol. 13, № 2. - P. 113–116.
 254. Osteomyelitis of the humerus complicating BCG vaccination / S. Segal, A.J. Pollard, C. Watts [et al.] // *Arch. Dis. Child.* - 2006. – Vol. 91, N 3. - P. 244–244.
 255. Ottenhoff, T.H. Vaccines against Tuberculosis: Where Are We and Where Do We Need to Go? // T.H. Ottenhoff, S.H. Kaufmann. - *PLoS Pathog.* – 2012. – Vol. 8, N 5. – <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
 256. Plotkin, S.A. Vaccines / S.A. Plotkin, W.A. Orenstein, P.A. Offit. - 6th Edn. – Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. – 1578 p.
 257. Pontecorvo, M. Vaccines and procedures / M. Pontecorvo // *Vaccines Sera*

- Immunoglobulins. - Torino: Minerva Medica, 1985. – P. 18–19.
258. Presumed BCG infection in a boy with chronic granulomatous disease. 1984. A report of a case and a review of literature / Y. Kobayashi, Y. Komazawa, M. Kpbayashi [et al.] // Clin. Pediatr. - Vol. 23. – P. 596 - 589.
 259. Price, J. BCG vaccination / J. Price // Arch. Dis. Child. - 1982. - Vol. 57, № 7. - P. 485–486.
 260. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials / P. Mangtani, I. Abubkar, C. Ariti [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 58, N 4. – P. 470–480.
 261. Protective efficacy of neonatal Bacillus Calmette-Guerin vaccination against tuberculosis / A. Sirivanin., T. Chotpitavasunondh, S. Suwanjutha [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1991. – Vol. 1, № 1. – P. 359–365.
 262. Rates of adverse reactions to first and second doses of BCG vaccination: results of a large community trial in Brazilian schoolchildren / I. Dourado, M.H. Rios, S.M. Pereira [et al.] // Int. J. Tuberc. Lung Dis. – 2003. - Vol. 7, N 4. – P. 399–402.
 263. Raviglione, M.C. WHO's new Stop TB Strategy / M.C. Raviglione, M.W. Uplekar // Lancet. - 2006. – Vol. 367. – P. 952–955.
 264. Resistant Mycobacterium bovis bacillus Calmette-Guerin disease: implications for management of bacillus Calmette-Guerin disease in Human Immunodeficiency Virus-infected children / A.C. Hesseling, H.S. Schaaf, T. Victor [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2004. - Vol. 23, № 5. – P. 476 - 479.
 265. Report of anIUIS Scientific Committee. International Union of Immunological Societies // Clin. Exp. Immunol. – 1999. – Vol. 118. – P. 1-28.
 266. Revised BCG vaccination guidelines for infants at risk for HIV infection // Wkly Epidemiol. Rec. – 2007. – Vol. 82. – P. 193–196.
 267. Rodrigues, L. BCG vaccination in the first year of life protects children of Indian subcontinent ethnic origin against tuberculosis in England / L. Rodriegues, O. Gill, P. Smith // J. Epidem. Commun. Health. - 1991. - Vol. 45, № 1. - P. 78–80.

268. Romanus, V. First experience with BCG discontinuation in Europe. Experience in Sweden 15 years after stopping general BCG vaccination at birth / V. Romanus // Bull. Int. Union Tuberc. Lung Dis.- 1990. – Vol. 65. – P. 32–35.
269. Rosenthal, S. BCG vaccine: Tuberculosis-Cancer / S. Rosenthal.- Massachusets, 1980. – 217 p.
270. Safety and efficacy of MVA85A, a new tuberculosis vaccine, infants previously vaccinated with BCG: a randomized, placebo-controlled phase 2b trial / M.D. Tameris, M. Hatherill, B.S. Landry [et al.] // Lancet. - 2013. – Vol. 381. – P. 1021–1028.
271. Safety and immunogenicity of a candidate tuberculosis vaccine MVA85A delivered by aerosol in BCG-vaccinated healthy adults: a phase 1, double-blind, randomised controlled trial // I. Satti, J. Meyer, S. Harris [et al.] // Lancet Infect. Dis. – 2014. – Vol. 14. – P. 939–946.
272. Safety and immunogenicity of Bacillus Calmette-Guerin vaccine in children born to HIV-1 infected women / P. Thaithumyanon, U. Thisyakorn, S. Punnahitanada [et al.] // Southeast. Asian J. Trop. Med. Public Health. – 2000. - Vol. 31, N 3. – P. 482–486.
273. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments / M. Ravigliione, B. Marais, K. Floyd [et al.] // Lancet. – 2012. – Vol. 379. – P. 1902–1913.
274. Schroeder, H.W. Genetics of IgA deficiency and common immunodeficiency / H.W. Schroeder // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2000. – Vol. 19. – P. 127–140.
275. Schulze, W. BCG-osteitis / W. Schulze // Pneumologie. - 1990. - Bd. 44. - S. 484–485.
276. Second IUATLD Study on complications induced by intradermal BCG-vaccination / A. Lotte, O. Wasz-Hockert, N. Poisson [et al.] // Bull. Int. Union Tuberc. Lung. Dis. – 1988. - Vol. 63, № 2. - P. 47–59.
277. Smith, D. Protective effect of BCG in experimental tuberculosis / D. Smith // Advanc. Tuberc. Res. – 1985. - Vol. 22. – P. 1–99.

278. Smith, H.G. Retrospective assessment of the effectiveness of the BCG vaccination against tuberculosis using case-control method / H.G. Smith // *Tubercle.* – 1982. – Vol. 62. - P. 23–35.
279. Smith P.A., Wittenberg D.F. Disseminated BCG infection in a child with chronic granulomatous disease. A case report // *S. Afr. Med. J.* – 1984. Vol. 65(20). – P. 821–822.
280. Specific T cell frequency and cytokine expression profile do not correlate with protection against tuberculosis after bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns / B. Kagina, B. Abel, T. Scriba [et al.] // *Amer. J. Resp. Crit Care Med.* – 2010. – Vol. 182. – P. 1073–1079.
281. Springett, V. BCG vaccination of schoolchildren in England and Wales / V. Springett, I. Sutherland // *Thorax.* - 1990. - Vol. 45, № 2. - P. 83 - 88.
282. Starke, J. R. Prevention of tuberculosis / J. Strake // *Semin. resp. Infect.* - 1989. - Vol. 4, № 4. - P. 321–324.
283. Status of Vaccine Research and Development of Vaccines for Tuberculosis Prepared for WHO PD-VAC. - 2014. - https://docviewer.yandex.ru/?url=http%3A%2F%2Fwww.who.int%2Fimmunization%2Fresearch%2Fmeetings_workshops%2FTuberculosis_VaccineRD_Sept2014.pdf&name=Tuberculosis_VaccineRD_Sept2014.pdf&lang=en&c=57deeebcdb18.
284. Stop TB Partnership and the World Health Organization. Global Plan to Stop TB, 2011–2015: Transforming the Fight towards Elimination of Tuberculosis / World Health Organ. – Geneva, 2010. - Available from: http://www.stoptb.org/assets/documents/global/plan/TB_GlobalPlanToStopTB2011–2015.pdf.
285. Stop TB Partnership (2006) The Global Plan to Stop TB, 2006–2015. Actions for life: towards a world free of tuberculosis // *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* – 2006. – Vol. 10. – P. 240–241.
286. Su, W.-J. Utility of PCR assays for rapid diagnosis of BCG infection in children. *International* / W.-J. Su, C.-Y. Hung, R.-P. Perng // *J. Tuberc. Lung Dis.* – 2001. – Vol. 5, N 4. – P. 380–384.

287. Surgical pathology of the lung in chronic granulomatous disease / C.A. Moskaluk, H.W. Pogrebniak, H.I. Pass [et al.] // *Amer. J. Clin. Pathol.* – 1994. - Vol. 102. - P. 684–691.
288. Survey of BCG vaccination policy in Europe: 1994–1996 / L. Trnka, D. Dankova, J. Zitova [et al.] // *Bull. World Health Organ.* – 1998. – Vol. 76. – P. 85–91.
289. Systematic review and meta-analysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis / I. Abubakar, L. Pimpin, C. Ariti [et al.] // *Health technol. Assess.* – 2013. – Vol. 17, N 37. – P. 13–72.
290. Szczuka, I. Adverse events following immunization with BCG vaccine in Poland 1994-2000 / I. Szczuka // *Przegl. Epidemiol.* – 2002. - Vol. 56, N 2. – P. 205–216.
291. Tan, H. Scrofuloderma after BCG vaccination / H. Tan, A. Karakuzu, A. Arik // *Pediatr. Dermatol.* – 2002. - Vol. 19, N 4. – P. 323–325.
292. Ten Dam, H.G. Pathogenesis of tuberculosis and effectiveness of BCG vaccination / H.G. ten Dam, A. Pio // *Tubercle.* - 1982. - Vol. 63, № 3. - P. 225–233.
293. Ten Dam, H.G. Research on BCG vaccination / H.G. ten Dam // *Advanc. Tuberc. Res.* – 1984. - Vol. 21. - P. 79–106.
294. The BCG World Atlas: A Database of Global BCG Vaccination Policies and Practices / A. Zweling, M.A. Behr, A. Verma [et al.] // *PLoS Med.* – 2011. – Vol. 8, N 3. - e1001012.
295. The efficacy of bacillus Calmette-Guerin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature / G.A. Colditz, C.S. Berkey, F. Mosteller [et al.] // *Pediatrics.* - 1995. – Vol. 96. – P. 29–35.
296. The Global Plan to Stop TB, 2006-2015 / World Health Organ and Stop TB Partnership - 2006. – 170 p.
297. The in vitro evolution of BCG vaccines / S. Mostowy, A.G. Tsolaki, P.M.

- Smal, M.A. Behr // *Vaccine*. - 2003. – Vol. 21. – P. 4270–4274.
298. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guerin (BCG) disease in HIV-infected children / A.C. Hesselning, B.J. Marais, R.P. Gie [et al.] // *Vaccine*. - 2007. – Vol. 25. – P. 14–18.
299. The use of fluorescence quenching in flow cytometry to measure the attachment and ingestion phases in phagocytosis in peripheral blood without prior cell separation / J. Hed, G. Hallden, S.G. Johansson [et al.] // *J. Immunol. Meth.* – 1987. – Vol. 17, N 1. – P. 119–125.
300. The World Health Organization (WHO). WHO vaccinal Diseases Monitoring System. Immunization schedules for antigen breeding center. Geneva: WHO. December 15, 2010 Available by: http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/.
301. Treating BCG-induced disease in children / C.A. Cuello-Garcia, G. Perez-Gaxiola, C. Jimenez Gutierrez // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 31, N 1. – Pub. 2.
302. Trunz, B.B. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness / B.B. Trunz, P. Fine, C. Dye // *Lancet*. – 2006. – Vol. 367. – P. 1173–1180.
303. Tverdal, A. Protective effect of BCG vaccination in Norway 1956-73 / A. Tverdal, E. Funnemark // *Tubercle*. - 1988. - Vol. 69, № 2. - P. 119–124.
304. Tuberculin reactivity in a population of schoolchildren with high BCG vaccination coverage / A.L. Bierrenbach, S.S. Cunha, M.L. Barreto [et al.] // *Pan Amer. J. Public Health*. – 2003. – Vol. 13, N 3. – P. 285–286.
305. Tuberculin sensitivity and skin lesions in children after vaccination with 11 different BCG strains / R.S. Vallishayee, A.N. Shashidhara, K. Bunch-Christensen [et al.] // *Bull. World Health Organ.* – 1974. – Vol. 51. – P. 489–494.
306. Tuberculosis in the present time: a global overview of the tuberculosis situation. WHO / P. Sudro, D. Ten, C. Chan // *Tubercle*. - 1991. – Vol. 158. – P. 1–47.

307. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2013 / Europ. Centre for Disease Prevention and Control / WHO Reg. Office for Europe. – Stockholm, 2013. – 209 c.
308. Tuberculous spondylitis following BCG vaccination / H. Muller-Mini, U. Bick, J. Ritter [et al.] // Radiologe. – 1990. - Vol. 30, N 7. – P. 328–330.
309. Use of gene probes based on the insertion sequence IS986 to differentiate between BCG vaccine strains / N.G. Fomukong, J.W. Dale, T.W. Osborn, J.M. Grange // J. Appl. Bacteriology. – 1992. – Vol. 72, N 2. – P. 126–133.
310. Weill-Halle, B. Premiers essais de vaccination antituberculeuse de l'enfant par le bacille Calmette-Guerin (BCG) / B. Weill-Halle, R. Trpin // Bull. Mam. Soc. Mad. Hop. Pris. - 1925. –Vol. 49. - P.1589–1589.
311. Victoria, J. P. Developmental biology of the innate immune response: implications for neonatal and infant vaccine development / J.P. Victoria, O. Levy // Pediatr. Res. – 2009. – Vol. 65, N 5. – P. 98–105.
312. Virulence, immunogenicity, and protective efficacy of two recombinant *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin strains expressing the ESAT-6 from *Mycobacterium tuberculosis* / L. Bao, W. Chen, H. Zhng, X. Wang // Infect. Immun. – 2003. – Vol. 71. – P. 1656–1661.
313. WHO Informal Consultation on standardization and evaluation of BCG vaccines Geneva, Switzerland 22-23 September 2009 / M.M. Ho, J. Southern, H.-N. Kang , I. Knezevic // Vaccine. – 2010. – Vol. 28, N 43. – P. 6945–6950.
314. WHO Regional Office for Europe. WHO/ECDC joint support mission to Romania to assess reports of adverse events following immunization with a BCG vaccine in current use / World Health Organ. – Geneva, 2012.
315. Whole genome sequence analysis of *Mycobacterium bovis* BCG Tokio 172: A comparative study of BCG vaccine substrains / M.Seki, I. Honda, I. Fujita [et al.] // Vaccine. – 2009. – Vol. 27. – P. 1710–1716.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение № 1

Карта регистрации больного с осложнением иммунизации туберкулезной вакциной (Акт расследования осложнения БЦЖ/БЦЖ-М)

№.№	Название вопроса	Варианты ответа	Примечание
1.	Фамилия. И.О.		
2.	Дата рождения		
3.	Пол	1 – мужской, 2 – женский.	
4.	Район / город	список субъектов РФ	
5.	Житель	0 - нет информации 1 - город 2 – село	
6.	Противотуберкулезное учреждение, приславшее акт	0 - нет информации 1 - ОПТД 2 - ГПТД 3 – туб. кабинет 4 - ЦГСЭН 5 - детская поликлиника 6 – прочее	
7.	Адрес учреждения		
8.	Адрес домашний		
9.	Детское учреждение, в котором проводили прививку	0 - нет информации 1 - поликлиника 2 - роддом, род.отд. больницы 3 - больница 4 - ПТД 5 – туб. кабинет 6 - школа 7 – прочее	
10.	Тип вакцины	0 - нет информации 1 - БЦЖ 2 - БЦЖ-М	
11.	Серия		
12.	Контрольный номер		
13.	Срок годности		
14.	Завод-изготовитель	0 - нет информации 1 - г. Ставрополь 2 - г. Москва	
15.	Режим хранения	0 - нет информации 1 - соблюдался 2 - не соблюдался	
16.	Процедура иммунизации	0 - нет информации 1 - нарушалась 2 - не нарушалась	
17.	Число лиц, привитых данной серией		
18.	Дата прививки		

19.	Дата выявления осложнения		
20.	Возраст на момент прививки	рассчитывается автоматически	
21.	Срок от прививки до развития осложнения	рассчитывается автоматически	
22.	Дата заполнения акта расследования		
23.	Срок от выявления до заполнения акта расследования	рассчитывается автоматически	
24.	Тип прививки	0 - нет информации 1 - вакцинация 2 - I ревакцинация 3 - II ревакцинация	
25.	Причина проведения прививки	0 - нет информации 1 - по возрасту 2 - в междекретированный возраст 3 - по контакту 4 - не вакцинирован в роддоме	
26.	Кем осмотрен пациент перед прививкой	0 - нет информации 1 - врачом-педиатром 2 - медсестрой 3 - прочее	
27.	Результат осмотра	0 - нет информации 1 - отягощающих факторов нет 2 - есть отягощающие факторы	
28.	Первый отягощающий фактор	0 - нет информации 1 - отсутствует 2 - недоношенность 3 - родовая травма 4 - черепно-мозговая травма 5 - кортикостероидная терапия 6 - судороги 7 - аллергические заболевания 8 - перенесенные заболевания 9 - другие прививки	
29.	Второй отягощающий фактор		
30.	Третий отягощающий фактор		
31.	Температура перед иммунизацией		
32.	Туберкулиновая проба на момент введения вакцины (размер в мм)	0 - нет информации 1 - отрицательные непрерывно (ежегодно) 2 - с пропусками	Заполняется для ревакцинации
33.	Дата постановки туб. пробы перед прививкой		
34.	Время от пробы Манту до прививки	рассчитывается автоматически	

35.	Динамика туберкулиновых проб на момент выявления осложнения	0 - нет информации 1 - ПВА (10-6-0) 2 - инфицирование (10-8-10) 3 - нарастание (5-10-15) 4 - гиперэргия (10-6-17) 5 - отрицательная	
36.	Диагноз осложнения	0 - нет информации 1 - язва 2 - холодный абсцесс со свищем 3 - холодный абсцесс без свища 4 - келоидный рубец 5 - регионарный лимфаденит без свища 6 - регионарный лимфаденит со свищем 7 - остит 8 – генерализованная БЦЖ-инфекция 9 - прочее	
37.	Хронические сопутствующие заболевания (справочник)	0 - нет информации 1 - не выявлены 2 - аллергические 3 - жел-кишечные 4 - бронхо-лор 5 - кожные 6 - прочее	
38.	Интеркуррентные заболевания в течение полугода до и после введения вакцины	0 - нет информации 1 - грипп 2 - ОРЗ 3 - детские инфекции 4 - травмы 5 - психологические стрессы	
39.	Несоблюдение графика прививок	0 - нет информации 1 - от Манту до прививки > 2 недель 2 - от другой прививки до Манту меньше 2 мес.	
40.	Контакт с туберкулезным больным	0 - нет информации 1 - не выявлен 2 - выявлен	
41.	Причины осложнения, по мнению медучреждения, проводившего расследование	0 - нет информации 1 - неправильный отбор на вакцинацию 2 - несоблюдение сроков мед. отвода 3 - технические погрешности при проведении вакцинации 4 - некачественная вакцина 5 - неправильное хранение вакцины 6 – особенности реактивности (иммунитета) организма ребенка 7 - прочее	
42.	Медицинская помощь	0 - нет информации 1 - отказ от лечения 2 - местное лечение 3 - противотуберкулезная терапия 4 - хирургическое лечение	

		5 - местное + ПТТ 6 - хирургическое + ПТТ 7 - местное + хирургическое	
43.	Экспертная оценка проведенного расследования и лечения	0 - нет информации 1 - качественно 2 - некачественно	Заполняется экспертом Центра осложнений
44.	Возраст на момент выявления осложнения (годы)	рассчитывается автоматически	
45.	Возраст на момент выявления осложнения (дни)	рассчитывается автоматически	
46.	Возраст на момент прививки (дни)	рассчитывается автоматически	Для детей до года

Порядок диспансерного наблюдения и учета детей с осложнениями вакцинации

Группа	Характеристика контингентов	Периодичность посещений врача пациентом или пациента врачом	Срок наблюдения в группе учета	Лечебно-диагностическое и профилактические мероприятия	Критерии эффективности диспансерного наблюдения
Пятая группа (дети и подростки с осложнениями после противотуберкулезных прививок БЦЖ/БЦЖ-М)					
V-A	Больные с генерализованными и распространенными поражениями	Определяется состоянием больного и проводимым лечением, но не реже 1 раза в 10 дней.	Длительность наблюдения не ограничена.	Комплексный основной курс лечения. При наличии показаний - хирургическое лечение. Мероприятия по медико-социальной реабилитации. Посещение общих детских учреждений разрешается.	Перевод в V-B группу 20% от всех впервые выявленных больных. Достижение медицинской и социально-трудовой реабилитации.
V-Б	Больные с локальными и ограниченными поражениями.	Определяется состоянием больного и проводимым лечением, но не реже 1 раза в месяц.	Не менее 12 месяцев.		
V-B	Лица с неактивными локальными изменениями после поствакцинальных осложнений, как впервые выявленные, так и переведенные из V-A и V-Б групп.	Не реже 1 раза в 6 месяцев. В период профилактического лечения определяется методикой его проведения.	Длительность наблюдения не ограничена.		

Обследование пациентов, состоящих на диспансерном учете по V (А, Б, В) ГДН

Группа ГДУ	Лучевые методы исследования	Микробиологические исследования	Иммунодиагностика (дети и подростки)
1	2	3	4
V-А, V-Б, V-В	Рентгено- томографическое обследование при постановке на учет и снятии с учета; в ходе наблюдения - по показаниям	Перед постановкой на учет в ГДУ: Микробиологические и молекулярно- генетические исследования биоптата пораженного участка или иного диагностически- информационного материала В дальнейшем: по показаниям	При взятии на учет проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л и ДСТ. Далее 1 раз в 6 месяцев.