

Дискуссия

УДК616-06:09-24 /614-1

ОСЛОЖНЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ BCG – СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУН.Ю.Исаева¹, В.А.Гудырева², В.А.Стариков³, О.В.Ермилова⁴, Т.Н.Егорова⁵, С.В.Зубарева⁶, Е.Н.Туркина⁶,П.И.Рудницкий⁷, В.П.Чистякова⁴¹ ФГБУ «СПбНИИФ» МЗ РФ, ² Коми Республиканский, ³ Мурманский, ⁴ Новгородский, ⁵ Псковский,⁶ Калининградский, ⁷ Ленинградский Областные противотуберкулезные диспансеры.**BCG VACCINATION SEQUELAE – MODERN VIEW AT THE PROBLEM**N.Yu. Isaeva¹, V.A. Gudyreva², V.A. Starikova⁴, O.V. Ermilova⁴, T.N. Egorova⁵, S.V. Zubareva⁶, E.N. Turkina⁶,P.I. Rudnitskii⁷, V.P. Chistyakova⁴¹ Saint-Petersburg Research Institute for Phthisiopulmonology, Regional TB dispensaries: ² Komy republic, ³ Murmanskii,⁴ Novgorodskiy, ⁵ Pskovskiy, ⁶ Kaliningradskiy, ⁷ Leningradskiy**Резюме**

Современная эпидемическая ситуация по туберкулезу в России повышает значение вакцинации БЦЖ. Осложнения при вакцинации БЦЖ известны давно, хотя и встречаются чрезвычайно редко. В нашей стране официальной статистики структуры осложнений не существует. Авторы попытались проанализировать распространенность и структуру осложнений на БЦЖ в регионах СЗФО на основании сведений о всех зарегистрированных осложнениях за несколько лет и сопоставили сведения официальной статистики о числе детей, взятых на учет в 5 группу ДН (форма статистической отчетности №33) по СЗФО и России. Установлено, что структура зарегистрированных осложнений сильно зависит от подходов, принятых в регионах. Сериивакцин, вызывавших два и более случая осложнений, прослежены у 56,8% детей, включенных в исследование. БЦЖ-лимфадениты составили в исследуемой группе 68,2%. В территориях имеются существенные различия в практике диспансерного наблюдения детей, имеющих осложнения со стороны костно-суставной системы. Отсутствие единых подходов к постановке диагноза влечет за собой избыточные противоэпидемические мероприятия и нарушение социальных гарантий в отношении детей с осложнениями на прививку. Исследование показало, что необходимо обучение специалистов в регионах единым подходам к диагностике, классификации и регистрации осложнений БЦЖ вакцинации. Для решения этих задач необходим единый Центр мониторинга, лечения и диспансерного наблюдения осложнений на вакцинацию БЦЖ, который занимался бы также исследованием причин, вызывающих подобные реакции в тесном контакте с институтом-изготовителем вакцины.

Ключевые слова: БЦЖ, вакцинация, вакцинальные осложнения, диспансерное наблюдение

Resume

Actual state of the TB epidemic in Russia increases the importance of the BSG vaccination. BCG vaccination sequelae are long known, although are of low frequency. In our country there is no representative statistics of the sequelae structure. The authors present an attempt of the BCG sequelae prevalence and structure in North-West Federal region analysis relying on notification data for several years and their comparison with data of the official statistics of children included in the 5th group of dispensary observation (Statistical form #33). Structure of notified sequelae cases occurred to be hardly dependent on the regional specific attitude to the sequela diagnosis formulation. 56,8% cases were caused by vaccine series involved in two and more events. Lymphadenitis were revealed in 68,2% cases. Territories differed in practices of the dispensary observation of children with bone-joint localized complications. Lack of unified approaches to the sequelae diagnosis results in inadequate programmatic activities and deficiency in the state-provided reimbursements to children with vaccination complications. There is an urgent need in training of regional specialists in unified approaches to the vaccination sequelae diagnosis, case registration and classification. Federal centre for monitoring, treatment and dispensary observation of BCG vaccination sequelae is needed to provide regular trainings and do researches together with vaccine manufacturer in complications, causes and risk factors

Key words: BCG, vaccination, vaccination complications, vaccination sequelae, dispensary observation

Введение

В последние годы все чаще обсуждаются вопросы целесообразности вакцинации БЦЖ и связанные с этим осложнениями. О том, насколько актуален этот вопрос в России, говорят участвовавшие отказы родителей

от вакцинации детей, составляющие в некоторых территориях до 15% от числа новорожденных.

При этом заболеваемость детей туберкулезом (ТБ) снижается не так быстро, как хотелось бы: в 2013 году она составила 17,1 на 100000 детей от 0 до 17 лет, и 12,6 на 100000 детей от 0 до 14, что соответствует периоду 1995-1996 г.г.

Тяжесть эпидемической ситуации по туберкулезу в России в настоящее время связана, прежде всего, с развитием эпидемии ТБ с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя. Это повышает значение вакцинации БЦЖ, как вида противотуберкулезной профилактики, и ставит ее на первое место в комплексе противотуберкулезных мероприятий [6,15]. Эффективность вакцинации БЦЖ доказана многочисленными эпидемиологическими и клиническими исследованиями [1, 2, 5, 6].

Осложнения при вакцинации БЦЖ известны давно, с самого начала ее массового применения [5,8,11].

Локализация и характер вакцинальных осложнений зависят от:

- 1) метода введения вакцины БЦЖ;
- 2) возраста вакцинированных детей;
- 3) состояния их иммунитета;
- 4) техники вакцинации;
- 5) реактогенности вакцины.

По данным ВОЗ, осложнения после вакцинации БЦЖ наблюдаются редко: частота летальной диссеминации БЦЖ оценивается в 0,19-1,56 на миллион вакцинированных лиц, и ее жертвами становятся лица с тяжелыми нарушениями клеточного иммунитета. Значительные местные реакции, например, обширное местное изъязвление и регионарный лимфаденит наблюдаются менее, чем у 1:1000 и в большинстве случаев (>90%) - среди лиц с иммунодефицитом. Сообщения о БЦЖ- остите, как правило, связаны с использованием определенных партий вакцины, однако в настоящее время они встречается чрезвычайно редко [17].

О структуре поствакцинальных осложнений в нашей стране можно судить лишь по данным отдельных исследователей, специально изучавших этот вопрос, так как в официальной статистике отображается лишь число взятых на учет в 5 группу диспансерного учета (форма 33). Общее количество осложнений после вакцинации БЦЖ, по данным литературы, составляет 0,02–1,2%, после ревакцинации – 0,003% [14]. В структуре осложнений, возникших после ревакцинации, наблюдаются лишь местные воспалительные реакции

и келоидные рубцы [4].

Исследования выявили связь развития БЦЖ - лимфаденитов с различными генерациями штамма, из которого готовилась вакцина БЦЖ [9].

Переход от перорального к внутрикожному методу вакцинации и ревакцинации БЦЖ несколько изменил структуру поствакцинальных осложнений [10, 12]. На первое место вышли региональные лимфадениты, за ними следуют язвы, «холодные» абсцессы. При ревакцинации БЦЖ в результате патологического заживления в зоне местной прививочной реакции могут развиваться келоидные рубцы [4, 8]. Это свидетельствует о том, что причинами возникновения большинства осложнений после иммунизации туберкулезной вакциной, помимо биологических свойств вакцинного штамма, могут являться нарушения техники внутрикожного введения препарата или показаний к проведению прививки.

В развитии тяжелых осложнений (особенно костных и генерализованной БЦЖ-инфекции) важную роль играет состояние иммунной системы привитого ребенка [13]. Как известно, новорожденные практически не синтезируют собственных иммуноглобулинов и получают их от матери через плаценту (IgG) или с молоком (IgA). IgM не поступает от матери и синтезируется самим новорожденным в незначительном количестве. Таким образом, гуморальный иммунитет новорожденных несовершенен [3]. Иначе обстоит дело с показателями Т-клеточного иммунитета. Относительное количество Т-лимфоцитов несколько снижено, они функционально активны, однако выделяют не все цитокины. В период новорожденности отмечается неполноценность завершающей стадии фагоцитоза, а также снижение опсонизирующей активности сыворотки и хемотаксиса клеток. Содержание комплемента и пропердина при рождении снижено, в большинстве случаев снижена и бактерицидность сыворотки крови. Указанные особенности создают благоприятные условия для развития инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных детей [7] и могут повышать риск возникновения осложнений при вакцинации живой вакциной.

Наличие вакцины БЦЖ в организме приводит к его иммунной перестройке – развитию специфического иммунитета. [8,10, 11, 16].

Учитывая важность своевременного выявления и необходимость проведения адекватных мероприятий в случаях возникновения осложнения после введения

вакцины БЦЖ или БЦЖ-М, комплекс организационных действий по своевременному выявлению заболевания, последующему лечению и диспансерному наблюдению за детьми с данной патологией определен Приложением №5 к Приказу №109 МЗ РФ от 21.03.2003г.[18]

В соответствии с Приказом №109, дети с осложнениями вакцинации БЦЖ наблюдаются в 5 группе диспансерного учета (ГДУ). Пациенты с персистирующей и диссеминированной БЦЖ-инфекцией, включая поражение костно-суставной системы, гнойно-казеозные лимфадениты (с поражением 2 и более групп лимфоузлов) наблюдаются в 5-А ГДУ. Дети с ограниченными и локальными поражениями (гнойно-казеозный лимфаденит одной группы ЛУ, лимфадениты без свища, холодный абсцесс, язва, инфильтрат размером более 1см, растущий келоидный рубец) наблюдаются в

5-Б ГДУ. Наконец, лица с неактивной БЦЖ-инфекцией: (впервые выявленные с БЦЖ-лимфаденитом в фазе кальцинации, не растущим келоидным рубцом или переведенные из 5-А и 5-Б групп) - в 5-В ГДУ.

Целью настоящего исследования явился анализ распространенности и структуры осложнений после иммунизации детей туберкулезной вакциной в регионах СЗФО по сравнению с данными по России в целом.

Материал и методы

Были проанализированы 198 карт регистрации осложнений (соответствует 198 детей) на прививку БЦЖ или БЦЖ-М у всех детей (0-14 лет), взятых на учет в противотуберкулезных диспансерах (ПТД) территорий Северо-Запада (СЗФО): Мурманской, Новгородской, Псковской, Калининградской, Ленинградской областей и Республики Коми; в 2000-2010гг.

Таблица 1. Список территорий и количество карт регистрации осложнений, включенных в исследование

Территории СЗФО	Анализируемый период	Количество детей, зарегистрированных с осложнениями на вакцинацию БЦЖ в исследуемых территориях
Калининградская о.	2007-2010гг	32
Коми Республика	2003-2010гг	88
Ленинградская обл.	2000-2008гг	10
Мурманская обл.	2000-2010гг	28
Новгородская обл.	2000-2010гг	31
Псковская обл.	2004-2009гг	9
Всего включено в исследование		198

В исследуемой группе детей 0-14лет мальчиков и девочек оказалось поровну: соответственно 55,6% и 44,4% (110 и 88 человек). Среди исследуемой группы 25 детей (12,6%) были вакцинированы БЦЖ-М. В территориях, где проводился анализ, в общей сложности, осложнения вызвали 103 различных серии вакцины, серия вакцины не была установлена в 7 случаях (3,5%).

Кроме того, были проанализированы данные государственной статистической отчетности за 2006 - 2013гг (ф.33).

Анализ данных проводился с использованием методов вариационной и непараметрической статистики.

Результаты.

Установлено, что 94,0% детей изучаемой группы, наблюдавшихся в ПТД СЗФО по поводу осложнений

на вакцинацию и ревакцинацию БЦЖ, были привиты противотуберкулезной вакциной в городах (областных и районных центрах). Осложнения на ревакцинацию БЦЖ получили 5 детей (2,5%), из них 1 ребенок – на вторую ревакцинацию. Возраст проведения вакцинации был известен у 93 детей: из них до 3-го дня жизни вакцинировано 13 (14,0%) детей; в рекомендуемые для здоровых детей сроки от 3 до 10 дня жизни (чаще - в роддоме) – 68 детей (73,1%); от 11 дней до 1 года – 9 детей (9,7%); свыше 1 года – 3 ребенка (3,2%). На основании возраста проведения вакцинации, который увеличивается при выявлении патологии при рождении, можно сделать вывод, что осложнения на вакцинацию БЦЖ возникают как у рожденных здоровыми, так и у ослабленных детей.

По нашим данным, осложнения, вызванные вакциной одной и той же серии, отмечались только

в определенной территории, что, вероятно, связано с особенностями поставки вакцин. Вместе с тем, серии вакцин, применявшихся в конкретной территории и вызывающих осложнения 2 и более раз, прослежены у 56,8% детей, привитых известными сериями вакцины. В исследуемой группе были выделены серии, особенно часто приводившие к осложненному поствакцинальному процессу: в Калининградской области это серия 61 (40,6% осложнений по области); в Республике Коми – серия 201 (9,0% осложнений) и серия 258 (8,0%); в Новгородской области – серия 239 (19,4% от числа всех зарегистрированных в данной территории за указанный период осложнений).

В структуре осложнений среди 198 детей исследуемой группы основное место (68,2%) занимали БЦЖ-лимфадениты (чаще подмышечные, на стороне введения вакцины); осложнения со стороны КСС составляли 18,2%, в том числе на так называемые «туберкулезные оститы» и «туберкулезные кокситы», которые наблюдались как туберкулез, без бактериологической верификации диагноза, по I ГДУ. Холодные абсцессы составили около 9,0%, однако доля их может возрасти, если все территории будут регистрировать все выявленные случаи.

Установлено, что структура зарегистрированных осложнений сильно зависит от подходов, принятых в регионе. Так, в одних областях, наряду с БЦЖ-оститами и пр., регистрируются и холодные абсцессы, а в других холодные абсцессы, появление которых

связывают с нарушением техники введения вакцины, не регистрируются.

Например, все осложнения (9 случаев), зарегистрированные в одной из территорий, это осложнения со стороны КСС, при этом диагноз «БЦЖ-остит» выставлен лишь в 2 случаях, один из которых со временем переведен в 1ГДУ из 5ГДУ; еще 4 ребенка с диагнозом «Туберкулезный остит» наблюдаются по 5а ГДУ, а трое других с таким же диагнозом – по 1 ГДУ. В 8% случаев имеются расхождения в формулировке диагноза с принятой классификацией [МКБ-10], что приводит к возможности произвольной регистрации (например, «Туберкулезный остит БЦЖ этиологии, Ia ГДУ»).

Имеются проблемы со сроками установления диагноза «БЦЖ-лимфаденит», часто выявляющегося в фазе кальцинации (5в ГДУ): одни территории берут детей под наблюдение и в этой стадии, а другие наблюдают их, не регистрируя.

При анализе официальной отчетности (форма статистической отчетности 33) было установлено, что показатель числа впервые выявленных (взятых на учет) осложнений на вакцинацию БЦЖ у детей от 0 до 14 лет в СЗФО (в пересчете на 100000 детского населения) на протяжении 9 лет (2005 - 2013) был стабильно выше, чем в целом по России (рисунок 1), однако и в СЗФО, также, как и в целом по России, наблюдается тенденция к снижению этого показателя.

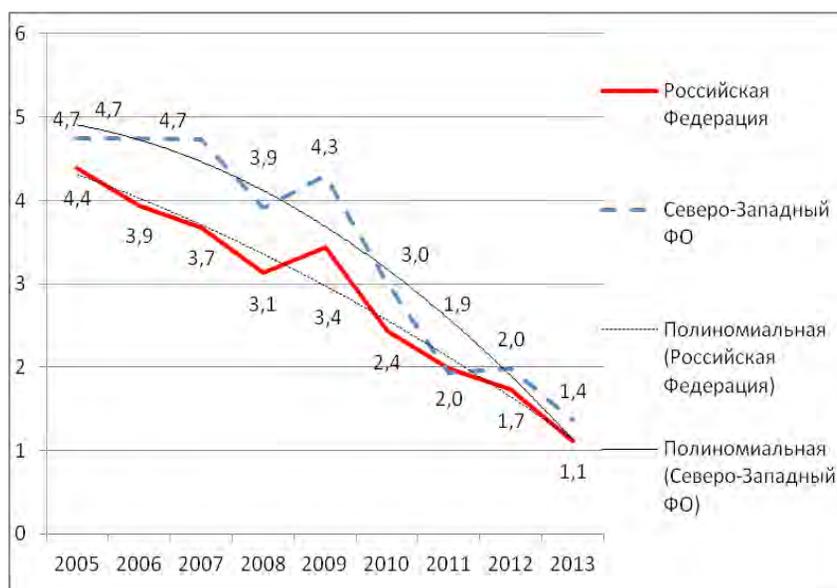


Рисунок 1. Число впервые выявленных осложнений на вакцинацию БЦЖ (взятые в 5 ГДУ) у детей от 0 до 14 лет в СЗФО и РФ (в пересчете на 100000 детского населения)

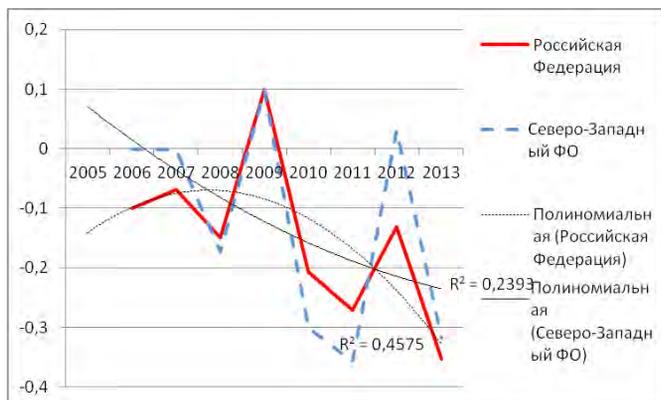


Рисунок 2. Динамика темпа прироста осложнений на БЦЖ (взятые в 5 ГДУ) в пересчете на 100000 детского населения (0-14 лет) в России и СЗФО в 2006-2013гг.

Темп прироста показателя в РФ и СЗФО меняется неравномерно (рисунок 2): в СЗФО

– имеется некоторая тенденция к ускорению снижения показателя ($R^2 = 0,24$).

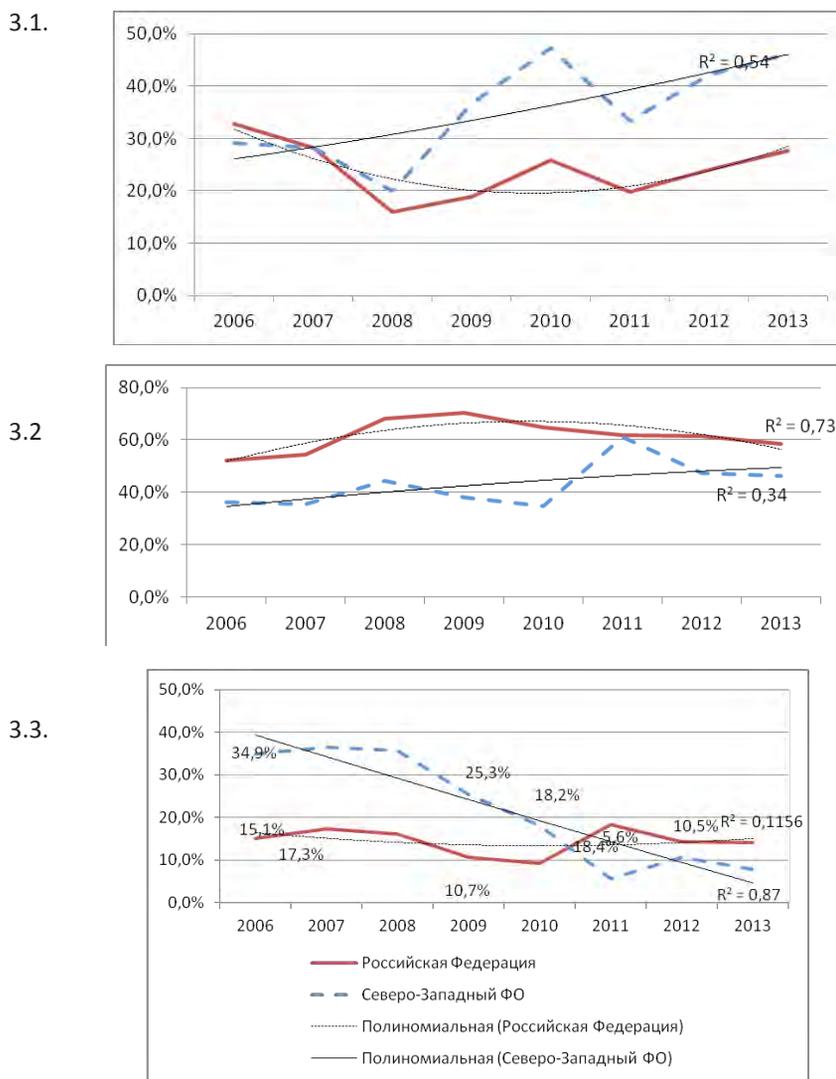


Рисунок 3. Структура 5 группы диспансерного учета по подгруппам в динамике (%): 3.1.) доля регистрируемых в 5А подгруппе; 3.2.) доля 5Б подгруппы; 3.3) доля 5В подгруппы среди впервые выявленных детей (0-14 лет) с БЦЖ-инфекцией на территории Северо-Запада и России (форма статистического учета 33).

В структуре 5 ГДУ мы обратили внимание на различие в удельном весе числа детей, взятых под наблюдение в 5 А ГДУ (диссеминированная БЦЖ-инфекция, то есть самые тяжелые осложнения) в СЗФО и в России в целом (рисунок 3.1). Доля тяжелых осложнений, взятых под наблюдение в СЗФО с 2008 года, достоверно выше, чем в РФ за тот же период ($p < 0,01$), и продолжает расти ($R2 = 0,59$).

При этом доля ограниченных и локальных осложнений (5Б ГДУ) на Северо-Западе постоянно ниже, чем в целом по стране (рисунок 3.2), и динамика ее имеет разнонаправленные тенденции: по РФ – снижение ($R2 = 0,82$), а по СЗФО – тенденцию к росту ($R2 = 0,37$).

Частота выявления неактивной БЦЖ-инфекции (5 В ГДУ) с 2001 по 2013 год резко (почти на 30%) снизилась как в РФ, так и на Северо-Западе, однако тенденции последних 3-5 лет также стали разнонаправленными: по России намечается достоверный рост, а по СЗФО – снижение доли этого показателя в структуре 5 ГДУ (рисунок 3.3).

Причиной снижения доли неактивной БЦЖ-инфекции (5В ГДУ) в СЗФО может быть как задержка в выявлении осложнений, так и – наличие в СЗФО общепризнанного Центра для обследования и лечения детей с осложненным течением прививочной реакции костно-суставной локализации в ФГБУ «СПбНИИФ».

Вместе с тем, столь значительное превышение доли 5А группы в СЗФО может свидетельствовать о возможном несвоевременном выявлении тяжелых осложнений в других регионах России, что может приводить к росту доли поздно выявленных осложнений, которые берутся на учет уже в неактивной фазе. Вместе с тем, причиной более низкой частоты осложнений, наблюдаемых в 5Б ГДУ, в СЗФО может быть наблюдение детей с подобными осложнениями и проведение курса амбулаторного лечения участковыми фтизиатрами в 0 ГДУ без их регистрации, однако это утверждение требует дополнительных доказательств.

Таким образом, наше исследование показало, что необходимо проведение обучения специалистов региональных диспансеров единым подходам к диагностике, лечению и диспансерному наблюдению детей с осложненной прививочной реакцией, а также правилам классификации осложнений на вакцинацию БЦЖ и формулировки диагноза.

Для решения этих задач, а также для мониторинга распространенности и лечения осложнений и проведению научных исследований причин

их возникновения и разработке методов их предотвращения необходим единый Центр осложнений на вакцинацию БЦЖ, который занимался бы не только лечением БЦЖ-оститов (такая работа проводится сегодня в ФГБУ «СПбНИИФ»). Работа Центра будет более эффективной при тесном контакте с ФГУН Государственный научно-исследовательский институт стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича Роспотребнадзора, производителями вакцины БЦЖ, и развитой обратной связи с регионами.

Список литературы

1. Аксенова В.А. Специфическая профилактика туберкулеза у детей и подростков и методы ее усовершенствования: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1993.
2. Брагинская В.П., Соколова И.Ф. Активная иммунизация детей. – М., 1990.
3. Клиническая иммунология / Под ред. А.В. Караулова. – М.: Мед. информ. агентство, 1999.
4. Лебедева Л.В., Николаева Н.В. // Хирургия. – 1981. – № 6. – С. 73–75.
5. Миллер Ф.Дж.У. Туберкулез у детей: Пер. с англ. – М., 1984.
6. Мощич П.С., Резник Б.Я., Еренков В.А. Профилактические прививки в практике педиатра. – Киев, 1975.
7. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста: Руководство. – М.: Медицина, 1996.
8. Тихилова М.И., Джелиев И.Ш., Попович В.С. и др. // Детская хирургия. – 2002. – № 3. – С. 37–40.
9. Урусов В.А., Мишина Р.Г., Тетьев И.Г. // Хирургия. – 1979. – № 6. – С. 129–131.
10. Arias F.G., Rodrigues M., Hernandez J.G. et al. // *Pediatr. Radiol.* – 1987. – V. 17. – P. 166–167.
11. Bergdahl S., Fellander M., Robertson B. // *J. Bone Joint Surg.* – 1976. – V. 58-B, N 2. – P. 212–216.
12. Casanova J.L., Blanche S., Emile J.F. et al. // *Pediatrics.* – 1996. – V. 98. – P. 774–778.
13. Geissler W., Pumberger W., Wurnigatal P. // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 1992. – V. 2, N 4. – P. 118–121.
14. Lin Ch.-J., Yang W.-S., Yan J.-J., Liu Ch.-Ch. // *J. Bone Joint Surg.* – 1999. – V. 81-A, N 9. – P. 1305–1311.
15. Lotte A., Wasz-Hockert O., Poisson N., Dumitrescu D. // *Bull. Intern. Union Against Tuberc.* – 1978. – V. 53. – P. 121–123.
16. Nishi J., Kamenosono A., Sarker K.P. et al. // *Pediatr.*

Infect. Dis. J. – 1997. – V. 16. – P. 332–333.

17. Позиция ВОЗ в отношении вакцин БЦЖ (январь 2004) www.who.int/immunization/documents/positionpapers/ru/

18. Инструкция по вакцинации и ревакцинации

против туберкулеза вакциной БЦЖ и БЦЖ-М (Приложение N 5) приказа №109 МЗ РФ от 21.03.2003г «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации