

УДК 616.71–018.46–002.1–053.2

Надійшла 10.02.2015

І. Д. ДУЖИЙ, В. А. СМІЯНОВ, М. Ю. ШЕВЧЕНКО, Ю. Ю. ШЕВЧЕНКО, Д. В. ОВЕЧКІН

ШТАМ ВАКЦИНИ БЦЖ ЯК ЧИННИК РОЗВИТКУ ПІСЛЯВАКЦИНАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ

Кафедра загальної хірургії, радіаційної медицини та фтизіатрії медичного інституту
(зав. – проф. І. Д. Дужий) Сумського державного університету
<mxm.shevchenko@gmail.com>

З огляду на різницю у частоті ускладнень щеплень у різних країнах закономірно виникає питання про можливий вплив на частоту ускладнень різних штамів вакцин БЦЖ. Метою роботи було проведення мета-аналізу поширеності та вивчення особливостей клінічного перебігу післявакцинальних ускладнень БЦЖ, їх можливий зв'язок з типом вакцинного штаму і встановлення чинників, які можуть спричинити розвиток таких ускладнень. Проведено ретроспективний аналіз лікування 218 дітей. Було виділено дві групи спостереження: перша – діти, які отримали БЦЖ-вакцину BCG-1 (Росія), друга – діти, вакциновані вакциною штаму SSI (Данія). За період спостереження в області було виконано 185 773 вакцинації БЦЖ. Серед них було 182 особи з місцевими ускладненнями БЦЖ-вакцинації та 36 дітей – з БЦЖ-оститом. Загальна частота БЦЖ-ускладнень становила 117,4 на 100 000 щеплень. Частота «місцевих» ускладнень становила 97,9 на 100 000 щеплень, а частота оститу – 19,4 на 100 000 щеплень.

Ключові слова: ускладнення БЦЖ, БЦЖ-остит, БЦЖ-лімфаденіт, російська вакцина (BCG-1), датська вакцина (SSI).

Вступ. Незважаючи на зусилля органів охорони здоров'я у всьому світі, не вдається досягти зниження захворюваності на туберкульоз, хоча й мають місце деякі позитивні зрушення. Рівень захворюваності на туберкульоз у світі повільно знижується з кожним роком. За даними глобальної доповіді ВООЗ 2015 р., досягнення досить значні: смертність від туберкульозу знизилася на 47 % порівняно з 1990 р. [11]. Загалом ефективна діагностика та лікування туберкульозу зберегли життя 43 млн осіб у період між 2000 і 2014 рр. У світі захворюваність на туберкульоз знизилася в середньому на 1,5 % на рік, починаючи з 2000 р., і на даний час рівень її на 18 % нижчий, ніж у 2000 р.

Однак, туберкульоз залишається однією з найсерйозніших загроз у світі. У 2014 р. зареєстровано 9,6 млн нових випадків туберкульозу: 5,4 млн серед чоловіків, 3,2 млн серед жінок і 1 млн серед дітей [11]. Від туберкульоза у 2014 р. померло 1,5 млн осіб, з яких приблизно 890 000 – чоловіки, 480 000 – жінок і 140 000 – дітей. В Україні захворюваність дітей на туберкульоз, на жаль, не має тенденції до зменшення [2]. Порівняно з 2012 р. у 2013 р. захворюваність на туберкульоз дітей збільшилась від 8,4 на 100 000 до 9 на 100 000 дітей, що сумарно становило 7,1 % [1].

Серед усіх заходів, спрямованих на зменшення захворюваності і смертності дітей, найбільш визнаним і виправданим залишається щеплення немовлят вакциною БЦЖ [3]. Протягом 90 років її застосування вакцина сприяла запобіганню захворюваності як дітей, так і дорослих [4]. Особливо це стосується запобіганню тяжким формам туберкульозу, до яких належать, насамперед, туберкульозний менінгіт і дисемінований туберкульоз [9, 10].

Разом з тим з кінця 80-х років минулого сторіччя дедалі частіше почали з'являтися повідомлення про ускладнення вакцинації БЦЖ [5]. Тоді частота БЦЖ-оститу в країнах Західної Європи (Швеція, Німеччина, Фінляндія, Данія, Чехія) становила 73 випадки на 100 000 вакцинованих дітей [8]. За публікацією інших авторів [9], їх частота становила 22 на 100 000 вакцинованих.

Серед ускладнень БЦЖ-щеплень найбільш поширені ті, що належать до місцевих (абсцес, лімфаденіт, келоїдний рубець) і дисемінованих – остеомієліт. Останні частіше називають БЦЖ-оститом [2].

Серед ризиків, що призводять до розвитку ускладнень щеплення, автори називають порушення техніки щеплення, імунодефіцит, неврахування протипоказань тощо [6, 7].

Актуальність проблеми. З огляду на неоднаковий відсоток ускладнень щеплення у різних країнах закономірно виникає питання про можливий вплив на частоту ускладнень різних штамів вакцин БЦЖ. Це, на нашу думку, визначає актуальність проблеми, вирішення якої може сприяти зменшенню не лише частоти ускладнень, а й скороченню фінансових витрат, пов'язаних з ними, а також збільшить прихильність батьків новонароджених до щеплення.

Мета дослідження – проведення мета-аналізу поширення та вивчення особливостей клінічного перебігу післявакцинальних ускладнень БЦЖ, їх можливий зв'язок з типом вакцинного штаму і встановлення чинників, що можуть спричинити розвиток таких ускладнень.

Матеріали і методи. Дослідження проводили на базі хірургічного відділення Сумської обласної дитячої клінічної лікарні (СОДКЛ) та у Сумському обласному клінічному туберкульозному диспансері (СОКТД) протягом 2001–2014 рр. Виконано ретроспективний аналіз результатів лікування 218 дітей. Серед них 182 особи з місцевими ускладненнями БЦЖ-вакцинації та 36 дітей з БЦЖ-оститом. За період дослідження на території Сумської області використовували два штами вакцин БЦЖ: протягом 2001–2007 рр. та 2013–2014 рр. – російська вакцина (BCG-1), 2008–2012 рр. – датська вакцина (SSI). Враховуючи клінічну важливість проблеми, при виконанні нами дослідження виділено дві групи: I – діти, які отримали БЦЖ-вакцину BCG-1 (Росія); II – діти, які отримали вакцину штаму SSI (Данія).

Для оцінки статистичних відмінностей між двома групами, що не має нормального розподілу, використано непараметричний критерій Манна – Уїтні та критерій χ -квадрат. Якщо рівень достовірності (P) був менше або дорівнював 0,05, то нульову гіпотезу з імовірністю 95 % відкидали. Статистичну обробку результатів проводили за програмою IBM SPSS Statistics 20.

Результати та їх обговорення. За період спостереження у Сумській області виконано 185 773 вакцинації БЦЖ. Загальна частота БЦЖ-ускладнень становила 117,4 на 100 000 щеплень, частота «місцевих» ускладнень – 97,9 на 100 000 щеплень, частота оститу – 19,4 на 100 000 щеплень.

Загальну кількість ускладнень у щеплених I групи (російська вакцина) за звітний період встановлено у 81 (37,2 %) дитини, після введення вакцини датського виробництва – у 137 (62,8 %). У 51 (63 %) дитини I групи виникли місцеві ускладнення. Російська вакцина стала причиною розвитку дисемінованого типу ускладнень (БЦЖ-остит) у 30 (37 %) дітей. При застосуванні датської вакцини (II група) у 131 (95,6 %) дитини щеплення супроводжувалося розвитком місцевих ускладнень, що частіше, ніж у щеплених I групи, в 1,5 раза ($P < 0,05$). У 6 (4,4 %) щеплених мав місце розвиток оститу, тобто дисемінованого ускладнення, що менше ніж серед дітей I групи (російська вакцина), у 8,4 раза ($P < 0,05$) (рис. 1).

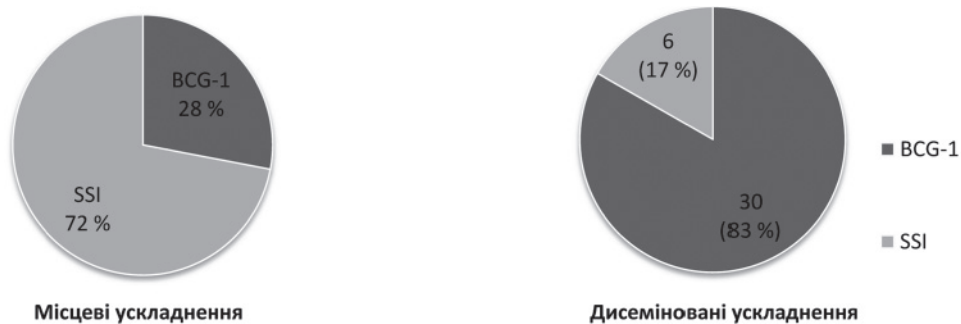


Рис. 1. Абсолютна кількість ускладнень за штамми вакцин



Рис. 2. Розподіл ускладнень за штамми вакцин

Серед дітей, у яких розвинулися ускладнення БЦЖ-щеплень, більшість були хлопчики – 119 (54,6 %), дівчаток – 99 (45,4 %). У I групі (російська вакцина) хлопчиків було 40 (49,4 %), дівчаток – 41 (50,6 %). Серед дітей II групи (датська вакцина) хлопчиків було 79 (57,7 %), дівчаток – 58 (42,3 %). Серед хлопчиків I групи місцеві ускладнення встановлено у 22 (43,1 %), серед дівчаток – у 29 (56,9 %); у II групі – відповідно у 75 (57,3 %) і у 56 (42,7 %) дітей. Дисеміновані ускладнення (БЦЖ-остит) серед хлопчиків I групи виявлено у 18 (60 %), серед дівчаток – у 12 (40 %). Серед хлопчиків II групи дисеміновані ускладнення виявлено у 4 (66,7 %), серед дівчаток – у 2 (33,3 %). Таким чином, частота БЦЖ-оститу у хлопчиків I групи була більшою, ніж у дівчаток, у 1,5 раза ($P < 0,05$), в II групі – відповідно у 2 рази ($P < 0,05$).

Переважає більшість дітей I групи (50; 61,7 %) була у віці до 1 року. Розвиток ускладнень серед дітей II групи у віці до 1 року відмічено у 131 (95,6 %). У віці до 4 міс також була більша кількість дітей в обох групах: у I – 31 (38,3 %), у II – 85 (62 %).

Серед 36 дітей з ускладненим перебігом вакцинації у вигляді БЦЖ-оститу, у 28 (77,8 %) він розвинувся у віці до 3 років. Разом з тим у 114 (62,6 %) дітей місцеві ускладнення виникли у віці до 4 міс.

На нашу думку, «ранній» розвиток (до 4 міс) місцевих ускладнень можна пояснити дією вакцини безпосередньо на місце введення, тобто безпосереднім подразненням цієї зони, що, можливо, не завжди має специфічний характер, а є відповіддю на подразнення, про що свідчить лівостороння локалізація ускладнення, оскільки щеплення звичайно виконують на лівому плечі. Разом з тим дисеміновані ускладнення розвиваються у «пізній» термін – до 3 років від моменту щеплення, коли були сформовані «належні умови» у вигляді сенсibilізації кісток та зниження загального імунітету.

Жителями міст серед досліджених було 163 (74,8 %), що у 3 рази більше, ніж сільських жителів, – 55 (25,2 %) ($P < 0,05$). Таке співвідношення виявлено як у дітей I групи: 59 (72,8 %) міських, 22 (27,2 %) сільських, так і II групи – відповідно 104 (75,9 %) і 33 (24,1 %). Отримані дані підтверджують негативний вплив патологічних екологічних чинників на частоту виникнення ускладнення щеплень незалежно від виробника вакцини. Додатковим підтвердженням цього є те, що найбільша кількість хворих дітей (125; 57,3 %) проживали на сході Сумської області, яку вважають найбруднішим регіоном викидами приватного та громадського транспорту і промисловими відходами.

У процесі дослідження виявлено, що у 176 (80,7 %) дітей, у яких виявлено ускладнення, були супутні захворювання, а у 29 з них – декілька супутніх хвороб (рис. 3). Так, у 23 (28,4 %) дітей I групи відмічено анемію, потім різноманітні запальні захворювання (ГРВІ, ринофарингіт, отит, кон'юнктивіт, мастит, омфаліт) – у 18 (22,2 %). Алергічні патологічні процеси зареєстровано у 12 (14,8 %) дітей; вроджені захворювання і пологову травму (вади розвитку, гідроцефалія, кила, новоутворення, обвиття пуповини, жовтяниця) – у 10 (12,4 %), неврологічні порушення (гіпоксично-ішемічні ураження ЦНС, крововиливи, синдром пригнічення, збудження) – у 9 (11,1 %). У 38 (27,7 %) дітей II групи встановлено анемію; у 36 (26,3 %) діагностовано запальні захворювання; супутні вроджені захворювання – у 22 (16,1 %); алергічні патологічні процеси – у 21 (15,3 %); неврологічні захворювання – у 19 (13,9 %) дітей. Загалом неврологічні захворювання встановлено у 28 (12,8 %) дітей з післявакцинальними ускладненнями, анемію – у 61 (28 %), запальні захворювання – у 54 (24,8 %) дітей, вроджені захворювання – у 32 (14,7 %), алергію – у 33 (15,1 %) дітей.

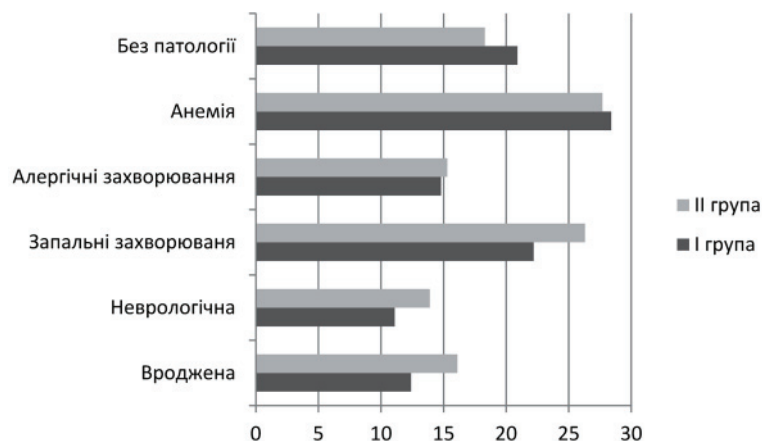


Рис. 3. Розподіл супутніх захворювань за групами

Отже, захворювання, які супроводжували ускладнення щеплень БЦЖ, за відносною частотою у дітей обох груп достовірно не різнилися. На підставі цього можна стверджувати, що супутні захворювання не були причиною ускладнень, а лише фоном, на якому розвинулися ці ускладнення. А причиною ускладнень були особливості застосованих при цьому вакцин.

Розподіл ускладнень БЦЖ-щеплень за календарними роками

Рік	Кількість щеплень	ПВУ	Ускладнення								% ПВУ	На 100 000 щеплень
			Лімфаденіт		Холодний абсцес		Поверхнева виразка		Остит			
			BCG-1*	SSI**	BCG-1*	SSI**	BCG-1*	SSI**	BCG-1*	SSI**		
2001	19 404	3	1	0	0	0	0	0	2	0	0,02	15,5
2002	16 761	4	0	0	0	0	0	0	4	0	0,02	23,9
2003	15 332	7	2	0	1	0	0	0	4	0	0,05	45,7
2004	14 564	5	4	0	0	0	0	0	1	0	0,03	34,3
2005	13 607	11	1	0	4	0	0	0	6	0	0,08	80,8
2006	13 375	8	1	0	3	0	0	0	4	0	0,06	59,8
2007	13 358	20	8	0	4	0	0	0	8	0	0,15	149,7
2008	12892	7	0	6	0	1	0	0	0	0	0,05	54,3
2009	12443	24	0	19	0	3	0	0	0	2	0,19	192,9
2010	11237	35	0	27	0	6	0	0	0	2	0,31	311,5
2011	10 075	23	0	21	0	2	0	0	0	0	0,23	228,3
2012	12 273	48	0	39	0	6	0	1	0	2	0,39	391,1
2013	9952	9	6	0	3	0	0	0	0	0	0,09	90,4
2014	10 500	14	0	0	13	0	0	0	1	0	0,13	133,3
Всього	185773	218	23	112	28	18	0	1	30	6	0,12	117,4
			135		46		1		36			

* БЦЖ-вакцина BCG-1 (Росія). ** БЦЖ-вакцина штаму SSI (Данія)

Як видно з таблиці, застосування вакцини БЦЖ у 2001 р. супроводжувалося розвитком ускладнень у 3 дітей, з них у 2 був БЦЖ-остит, у 1 – БЦЖ-лімфаденіт. У 2002 р. вакцинація спричинила виникнення ускладнення генералізованого типу у 4 дітей у вигляді БЦЖ-оститу. У 2003 р. у 4 (57 %) дітей виявлено БЦЖ-остит, у 2 – БЦЖ-лімфаденіт, у 1 – холодний абсцес. У 2004 р. у 4 (80 %) дітей діагностовано лімфаденіт, у 1 (20 %) – остит. У 2005 р. кількість ускладнень збільшилась до 11: у 6 (54,6 %) дітей встановлено БЦЖ-остит, у 4 (36,4 %) – холодний абсцес, у 1 (9,1 %) – БЦЖ-лімфаденіт. У 2006 р. було деяке зменшення кількості ускладнень до 8: БЦЖ-остит – у 4 (50 %), у 3 (37,5 %) – холодний абсцес та у 1 (12,5 %) – лімфаденіт. У 2007 р. збільшилась кількість післявакцинальних ускладнень до 20, зокрема діагностовано більше місцевих процесів: у 8 (40 %) дітей – БЦЖ-лімфаденіт, у 4 (20 %) – холодний абсцес. Генералізований тип ускладнень (БЦЖ-остит) виявлено у 8 (40 %) вакцинованих. У 2008 р. у 6 (85,7 %) діагностовано лімфаденіт і у 1 (14,3 %) – холодний абсцес. У 2009 р. збільшилась кількість місцевих ускладнень до 19 (79,2 %) за рахунок БЦЖ-лімфаденіту; кількість холодного абсцесу збільшилась до 3 (12,5 %), БЦЖ-оститу – до 2 (8,3 %). У 2010 р. кількість ускладнень збільшилась до 35 за рахунок місцевих ускладнень: у 27 (77,2 %) – лімфаденіт, у 6 (17,1 %) – холодний абсцес. Кількість оститу становила 2 (5,7 %), як і у 2009 р. У 2011 р. кількість ускладнень БЦЖ-вакцинації зменшилась до 23: лімфаденіту – до 21 (91,3 %), холодного абсцесу – до 2 (8,7 %). У 2012 р. кількість ускладнень збільшилась до 48: у 39 (81,3 %) дітей – лімфаденіт, у 6 (12,5 %) – холодний абсцес, у 1 (2,1 %) – поверхнева виразка, у 2 (4,2 %) – БЦЖ-остит. У 2013 р. мало місце зменшення кількості ускладнень до 9: у 6 (66,7 %) дітей – лімфаденіт, у 3 (33,3 %) – холодний абсцес. У 2014 р. було 14 випадків ускладнень: у 13 (92,9 %) – холодний абсцес, у 1 (7,1 %) – БЦЖ-остит.

Таким чином, застосування російської вакцини викликало розвиток ускладнень у 81 (37,2 %) дитини, у 30 (37 %) з них виникло дисеміноване ускладнення – БЦЖ-остит. Застосування вакцини датського виробництва викликало ускладнення у 137 (62,8 %) дітей і лише у 6 (4,4 %) з них це було дисеміноване ускладнення – остит, що менше, ніж при застосуванні російської вакцини, у 8,4 раза ($P < 0,05$). Датська вакцина викликала розвиток місцевих ускладнень у 131 ще-

пленої дитини, що у 2,6 раза частіше, ніж у I групі – у 51 (63 %). Загалом 83,3 % БЦЖ-оститу розвинулося після застосування штаму вакцини BCG-1 російського виробництва.

Висновки. 1. Більшість БЦЖ-оститу (83,3 %) була викликана введенням російського штаму вакцини BCG-1. 2. БЦЖ-остит здебільшого виникав у дітей віком до 3 років (77,8 %). 3. Ускладнення БЦЖ частіше розвивалися на фоні анемії (28 %), неспецифічних запальних захворювань (24,8 %), алергічних процесів (15,1 %), вроджених вад розвитку (14,7 %) та неврологічних хвороб (12,8 %), які можна вважати «провокуючим» фактором ускладнення щеплення, але не причинним. 4. Переважна більшість дітей (97,2 %) з місцевими ускладненнями були віком до 1 року, 62,6 % – до 4 міс. 5. Серед місцевих післявакцинальних ускладнень найчастішим був лімфаденіт – у 135 (61,9 %) дітей, в основному пахвової локалізації зліва. 6. Враховуючи отримані результати, вважаємо за необхідне ініціювати випуск вакцини БЦЖ вітчизняного виробництва.

Список літератури

1. Білогорцева О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей в Україні та шляхи удосконалення надання протитуберкульозної допомоги дітям // Современная педиатрия. – 2014. – № 5 (61). – С. 22–26.
2. Білогорцева О. І. Імунопрофілактика туберкульозу у дітей: проблеми і перспективи // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 3. – С. 29–30.
3. Біломеря Т. А., Коломійцева Г. М., Кирилова Т. А. Ускладнення у дітей після БЦЖ-вакцинації // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 1. – С. 53–55.
4. Журило И. П., Черкуи А. В., Латышов К. В. и др. Поствакцинальные БЦЖ-осложнения в детской хирургической практике // Хірургія дитячого віку. – 2012. – № 4 (37). – С. 70–74.
5. Камаева Н. Г. Дифференциальная диагностика оститов туберкулёзной и БЦЖ-этиологии у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2010. – 165 с.
6. Костроміна В. П., Стриж В. О. БЦЖ-вакцинація у дітей та її можливі ускладнення // Здоров'я України. – 2008. – № 4/1. – С. 54–55.
7. Фомищева Н. И., Хижняк Т. А., Дышко М. В. и др. Проблемы дифференциальной диагностики осложнений вакцинации БЦЖ // Пробл. туберкулёза. – 2004. – № 5. – С. 14–16.
8. Bolger T., O'Connell M., Menon A., Butler K. Complications associated with the bacille Calmette-Guérin vaccination in Ireland // Arch. Dis. Child. – 2006. – Vol. 91, N 7. – P. 594–597.
9. Liu Jun, Tran Vanessa, Leung Andrea S. et al. BCG vaccines, their mechanisms of attenuation and impact on safety and protective efficacy // Human vaccines. – 2009. – Vol. 5, N 2. – P. 70–78.
10. Venkataraman A., Yusuff M., Liebeschuetz S. et al. Management and outcome of Bacille Calmette-Guérin vaccine adverse reactions // Vaccine. 2015 Aug 12. pii: S0264-410X(15)01107-X. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.07.103. [Epub ahead of print].
11. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015 from www.who.int/tb/data.

ШТАММ ВАКЦИНЫ КАК ФАКТОР РАЗВИТИЯ ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ

И. Д. Дужий, В. А. Смиянов, М. Ю. Шевченко, Ю. Ю. Шевченко, Д. В. Овечкин (Сумы, Украина)

Учитывая разницу в частоте осложнений прививок в разных странах, закономерно возникает вопрос о возможном влиянии на частоту осложнений различных штаммов вакцин БЦЖ. Целью работы было проведение мета-анализа распространённости и изучение особенностей клинического течения поствакцинальных осложнений БЦЖ, их возможную связь с типом вакцинного штамма и установления факторов, которые могут способствовать развитию таких осложнений. Проведён ретроспективный анализ лечения 218 детей. Было выделено две группы наблюдений: первая – дети, получившие БЦЖ-вакцину BCG-1 (Россия), вторая – дети, которые вакцинированы вакциной штамма SSI (Дания). За период наблюдения в Сумской области было выполнено 185773 вакцинации БЦЖ. Среди них было 182 ребёнка с местными осложнениями БЦЖ-вакцинации и 36 детей – с БЦЖ-оститом. Общая частота БЦЖ-осложнений составила 117,4 на 100 000 прививок; частота «местных» осложнений – 97,9 на 100 000 прививок, а частота остита – 19,4 на 100 000 прививок.

Ключевые слова: осложнения БЦЖ, БЦЖ-остит, БЦЖ-лимфаденит, российская вакцина (BCG-1), датская вакцина (SSI).

BCG VACCINE STRAIN, AS A RISK FACTOR OF POSTVACCINAL COMPLICATIONS

I. D. Duzhyi, V. A. Smiyanov, M. Y. Shevchenko Y. Y. Shevchenko, D. V. Ovechkin (Sumy, Ukraine)

Sumy State University, Medical Institute, Department of General Surgery,
radiation medicine and phthisiology

The various levels of complications resulting from BCG vaccination in different countries may raise a legitimate question of possible impact of various vaccine strains on frequency of such complications. The purpose of this research was to conduct analysis of prevalence and clinical specifics of BCG caused complications, their possible connection to vaccine strains and route causes increasing probabilities for development of such complications. The retrospective analysis of treatment of 218 children was conducted. Two groups of patients were formed: first group of children were vaccinated with BCG-1 (manufacturer Russia), the second group of children were vaccinated with SSI (manufacturer Denmark). Within the timeframe of research 185773 BCG vaccinations were performed in Sumy region. The statistics of complications were as follows: 182 children had localized complications and 36 children had osteitis caused by BCG. The overall frequency of BCG complications was 117,4 cases for 100 000 vaccinations. The frequency of localized complications was 97,9 cases and 19,4 osteitis cases respectively for 100 000 vaccinations.

Key words: complications of BCG vaccination, BCG osteitis, BCG lymphadenitis, Russian vaccine (BCG-1), Danish vaccine (SSI).