

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ ВАКЦИНАЦИЯ БЦЖ: «ЗА» И «ПРОТИВ»

*Чугаев Ю.П., Голубев Д.Н., Камаева Н.Г., Гринберг Л.М., Камаев Е.Ю.,
Чарыкова Г.П.*
ФГУ «УНИИФ» Минздравсоцразвития России, Екатеринбург

BCG VACCINATION: PRO AND CONTRA

*Chugaev U.P., Golubev D.N., Kamaeva N.G., Grinberg L.M., Kamaev E.U.,
Charykova G.P.*
Ural research institute for phthiziopulmonology. Yekaterinburg

Резюме

В данной статье приведены некоторые исторические сведения, касающиеся вакцино-профилактики туберкулеза в нашей стране, аргументы «за» и «против» вакцинации. Кроме того, показаны результаты собственных исследований, направленных на повышение качества дифференциальной диагностики поствакцинальных и туберкулезных оститов у детей. Даны сравнительные характеристики БЦЖ-оститов, туберкулеза костей и органов дыхания у детей, показаны статистические данные заболеваемости поствакцинальными оститами детей Свердловской области в динамике. Продемонстрированы клинические примеры поствакцинальных оститов.

Ключевые слова: вакцинация БЦЖ, БЦЖ-оститы, туберкулез у детей.

Summary

Several historical facts, concerning vaccination for tuberculosis in our country, arguments pro and contra described in the article.

In addition, the results of first hand investigations, designed to increase quality of differential diagnostic of postvaccinal and tuberculosis osteitis in children, were described.

Comparative characteristics of BCG osteitis, tuberculosis of bones and respiratory system in children described, statistical data on incidence of postvaccinal osteitis in children of Sverdlovsk region had been done.

Clinical examples of postvaccinal osteitis was demonstrated.

Keywords: BCG vaccination, BCG osteitis, tuberculosis in children

Проводимая в нашей стране с 1962 года внутрикожная противотуберкулезная иммуно-профилактика новорожденных вакциной БЦЖ, а также ревакцинация детей, подростков и взрослых лиц до 30-летнего возраста дали несомненный эпидемиологический эффект, но наибольший эпидемиологический эффект достигнут среди детей раннего возраста и подро-стков (Л.А. Митинская, Ю.П. Чугаев, В.А. Аксенова).

Показателен в этом контексте эпизод, имевший место в 1979 году, когда приказом МЗ СССР №202 было введено достаточно много противопоказаний для вакцинации новорожден-ных, что практически коснулось 10% от числа всех рождавшихся в тогдашнем Советском Союзе. Уже через год повсеместно отмечено учащение новых случаев туберкулеза среди де-тей раннего возраста (Чугаев Ю.П.).

До введения в действие приказа №202, из числа детей, ежегодно заболевших локальным туберкулезом, лица раннего возраста составляли 10-12%. Уже через 4 года от начала реализации положений приказа их доля повысилась до 30-32%. По инициативе Главного детского фтизиатра СССР профессора Л.А. Митинской было созвано совещание ведущих фтизиопедиатров страны, которые поняв, что причина беспрецедентного роста заболеваемости туберкулезом детей раннего возраста кроется в накоплении не вакцинированных детей. По результатам совещания был подготовлен проект Приказа МЗ СССР №991, который был утвержден и резко расширил показания к прививке.

С целью специфической профилактики стала применяться мало реактогенная вакцина, получившая название БЦЖ-М.

Введение в клиническую практику нового нормативного документа позволило прививать до 98% новорожденных, что не замедлило дать результаты: в течение 4-х лет доля детей раннего возраста среди заболевших локальным туберкулезом лиц снизилась, составив те же 10-12%, как и было до введения списка из 23 противопоказаний в 1979 году (рис.1).

Проведенные в 80-90-ые годы масштабные клинко-эпидемиологические исследования (Л.А. Митинская, В.А. Аксенова, Ю.П. Чугаев) доказали факт того, что вакцинация существенно меняет структуру клинических форм туберкулеза среди детей раннего возраста в сторону более легких маловыраженных форм заболевания, в то время как среди больных милиарным туберкулезом не привитые БЦЖ дети составили 100%, осложненно протекающим локальным туберкулезом – 83,5%, туберкулезным менингитом – 76%.

Научные исследования по выявлению наиболее уязвимых для туберкулезной инфекции контингентов показали, что не вакцинированные или некачественно привитые и ревакцинированные БЦЖ дети достоверно чаще заболевают туберкулезом в сравнении с лицами, имеющими хорошо выраженный постпрививочный кожный знак, что позволило отнести не вакцинированных лиц в группу повышенного риска заболевания туберкулезом (Ю.П. Чугаев, Н.Г. Белобородова).

Таким образом, вышеизложенные данные позволяют расценивать качественную вакцинацию БЦЖ детей и подростков как технологию, повышающую резистентность развивающегося организма к туберкулезной инфекции.

Многолетний опыт вакцинопрофилактики БЦЖ высветил и негативные явления, в частности, тот факт, что осложненное течение прививок наблюдается по различным данным у 0,02%-0,09% вакцинированных. В ряде регионов на один случай локального туберкулеза у детей приходилось до 17 случаев осложненного течения прививки, что оказывало и оказывает весьма негативное влияние на мнение родителей о вакцинопрофилактике туберкулеза. Кроме того, у 60-62% привитых детей выявляется поствакцинальная реакция на 2ТЕ ППД-Л, что снижает результативность массовой туберкулинодиагностики, приводя к гипо- и гипердиагностике инфицированности со всеми вытекающими последствиями. До введения в практику диаскинтеста не существовало абсолютно достоверной технологии дифференциальной диагностики вирулентного инфицирования и поствакцинальной аллергии. Таким образом, баланс «за» и «против» вакцинации указывает на необходимость сохранения вакцинопрофилактики туберкулеза в полном объеме, несмотря на сохраняющуюся проблему поствакцинальных осложнений, что иллюстрирует рисунок 2.

Современная реальность такова, что все-таки количество предотвращенных вакцинацией случаев туберкулеза существенно превышает количество осложнений противотуберкулезной вакцинации и прививочную работу в существующей достаточно сложной эпидемиологической ситуации прекращать, либо как-то ослаблять не следует. Когда же число осложнений превысит или сравняется с числом предотвращенных случаев туберкулеза, будет целесообразно прекратить массовую вакцинопрофилактику, оставив ее для отдельных контингентов детей. Однако подобный сценарий развития событий будет возможен лишь, когда риск ежегодного инфицирования или показатель виража туберкулиновых проб составит 0,1% и менее, в то время как сейчас этот показатель имеет тенденцию к росту и составляет 1,5-2,0%.

Мировой опыт вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний свидетельствует, что нет вакцин, которые бы не давали нежелательных реакций у отдельных людей. Вакцина БЦЖ не является исключением, а в Приказе МЗ РФ №109 от 2003 года приводится перечень возможных осложнений, которые поделены на четыре категории. И если осложнения I категории в виде локальных кожных поражений, регионарных лимфаденитов хорошо изучены в плане диагностики, терапии и реабилитации и не наносят существенного вреда здоровью вакцинированных, то осложнения II категории, квалифицируемые как «персистирующая и диссеминированная БЦЖ инфекция без летального исхода», в течение последнего десятилетия встречающиеся значительно чаще и повсеместно в России в виде БЦЖ-оститов, требуют более сложной дифференциальной диагностики, являются тяжелой патологией, для лечения которой применяются высокотехнологичные методы (В.А. Аксенова, А.Ю. Мушкин, К.Н. Коваленко, 2007). По данным тех же авторов, у детей локальные костные поражения с морфологическим субстратом, идентичным

классическому туберкулезу, в 75% наблюдений могут иметь БЦЖ-этиологию. Сложность дифференциальной диагностики осложненного течения вакцинации БЦЖ с истинным туберкулезом определяется идентичностью морфологических структур, будь то локальные осложнения прививки, лимфадениты, оститы и т.п. проявления (Л.М. Гринберг с соавторами), достаточно редким выявлением в гистологическом материале микобактерий туберкулеза и невозможностью для большинства противотуберкулезных учреждений проведения молекулярно-генетических исследований патологического материала на предмет обнаружения ДНК *M. bovis* BCG. Вышеназванные обстоятельства, обусловленные несовершенством диагностики, могут вводить в заблуждение авторов исследований и принимать участвовавшие случаи осложненного течения вакцинного процесса за «эпидемию костного туберкулеза у детей» (О.Б. Нечаева с соавторами, 2004г.).

Имея достаточный в количественном отношении клинический материал и соответствующее ресурсное обеспечение мы поставили цель: повысить качество дифференциальной диагностики оститов с морфологическим субстратом туберкулеза у вакцинированных БЦЖ детей на основании комплексной оценки эпидемиологических, медико-социальных, клинических и молекулярно-генетических характеристик.

Материалы и методы. В соответствии с поставленной целью обследован 91 ребенок с костно-деструктивным туберкулезным процессом, проведена комплексная оценка преморбидного состояния, эпидемиологических, медико-социальных аспектов жизни детей (84 ребенка с БЦЖ-оститами, 7 – с туберкулезными оститами). Для сравнения проанализирован 31 случай туберкулеза органов дыхания у детей. Проведенное ПЦР-исследование операционных биоптатов костной ткани, архивного гистологического материала из очагов костной деструкции и культур микобактерий, полученных при посеве операционного материала 47 детей с БЦЖ-оститами позволило верифицировать этиологию (выявить ДНК *M. bovis* BCG) у 21 пациента (45%).

Морфологическое исследование биопсийного и/или операционного материала выявило картину продуктивно-некротического туберкулезного воспаления во всех препаратах костно-деструктивных очагов (д.м.н., проф. Л.М. Гринберг, Н.А. Анисимова).

Результаты и их обсуждение. Анализ возрастной структуры детей с БЦЖ-оститами показал, что 95% заболевших пребывали в раннем возрасте (до 3-х лет), а 88% детей заболели в первые два года жизни (таблица 1).

При анализе структуры локализаций костно-деструктивных процессов выявлено, что у 48,3% (n=42 из 87 локализаций) от общего числа детей с БЦЖ-оститами наблюдалось поражение мелких и плоских костей – грудины, ребер, костей стопы (таблица 2). Подобная структура локализаций значительно отличается от той, которую наблюдал и описывал профессор П.Г. Корнев (1959г.) в период, когда массовой внутрикожной вакцинации детей БЦЖ не было.

Наиболее существенные характеристики детей с БЦЖ-оститами и детей, которым диагностирован классический туберкулез (костный и органов дыхания), представлены в таблице 3. Дети с туберкулезом проживали в значимо худших материально-бытовых условиях, чем дети с поствакцинальными оститами. Также различным был результат эпидемиологического поиска возможных источников туберкулезной инфекции: среди больных классическим туберкулезом 84% состояли в контакте с больным туберкулезом, среди детей с оститами – 2%.

Отличаются и способы выявления пациентов, так у больных раннего возраста с локальным туберкулезом заболевание выявлялось при обследовании контактных, при целенаправленном обследовании детей с симптомами хронической интоксикации, а также по изменению туберкулиновой чувствительности. Больные с оститами (как туберкулезной, так и БЦЖ-этиологии) всегда выявлялись по заболеванию, характеризующемуся незначительной общей воспалительной реакцией, но достаточно четко выраженной локальной симптоматикой, явившейся поводом для проведения оперативного вмешательства с последующим гистологическим исследованием операционного материала. Характернейшей чертой оститов явилась монолокализация заболевания в 96% наблюдений, тогда как классический туберкулез в раннем возрасте характеризовался поражением лимфатического аппарата (96,4%), легочной ткани (28%) и острым течением за которым, как правило, кроется полиорганный туберкулез. У детей основной (дети с БЦЖ-оститами) и контрольной групп (с туберкулезом костей и органов дыхания) наблюдалась и различная туберкулиновая чувствительность. Так дети с БЦЖ-оститами проявляли реакцию на средне

специфическом уровне, т.е. реагировали на 2ТЕ ППДЛ положительно. У 51,6% детей с туберкулезом реакция на туберкулин была гиперергической. Применение внедренного в практику диаскинтеста у 11 детей с БЦЖ-оститами дало отрицательный результат.

Гистологическая картина образцов операционных биоптатов при туберкулезных и БЦЖ-оститах была идентичной.

Серия клинических наблюдений поствакцинальных оститов иллюстрирует вышеизложенное.

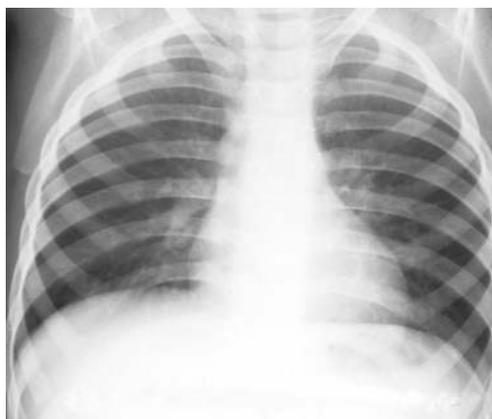


Ребёнок И., мальчик, возраст 1 год 8 мес., семья без признаков асоциальности. Диагноз: БЦЖ-остит проксимального эпиметафиза левой большеберцовой кости, верифицированный (ПЦР культуры и архивного гистологического материала). Выявлен по заболеванию в 01.07г. в возрасте 1 год 4 мес. Вакцинация против туберкулёза в роддоме: вакцина БЦЖ-М, с. 517, поствакцинальный кожный знак 5 мм. Реакция Манту: 06г. – гип; 07г. – пап.10 мм. Тубконтакта нет, окружение обследовано. Гистологическое исследование выявило продуктивно-некротический туберкулёзный остит в фазе прогрессирования, окраска препа-рата по Циль-Нильсену отрицательна. При рентгеномографическом исследовании органов грудной клетки в легких без патологических изменений. На рентгенограммах костей нижних конечностей в проксимальном эпиметафизе левой большеберцовой кости по медиальной поверхности определяется очаг деструкции 2,0x2,0 см с неровными достаточно чёткими контурами. Иммунологическое исследование в динамике признаков иммунодефицита и данных за хроническую гранулематозную болезнь не выявило.

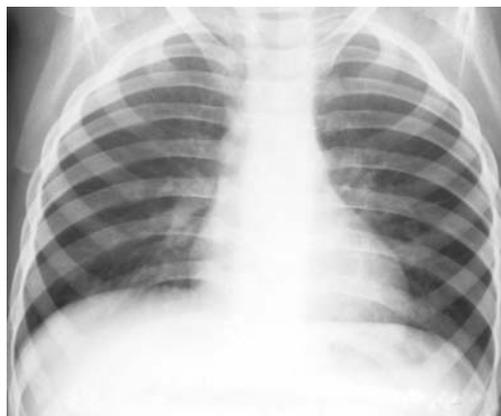


Ребёнок Г., девочка, возраст 1 год, семья без признаков асоциальности.

Диагноз: БЦЖ-остит III ребра справа. Выявлена по заболеванию в возрасте 1 года. Вакцинация в роддоме: вакцина БЦЖ-1, с.179, поствакцинальный кожный знак 4 мм. Реакция Манту в 06г. – пап 8 мм, в 07г. – пап 14 мм. Тубконтакта нет, окружение обследовано. Гистологическое исследование выявило продуктивно-некротический туберкулёз ребра в активной фазе процесса. Окраска препарата по Циль-Нильсену отрицательна. При рентгенографии грудной клетки в легких патология не выявлена. При КТ-исследовании выявлена деструкция III ребра справа.



Ребёнок Ш., девочка, возраст 2 года, семья без признаков асоциальности. Диагноз: БЦЖ-остит правой пяточной кости, свищевая форма. Выявлена по заболеванию в возрасте 1г 4мес. Вакцинация против туберкулёза в роддоме: вакцина БЦЖ-М, с. 518, поствакцинальный кожный знак 9 мм. Реакция Манту: 05г. – пап 5 мм, 06.г. – пап 15 мм. Тубконтакта нет, окружение обследовано. Гистологическое исследование выявило признаки продуктивно-некротического туберкулеза в активной фазе процесса. Окраска по Циль-Нильсену отрицательна. При рентгеномографии грудной клетки в легких патологии не выявлено. На рентгенограмме правой стопы в боковой проекции пяточная кость увеличена в объёме, определяется обширная краевая деструкция округлой формы с неровными чёткими контурами, отёк мягких тканей.



Ребёнок, Б., возраст 2 года, житель Екатеринбурга, семья без признаков асоциальности. Диагноз: БЦЖ-остит метафиза правой большеберцовой кости, осложнённый натёчным абсцессом и свищом, верифицированный (ПЦР-исследование полученной культуры и архивного гистологического материала). Выявлена по заболеванию в возрасте 1г. 1мес. Вакцинирована в роддоме: вакцина БЦЖ-М, с.461, поствакцинальный кожный знак 6 мм. Реакция Манту: 05г. – пап 5 мм, 06 г. – пап 15 мм. Тубконтакта нет, окружение обследовано. Гистологическое исследование выявило признаки продуктивно-некротического туберкулеза в активной фазе процесса. Окраска по Циль-Нильсену отрицательна. При рентгенографии грудной клетки в легких патологии не выявлено.

Таким образом, в текущем десятилетии проблемой осложненного течения вакцинного БЦЖ-процесса стали оститы преимущественно у детей раннего возраста (рисунок 3).

Заключение. Таким образом, несмотря на наличие проблемы осложнений противотуберкулезной вакцинации, проявляющихся зачастую в виде диссеминированной персистирующей БЦЖ-инфекции, в современных эпидемиологических условиях по туберкулезу в нашей стране вопрос снижения охвата вакцинопрофилактикой детского населения ставиться не должен, поскольку заболеваемость детей туберкулезом высока и не имеет тенденции к снижению, а около 40% детей, заболевших туберкулезом не вакцинированы. Кроме того, невзирая на сложность диагностики БЦЖ-оститов, выявлять и верифицировать данную патологию необходимо.

Литература

1. Аксенова В. А., Сенькина Т. И. Внелегочные формы туберкулеза у детей в России (эпидемиология, клинические формы и их наблюдение) // Проблемы туберкулеза. 2001. № 4. С. 6-9.
2. Аксенова В.А., Мушкин А.Ю., Коваленко К.Н., Казьмина Е.А., Бакин М.Н., Исаева Н.Ю., Фони-на Е.В. БЦЖ-оститы у детей: эпидемиологические показатели некоторых регио-нов Российской Феде-рации // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2007. №1. С. 9-12.
3. Аксёнова В.А. Современные подходы к вакцинации против туберкулёза // Вакцина-ция. Ин-формационный бюллетень. 2002. №1 (19). С. 6-7.
4. Гринберг Л.М. Актуальные вопросы патологии и патоморфоза туберкулеза в России. Актуаль-ные вопросы патологической анатомии: сборник научных работ. Орел, 2005. С. 104-106.
5. Гринберг Л.М. Актуальные вопросы патологии во фтизиатрии. Актуальные вопросы лечения туберкулеза различных локализаций: сборник научных трудов Всероссийской научно-практической конференции. Санкт-Петербург, 2008. С. 224-227.
6. Коваленко К.Н., Мушкин А.Ю., Ватутина В.В., Отген Т.Ф. БЦЖ-оститы у детей: ал-горитмы диагностики и лечения // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2004. №1. С. 21-24.
7. Корнев П.Г. Костно-суставной туберкулёз. Москва: Медгиз, 1953. 644 с.
8. Митинская Л.А. 80 лет применения вакцины БЦЖ // Проблемы туберкулеза. 2001. №1. С. 51-53.
9. Митинская Л.А., Демешко Н.Д., Ефимова А.А., Лицева О.А., Яблокова Т.Б., Леви Д.Т., Писарен-ко Н.Н., Коган Э.С. Сравнительная оценка эффективности вакцинации новорождённых вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М // Проблемы туберкулёза. 1990. №12. С. 3-5.
10. Мушкин А.Ю., Казьмина Е.А., Коваленко К.Н. БЦЖ-оститы в Северо-западном фе-деральном округе / Актуальные вопросы выявления, диагностики и лечения внелегочного туберкулеза. Санкт-Петербург, 2006. С. 98-101.
11. Нечаева О.Б., Попкова Г.Г., Скачкова Е.И., Подымова А.С. Туберкулез у детей Свердловской области // Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2005. №5. С. 16-19.
12. Чугаев Ю.П. Туберкулез у детей раннего возраста, док. дисс. Свердловск, 1987, 326 с.
13. Приказ №109 от 21 марта 2003г. «О совершенствовании противотуберкулёзных ме-роприятий в Российской Федерации». Министерство здравоохранения Российской Федера-ции. Москва, 2003.

Автор, ответственный за переписку:

Чугаев Юрий Петрович - д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии УГМА, гл.н.с. УНИИФ телефон: (343) 333-44-47; (343) 333-44-62; E-mail: ftiziorpulmo@mail.ru

Сведения об авторах:

Чугаев Юрий Петрович – д.м.н., профессор, зав. кафедрой фтизиопульмонологии УГМА, гл.н.с. УНИИФ;

Голубев Дмитрий Николаевич – д.м.н., профессор, директор ФГУ «УНИИФ» Минздрав-соцраз-вития России;

Камаева Наталья Геннадьевна – к.м.н., врач-фтизиатр ФГУ «УНИИФ» Минздравсоцраз-вития России;

Гринберг Лев Моисеевич - д.м.н., профессор, зав. кафедрой патологической анатомии ГОУ ВПО УГМА МЗ и СР РФ;

Камаев Евгений Юрьевич – н.с. ФГУ «УНИИФ» Минздравсоцразвития России;

Чарыкова Галина Петровна – к.м.н., с.н.с. ФГУ «УНИИФ» Минздравсоцразвития России;

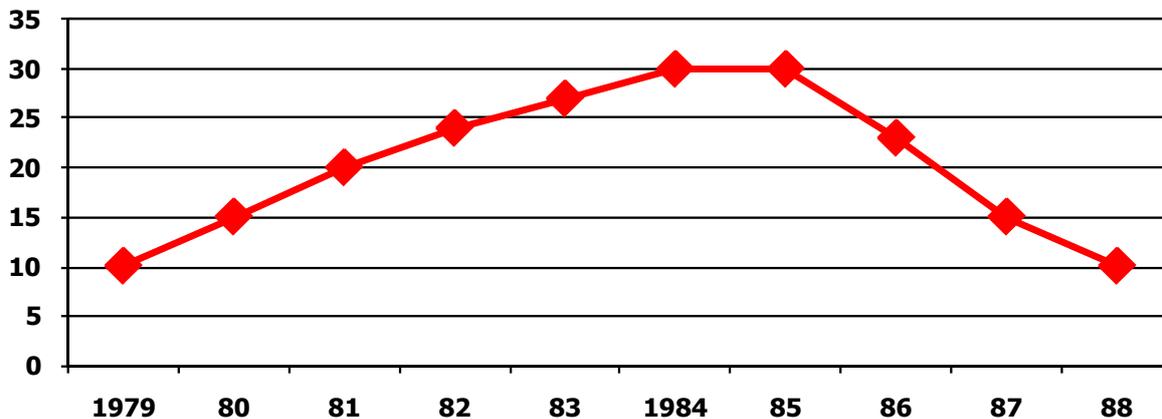
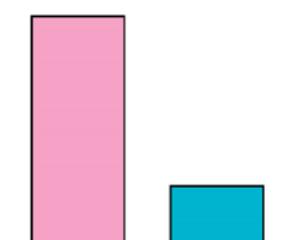


Рисунок 1.
Удельный вес детей раннего возраста среди заболевших туберкулезом



Число предотвращенных случаев туберкулеза существенно превышает число осложнений. Значит – ПРИВИВАТЬ



Когда количество предотвращенных случаев туберкулеза будет меньше числа осложнений, вакцинация БЦЖ будет НЕЦЕЛЕСООБРАЗНОЙ. Это произойдет тогда, когда показатель риска ежегодного инфицирования снизится до 0,1% и менее

Рисунок 2.
Баланс «за» и «против» вакцинации БЦЖ



◆ динамика заболеваемости БЦЖ-оститами

Рисунок 3.
Заболеваемость детей Свердловской области поствакцинальными оститами (на 100 тыс. вакцинированных новорожденных)

Таблица 1. Возраст, когда появились первые признаки заболевания у детей с БЦЖ-оститами (N=84)

Возраст	N	%
до 1 года	23	27,4
1-2 года	51	60,7
2-3 года	6	7,1
старше 3,0 лет	4	4,8
Всего	84	100,0

Таблица 2. Локализация костных поражений у 84 детей

Локализации поражений			Верифицированные БЦЖ-оститы		Не верифицированные БЦЖ-оститы	
			n	%	n	%
Нижняя конечность	Бедро	ПОБ	1	4,5	5	7,7
		ДОБ	3	13,6	9	13,8
	Большеберцовая кость	ПОББ	3	13,6	13	20,0
		ДОББ	0	0	3	4,6
	Кости стопы		3	13,6	13	20,0
Верхняя конечность	ПОП		1	4,5	4	6,2
	Предплечье (лучевая кость)		0	0	3	4,6
	Кисть		0	0	0	0
Грудина			5	22,7	8	12,3
Ребро			6	27,3	7	10,8
Позвоночник			0	0	0	0
Всего			22	100	65	100

Таблица 3. Наиболее существенные черты заболевшим оститом детей и лиц, переносящих туберкулез в раннем возрасте

Характеристика	БЦЖ-оститы	Туберкулез в раннем возрасте
Материально-бытовые условия	как правило, удовлетворительные	Чаще не удовлетворительные
Доказанные контакты	-	84,0%
Наличие противотуберкулезной вакцинации	все привиты против туберкулеза	42% детей не привиты против туберкулеза
Способ выявления	всегда по заболеванию, обычно локальному, гистологическому исследованию операционных биоптатов	при обследовании контактных – 74,2%; по общему заболеванию – 12,9%; изменению туберкулиновой чувствительности – 9,7%
Локализация и распространенность	монолокализация в костях	96,4% поражение внутригрудных лимфоузлов; поражение легочной ткани в 28%; остротекущий туберкулез у 13% пациентов
Общая воспалительная реакция	выражена слабо или умеренно	выражена существенно или резко
Туберкулиновая чувствительность	статистически средний специфический уровень	у 52% - гиперергическая реакция на туберкулин
Морфологические и гистологические данные	идентичны	