

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Шевченко Максим Юрійович

УДК 616.71+616.428[–002.5:615.371

ДИСЕРТАЦІЯ

**Особливості діагностики і хірургічного лікування ускладнень
протитуберкульозних щеплень**

14.01.09 – Дитяча хірургія

222 Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

М.Ю. Шевченко

Науковий керівник – завідувач кафедри загальної хірургії, радіаційної медицини
та фтизіатрії, академік АНВШ України, заслужений лікар України, д.мед.н., проф.
Дужий Ігор Дмитрович

Вінниця – 2018

АНОТАЦІЯ

Шевченко М. Ю. **Особливості діагностики і хірургічного лікування ускладнень протитуберкульозних щеплень.** – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук (доктора філософії) за спеціальністю 14.01.09 – дитяча хірургія (222 – Медицина). – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2018.

У дисертаційній роботі визначені особливості перебігу «місцевих» та дисемінованих ускладнень БЦЖ-вакцинації. Вивчено вплив різних типів БЦЖ вакцин на розвиток ускладнень вакцинації та визначена інформативність різних методів діагностики цих уражень. Запропонована диференційована лікувальна тактика. Вперше вивчено зв'язок різних типів ускладнень зі штамми БЦЖ-вакцини. Впровадження у практичну діяльність результатів дисертаційної роботи дає можливість оптимізувати діагностичні та лікувальні заходи надання допомоги дітям з ускладненим перебігом БЦЖ-вакцинації.

Дисертантом було проведено аналіз особливостей перебігу та частоти ускладнень БЦЖ-вакцинацій у Сумській області упродовж 2001-2014 років. За вказаний період було виконано 185773 вакцинації БЦЖ, серед яких післявакцинальні ускладнення (ПВУ) діагностовано у 218 ($0,12 \pm 0,01\%$) дітей. Загальна частота БЦЖ-ускладнень склала 117,4 на 100 тис щеплень. Серед них – 182 ($83,49 \pm 2,52\%$) особи з «місцевими» ускладненнями та 36 ($16,51 \pm 2,52\%$) дітей – з БЦЖ-оститами. Зміна національної програми вакцинації з російської (BCG-1) на датську вакцину (SSI), дозволила вивчити вплив штаму вакцини на частоту та структуру ускладнень БЦЖ-вакцинації. Всіх дітей з ускладненнями було розділено на дві групи: перша – 82 ($37,61 \pm 3,29\%$) дитини, що отримали вакцинацію штамом BCG-1 (Росія); друга група – 136 ($62,39 \pm 3,29\%$) дітей, які були щеплені штамом SSI (Данія).

За вивчений період російською вакциною було щеплено 126853 дітей. ПВУ розвинулися у 82 ($0,06 \pm 0,01\%$) щепленої дитини, або 63,9 на 100 тис

вакцинованих. Датською вакциною було щеплено 58920 дітей, а ПВУ виявленні у 136 ($0,23 \pm 0,02\%$) дітей, або 23,3 на 100 тис вакцинованих. Отже, у II групі досліджених ПВУ трапилися у 3,8 рази частіше, ніж у першій ($t=7,603$, $p<0,001$).

«Місцеві» ПВУ зафіксовані у 51 ($62,20 \pm 5,39\%$) дитини першої групи. У II групі «місцеві» ПВУ мали місце у 131 ($96,32 \pm 1,62\%$) дитини, що частіше, ніж у щеплених I групи у 1,6 рази ($t=6,062$, $p<0,001$). З іншого боку, російська вакцина спричинила розвиток БЦЖ-оститів у 31 ($37,80 \pm 5,39\%$) дітей, датська вакцина – у 5 ($3,68 \pm 1,62\%$) дітей, що менш часто у 10,3 рази ($t=6,062$, $p<0,001$). Отже, російська вакцина зі значно більшою ймовірністю призводила до розвитку набагато тяжчих і небезпечних ускладнень у вигляді післявакцинальних БЦЖ-остеомієлітів.

Також встановлено, що діти, які знаходились на природному вигодовуванні мали здебільшого місцеві ускладнення щеплень. Так у першій групі 30 ($36,59 \pm 5,35\%$) дітей на природному вигодовуванні мали місцеві ускладнення, а у II групі – 76 ($55,88 \pm 4,27\%$) дітей, що у 1,5 рази більше ($t=2,818$, $p<0,01$).

БЦЖ-остити, навпаки, більше виникали у дітей на штучному вигодовуванні: у першій групі у 18 ($21,95 \pm 4,60\%$) дітей, що у 3,6 рази більше, ніж серед 5 ($6,10 \pm 2,66\%$) дітей на природному вигодовуванні ($t=2,983$, $p<0,01$).

У обох групах загальна кількість супутніх анемії виявлена у 61 ($27,98 \pm 3,05\%$) щепленого, вірусно-бактеріальні захворювання – у 54 ($24,77 \pm 2,93\%$) дітей, алергію діагностовано у 33 ($15,14 \pm 2,43\%$) дітей, вроджені захворювання – у 32 ($14,68 \pm 2,40\%$), неврологічні захворювання встановлені у 28 ($12,84 \pm 2,27\%$) дітей.

Виявлено, що серед матерів дітей, у яких розвинулися ускладнення 181 ($83,03 \pm 2,55\%$) мали супутні захворювання, а 88 ($40,37 \pm 3,33\%$) із них – навіть по декілька супутніх хвороб і тільки 37 ($16,97 \pm 2,55\%$) були здорові. Найбільша кількість – 99 ($45,41 \pm 3,38\%$) матерів мали супутні вірусно-бактеріальні захворювання, з них 29 ($35,37 \pm 5,31\%$) матерів дітей першої групи та 70 ($51,47 \pm 4,30\%$) – другої групи, що у 1,5 рази частіше ($t=2,356$, $p<0,05$).

Кількість ускладнень була максимальною протягом перших 6 місяців після вакцинації: російською вакциною – у 46 ($56,10 \pm 5,51\%$) дітей, а датською вакциною – у 113 ($83,09 \pm 3,23\%$) осіб, що у 1,5 разів частіше ($t=4,226$, $p<0,001$). Після 9 місяця грудного віку збільшувалася кількість ускладнень російської вакцини BCG-1. Особливо показово виглядає ця різниця на 1-2 роках життя. Між дітей I групи, ускладнення мали місце у 12 ($14,63 \pm 3,93\%$) дітей, а II групи – у 5 ($3,68 \pm 1,62\%$) дітей, що менш часто у 3,3 рази ($t=2,576$, $p<0,05$).

Найбільш притаманною особливістю усіх ускладнень БЦЖ-вакцинації був їх стертий перебіг. Поміж «місцевих» ускладнень здебільшого траплялися лімфаденіти – у 135 ($74,18 \pm 3,25\%$) досліджених. БЦЖ-лімфаденіт частіше виникав через 1-3 місяці після вакцинації, що зафіксовано у 97 ($71,85 \pm 3,89\%$) дітей, через 4-8 місяців – у 33 ($24,44 \pm 3,71\%$), через 9-12 місяців – у 5 ($3,7 \pm 1,63\%$) щеплених. Здебільшого траплялися враження пахвових лімфовузлів зліва – у 124 ($91,85 \pm 2,36\%$) дітей. Холодні абсцеси мали місце у 36 ($19,8\%$) дітей. У 10 ($5,5\%$) щеплених поряд із місцем введення вакцини були виявлені БЦЖ-гранулеми.

Так, у I групі переважав розвиток холодних абсцесів – у 22 ($43,14 \pm 7,00\%$) щеплених. У II групі холодні абсцеси трапилися у 14 ($10,69 \pm 2,71\%$) дітей, що менше, ніж у I групі у 4 рази ($t=4,323$, $p<0,001$). У II групі превалювала реєстрація пахвових лімфаденітів – у 112 ($85,50 \pm 3,09\%$) дітей, тоді як у I групі вони трапилися у 23 ($45,10 \pm 7,04\%$) дітей, що було менш часто, ніж у другій групі у 1,9 раз ($t=5,255$, $p<0,001$).

Найбільш часто при БЦЖ-оститах ми спостерігали враження стегнової кістки – у 15 ($41,67 \pm 2,60\%$) досліджених, дещо рідше враження гомілкових кісток – у 11 ($30,56 \pm 2,43\%$) дітей. Таким чином, враження довгих кісток нижніх кінцівок мало місце у 26 ($72,22 \pm 2,36\%$) дітей, враження верхніх кінцівок – у 9 ($25,0 \pm 2,29\%$) дітей, що менш часто у 2,9 раз ($t=4,484$, $p<0,001$). Отже, довгі трубчасті кістки, як ускладнення щеплень дисемінованого характеру, вражаються переважно, що нагадує частоту запалень цих кісток неспецифічного генезу.

Враховуючи той факт, що при БЦЖ-оститах стартовий середній рівень ШОЕ у першій групі у 1,8 рази був більшим, ніж у другій групі, а саме $21,39 \pm 2,73$ мм/г

проти $11,8 \pm 1,09$ мм/г відповідно ($t=3,262$, $p<0,01$), можна зробити висновок, що запальний процес у дітей першої групи мав більш активний характер. Цей показник через 2 тижні від початку лікування у першій групі склав $10,19 \pm 1,94$ мм/г, у другій групі – $4,2 \pm 0,2$ мм/г, що у 2,4 рази менше ($t=3,071$, $p<0,01$). Тобто БЦЖ-остити у першій групі частіше призводили до хронізації процесу.

У нашому дослідженні ключову роль при діагностиці та у виборі алгоритму лікування при «місцевих» ускладненнях, мала ультрасонографія (УЗД). У 48 ($33,80 \pm 3,98\%$) дітей знаходили деструкцію та абсцедування, а лімфатичні вузли виглядали як анехогенні. Деструкція встановлена у 29 ($20,42 \pm 3,40\%$) дітей з поверхневими лімфовузлами, та у 19 ($13,38 \pm 2,87\%$) дітей при глибокому розташуванні вузлів. У 23 ($16,20 \pm 3,10\%$) дітей вузли мали гіперехогенні включення, серед них 6 ($14,29 \pm 5,46\%$) дітей I групи, а 17 дітей ($16,83 \pm 3,74\%$) II групи.

При діагностиці БЦЖ-оститів рентгенологічним методом найбільшу цінність мали такі показники: наявність остеопорозу, вогнища деструкції та деструкції хряща. Ознаки остеопорозу виявлено у I групі у 20 ($0,016 \pm 0,004\%$) дітей, що у 5,3 рази частіше, ніж у II групі – у 2 ($0,003 \pm 0,002\%$) дітей ($t=2,907$, $p<0,01$). Вогнища деструкції було знайдено у всіх дітей II групи ($0,003 \pm 0,002\%$), а у I групі – у 26 ($0,02 \pm 0,004\%$) хворих, що у 6,7 раз частіше ($t=3,801$, $p<0,001$). Деструкція хряща також у 4 рази частіше реєструвалася у I групі – у 15 ($0,012 \pm 0,003\%$) щеплених, ніж у II групі – у 2 ($0,003 \pm 0,002\%$) дітей ($t=2,496$, $p<0,05$). Таким чином максимальна кількість рентгенологічних змін була зареєстрована у щеплених першої групи, оскільки дисеміновані враження превалюючим чином траплялися у дітей, щеплених російським штамом БЦЖ-1.

Мікроскопічно МБТ були знайдені у пунктатах лімфаденітів та холодних абсцесів у 31 ($14,22 \pm 2,37\%$) дослідженого. Загалом же МБТ у обстежених I групи виявлені у 9 ($10,98 \pm 3,47\%$) дітей, а поміж дітей II групи – у 22 ($16,18 \pm 3,17\%$). При вивченні пунктатів БЦЖ-оститів МБТ знайдені у 2 ($0,002 \pm 0,001\%$) дітей першої групи та у 1 ($0,002 \pm 0,002\%$) дитини другої групи, тобто з еквівалентною частотою. Вивчення матеріалу, отриманого під час оперативного втручання,

виявило МБТ у 6 (0,005±0,002%) першої групи та у 2 (0,003±0,002%) дітей другої групи – (p>0,05).

Для експрес-діагностики використовувалося ПЛР-дослідження за допомогою приладів GeneXpert MTB/RIF у 19 (11,11±2,41%) дітей з БЦЖ-лімфаденітами та холодними абсцесами. Поміж них у 11 (6,43±1,88%) обстежених ця методика дала позитивний результат. ДНК МТБ була виявлена за допомогою GeneXpert у пунктатах 4 (8,89±4,29%) дітей з БЦЖ-лімфаденітами та холодними абсцесами першої групи, та у 7 (5,56±2,05%) дітей другої групи – (p>0,05).

Поміж дітей з «місцевими» ускладненнями БЦЖ-щеплень консервативно проліковано 27 (24,55±4,12%) дітей першої групи та 83 (75,45±4,12%) дитини другої групи. У I групі 13 (48,15±9,80%) дітей були з лімфаденітами. У II групі таких було 76 (91,57±3,07%) дітей, що у 1,9 рази більше (t=4,228, p<0,001). У той же час у I групі консервативно проліковано 12 (44,44±9,75%) дітей з холодними абсцесами, а у II групі – 6 (7,23±2,86%) досліджених дітей з таким діагнозом, що у 6,2 рази менше (t=3,662, p<0,01).

Оперативне втручання виконано у 72 (39,56±3,63%) хворих із «місцевими» ускладненнями БЦЖ-щеплень. Поміж них було 24 (33,33±5,59%) дитини першої групи та 48 (66,67±5,59%) дітей другої групи. За нашими даними найбільшу частину прооперованих «місцевих» ускладнень у II групі – 36 (75,00±6,32%) дітей склали регіонарні лімфаденіти. Частота таких ускладнень у хворих II групи була у 1,8 рази більшою, ніж у I групі – 10 (41,67±10,28%) дітей (t=2,762, p<0,01). Холодні абсцеси у досліджених II групи прооперовано у 8 (16,67±5,44%) дітей, а у I групі – у 10 (41,67±10,28%) дітей, що у 2,5 рази частіше (t=2,149, p<0,05).

Поміж 36 дітей з БЦЖ-оститами консервативно проліковано 7 (19,44±6,69%) дітей. Поміж них було 6 (0,005±0,002%) дітей I групи і 1 (0,002±0,002%) дитина – II групи.

Більшості хворим на БЦЖ-остит (29 дітей – 80,56±6,69%) було проведено оперативне лікування. Необхідність оперативних втручань з приводу БЦЖ-оститів була достовірно вищою у I групі (25 дітей – 0,02±0,004%), у порівнянні з II групою (4 дитини – 0,007±0,003%) (t=2,298, p<0,05). Дітям I групи у лікуванні

БЦЖ-оститів оперативне втручання застосоване у 25 (0,02±0,004%) досліджених, що у 4 рази більше, ніж відсоток пролікованих консервативно 6 (0,005±0,002%) дітей цієї групи ($t=3,354$, $p<0,01$).

Перевага віддавалась остеотоміям з некрсеквестректомією та пластикою дефектів кісток – 16 (0,009±0,002%) дітям. Остеотомія з некрсеквестректомією осередків деструкції кістки без пластики виконана 6 (0,003±0,001%) хворим, що у 3 рази менше, ніж операцій з пластикою ($t=2,683$, $p<0,05$). Розтин та дренивання флегмони проведено 7 (0,004±0,001%) хворим, що у 2,5 рази менш часто, ніж остеотомія з пластикою ($t=2,236$, $p<0,05$). Пункційно-аспіраційне лікування артритів застосовано у 4 (0,002±0,001%) дітей, що у 4,5 рази менш часто, ніж остеотомія з пластикою ($t=3,131$, $p<0,01$). Розтин та дренивання флегмони м'яких тканин, остеотомія з некрсеквестректомією без пластики, пункційно-аспіраційне лікування артритів використані виключно при лікуванні дітей I групи.

При оцінці віддалених наслідків перенесених БЦЖ-оститів виявлено, що порушення функції враженої кінцівки через 3 міс специфічної терапії зберігалось у 10 (4,59±1,42%) дітей, серед них у 9 (10,98±3,47%) дітей першої групи та 1 (0,74±0,23%) дитина з другої групи ($t=2,945$, $p<0,05$). Атрофія м'язів враженої кінцівки зберігалася після основної терапії лише у двох (2,44±1,71%) дітей першої групи. Проте, відновлення дітей після БЦЖ-оститів, викликаних датською вакциною відбувалося швидше, ніж після російської вакцини.

Ключові слова: вакцина БЦЖ, BCG-1 (російський штам вакцини), BCG SSI (датський штам вакцини), щеплення, місцеві ускладнення, дисеміновані ускладнення, БЦЖ-лімфаденіт, гранулема, холодний абсцес, БЦЖ-остит, УЗД, рентгенографія, консервативне лікування, хірургічне лікування.

Список публікацій здобувача:

Статті у виданнях, що обліковуються наукометричною базою Scopus:

1. Шевченко М. Ю. Штам вакцини БЦЖ як чинник розвитку післявакцинальних ускладнень / І. Д. Дужий, В. А. Сміянов, М. Ю. Шевченко [та ін.] // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2016. – № 3-4. – С. 33-39.

Статті у фахових журналах:

1. Шевченко М. Ю. Особливості БЦЖ-оститів у дітей дошкільного віку / І. Д. Дужий, М. Ю. Шевченко, Д. В. Овечкін, А. В. Гнашко // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2012. – №2. – С. 133-137.
2. Шевченко М. Ю. Частота запальних захворювань кісткової системи у дітей дошкільного віку / І. Д. Дужий, М. Ю. Шевченко, А. В. Гнашко // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2012. – №1. – С. 118-122.
3. Шевченко М. Ю. Чинники ризику розвитку ускладнень БЦЖ-вакцинацій / І. Д. Дужий, М. Ю. Шевченко, Ю. Ю. Шевченко [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 4. – С. 37-41.
4. Шевченко М. Ю. БЦЖ-остити у дітей дошкільного віку із захворюваннями кісток / І. Д. Дужий, М. Ю. Шевченко, Ю. Ю. Шевченко [та ін.] // Хірургія дитячого віку: науково-практичний журнал. - 2014. - №1-2(42-42). - С. 56-60.
5. Шевченко М. Ю. Особливості БЦЖ-ускладнень у дітей раннього віку / І. Д. Дужий, М. Ю. Шевченко, Ю. Ю. Шевченко, А. В. Гнашко // Туберкульоз в сучасному світі - частота, симптоми, лікування. - 2013. - №1. - С. 105-112.

Інші публікації:

1. Шевченко М. Ю. Частота запальних захворювань кісткової системи у дітей дошкільного віку / М. Ю. Шевченко, В. С. Овечкін, Ю. О. Шевченко [та ін.] // Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів. Actual problems of fundamental and clinical medicine (in English): матеріали науково-практичних конференцій студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, м. Суми, 10-12 квітня 2012 р. / Відп. за вип. Л.Н. Приступа. – Суми: СумДУ, 2012. – С. 209.
2. Шевченко М. Ю. Стан ультразвукової діагностики поствакцинальних БЦЖ лімфаденітів в Сумській області протягом 2010-2012 років / М. Ю. Шевченко, А. О. Шарафуліна; Наук. кер. Ю. Ю. Шевченко // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 10-12 квітня 2013 р. / Відп. за вип. М.В. Погорєлов. – Суми: СумДУ, 2013. – С. 242.

3. Шевченко М. Ю. Фактори ризику ускладнень БЦЖ-вакцинації / М. Ю. Шевченко, Ю. Ю. Шевченко, Н. М. Демеха [та ін.]; наук. кер. І.Д. Дужий // Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: збірник тез доповідей III Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 23-24 квітня 2015 р. / Н. В. Деміхова. – Суми: СумДУ, 2015. – С. 368-369.

4. Шевченко М. Ю. Вплив зовнішніх факторів на частоту виникнення поствакцинальних БЦЖ лімфоденитів у дітей першого року життя / М. Ю. Шевченко, А. І. Яровець; Наук. кер. Ю. Ю. Шевченко // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: збірник тез доповідей Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 10-12 квітня 2013 р. / Відп. за вип. М.В. Погорелов. – Суми: СумДУ, 2013. – С. 152-153.

5. Шевченко М. Ю. Залежність розвитку післявакцинальних ускладнень від штаму вакцини БЦЖ / М. Ю. Шевченко, Ю. Ю. Шевченко, А. О. Шарафуліна; наук. кер. І.Д. Дужий // Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: збірник тез доповідей IV Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми: СумДУ, 2016. Т. 2. – С. 339-340.

6. Патент UA на корисну модель № 114679 U, МПК А61К 31/00, А61К 31/4409 (2006.01), А61N 1/00, А61В 17/22 (2006.01), А61Р 31/06 (2006.01), А61Р 29/00. Спосіб лікування гнійно-некротичних та норицевих форм БЦЖ-лімфаденіту у дітей / Дужий І. Д., Шевченко М. Ю., Гресько І. Я.; заявник Сумський державний університет; заявлено 21.10.2016; опубліковано 10.03.2017, Бюл. №5.

7. Патент UA на корисну модель № 114678 U, МПК А61К 31/00, А61К 31/4409 (2006.01), А61N 1/00, А61Р 31/06 (2006.01). Спосіб лікування інфільтративної форми БЦЖ-лімфаденіту / Дужий І. Д., Шевченко М. Ю., Гресько І. Я.; заявник Сумський державний університет; заявлено 21.10.2016; опубліковано 10.03.2017, Бюл. №5.

SUMMARY

Shevchenko MY Features of diagnosis and surgical treatment of tuberculosis vaccination complications. - Qualifying scientific work on the manuscript.

Thesis for a candidate's degree (PhD) in specialty 14.01.09 "Pediatric surgery" (222 - Medicine) - Sumy State University, Ministry of education and science of Ukraine, Sumy, 2017.

The dissertation clarified the peculiarities of "local" and disseminated complications of BCG vaccination. The influence of different types of BCG vaccine on development of vaccination complications was identified. Various informative methods for diagnosis of lesions were studied. It was proposed differentiated therapeutic tactics. For the first time studied the relationship of two strains of BCG vaccine with the development of different types of complications. Implementing in practice the results of the thesis allow to optimize diagnostic and therapeutic measures to help children with complicated course of BCG vaccination.

Key words: BCG vaccine, BCG-1 (Russian strain vaccine), BCG SSI (Danish strain vaccine), vaccination, local complications, disseminated complications, BCG-lymphadenitis, granuloma, cold abscess, BCG-osteitis, ultrasound, radiography, conservative treatment, surgical treatment.

ЗМІСТ

	Стор.
АНОТАЦІЯ	2
ЗМІСТ	11
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	13
ВСТУП	14
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	20
1.1 Сучасний стан захворюваності на туберкульоз у всьому світі та в Україні	20
1.2 Специфічна профілактика туберкульозу вакциною БЦЖ	22
1.3 Ускладнення БЦЖ-вакцинації	26
1.4 Порівняльна характеристика різних штамів вакцин БЦЖ	33
1.5 Профілактика туберкульозу в Україні	37
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	41
2.1 Клінічна характеристика груп спостереження	41
2.2 Загальні методи дослідження	41
2.3 Спеціальні методи дослідження	42
2.4 Лабораторні дослідження	44
2.5 Інвазійні дослідження	44
2.6 Променеві методи дослідження	46
2.7 Статистичні методи дослідження	47
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ	49
3.1 Аналіз загальної частоти ускладнень БЦЖ-вакцинації	49
3.2 Аналіз даних про місце мешкання дітей з БЦЖ-ускладненнями -	51

3.3 Гендерний склад досліджених дітей з БЦЖ ускладненнями -----	56
3.4 Вікова характеристика хворих з ускладненнями БЦЖ -----	58
3.5 Аналіз клінічних та лабораторних даних -----	64
3.6 Аналіз вигодовування дітей та наявності супутніх захворювань -	76
3.7 Зв'язок ускладнень БЦЖ-щеплень за календарними роками ----	82
3.8 Аналіз УЗД та рентгенологічних даних при ускладненнях БЦЖ-щеплень -----	86
3.9 Мікроскопічні та морфологічні дослідження при ускладненнях БЦЖ-щеплень -----	94
РОЗДІЛ 4 ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З БЦЖ-УСКЛАДНЕННЯМИ -----	100
4.1 Лікування дітей з місцевими БЦЖ-ускладненнями -----	100
4.2 Лікування дітей з БЦЖ-оститами -----	113
РОЗДІЛ 5 ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З БЦЖ-УСКЛАДНЕННЯМИ -----	119
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ -	131
ВИСНОВКИ -----	155
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ -----	158
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ -----	160

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

БЦЖ – Вакцина Кальмета-Герена

ВІЛ – вірус імунодефіциту людини

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я

МБТ – мікобактерії туберкульозу

ПВУ – післявакцинальні ускладнення

ПЛР – полімеразна ланцюгова реакція

ПТП – протитуберкульозні препарати

ТБ – туберкульоз

BCG-1 російський штам вакцини

BCG SSI данський штам вакцини

ВСТУП

Актуальність теми. Профілактичні щеплення застосовуються з періоду новонародженості і тому вимагають належного ступеня безпеки [1, 46, 47, 67, 120]. Питання клінічної безпеки вакцин також залишається актуальним з огляду на те, що профілактичне щеплення будь-якою вакциною може супроводжуватися розвитком побічних реакцій [44].

Незважаючи на міжнародні програми по боротьбі з туберкульозом, подолати цю хворобу повністю досі не вдалося [39, 185, 208]. В останні 80 років найдієвішим способом боротьби з поширенням туберкульозу є щеплення БЦЖ. Вакцинація рекомендована для імунізації новонароджених та дітей грудного віку у 118 країнах світу і є обов'язковою у 64 країнах [2, 8, 33]. Рівень БЦЖ-імунізації у цих країнах перевищує 80% дитячого населення [14]. Відомо що, анатомо-фізіологічні та імунологічні особливості дитячого організму зумовлюють найбільшу вразливість до розвитку туберкульозу саме осіб раннього віку [3, 5, 10]. Мета імунізації дітей полягає у створенні специфічного імунного захисту організму до туберкульозної інфекції. Особливо важливо, що щеплення БЦЖ захищає від ускладнених та генералізованих форм захворювання [30, 175, 185; 196].

Останнім часом все більше з'являються наукові дані щодо зростання кількості ускладнень БЦЖ-вакцинації [27, 41, 50, 61, 62]. У більшості повідомлень підкреслюється розвиток «місцевих» побічних реакцій у зоні введення вакцини та у регіонарних лімфатичних вузлах [8, 68, 155]. Менш часто трапляються поствакцинальні ураження кісток, які за класифікацією ВООЗ розглядаються як прояв персистоючої дисемінованої нелетальної БЦЖ-інфекції [39]. Такі кісткові післявакцинальні ускладнення класифікуються як важкі і у публікаціях вітчизняних і закордонних науковців носять назву «БЦЖ-оститів», або «БЦЖ-остеомієлітів» [28, 67, 145, 155]. За останні роки захворюваність на кістково-суглобовий туберкульоз у дитячому віці має негативну тенденцію. Вагому частку поміж таких хворих складають діти з БЦЖ-остеомієлітами [64].

Російські автори відмічають, що частка післявакцинальних БЦЖ-оститів поміж туберкульозних оститів у дитячому віці складає 46% [140].

На даний час встановлена можливість зв'язку ускладнень з такими причинами: біологічні властивості штаму БЦЖ, значна кількість життєздатних мікобактерій у дозі на одне щеплення, порушення техніки виконання вакцинації, помилки при відборі дітей для вакцинації, вік дитини, порушення імунного статусу дитини, наявність супутніх патологічних станів [4, 31, 60, 63, 192, 195, 206]. Особливістю БЦЖ-вакцинації є відтермінований розвиток її ускладнень, а тому і складнощі у своєчасній діагностиці та лікуванні післявакцинальних реакцій [8]. Зв'язок між типами штамів вакцин та випадками ускладнень після БЦЖ-щеплень найкраще демонструється при зміні національних програм імунізації [155, 181].

В Україні дисертаційних досліджень, пов'язаних із порівнянням частоти місцевих та дисемінованих ускладнень при застосуванні різних штамів вакцини БЦЖ з розробкою диференційованої лікувальної тактики ведення хворих не проводилося. Цей факт зумовив вибір теми, формулювання мети та завдань дисертаційного дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота реалізує цілі та завдання загальнодержавної соціальної програми протидії захворюванню на туберкульоз на 2012-2016 роки, що була затверджена Законом України від 16 жовтня 2012 року № 5451-VI. У травні 2014 р. Всесвітня асамблея охорони здоров'я (м. Женева, Швейцарія) схвалила Глобальну стратегію «Покласти край ТБ» на період 2016-2035 рр., мета якої – подолання існуючих перешкод у боротьбі з ТБ, підведення підсумків реалізації глобального плану «Зупинити ТБ», що був розроблений Стратегічною робочою групою ВООЗ з ТБ та погоджений всіма країнами-членами ВООЗ і впроваджувався з 2005 по 2015р. Дана робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи медичного інституту Сумського Державного університету «Способи оптимізації лікування туберкульозу та інших запальних захворювань у сучасних екологічних умовах», державна реєстрація № 0110 U004955, 2011 р. в Українському інституті науково-

технічної інформації, а також науково-дослідної роботи медичного інституту Сумського Державного університету «Особливості діагностики і лікування туберкульозу легень, плеври, кісток та черевних органів в умовах епідемії», державна реєстрація № 0115 U007130, 2015 р.. Тему дисертації затверджено рішенням вченої ради Сумського державного університету (протокол засідання №5 від 13 грудня 2012 року), уточнено рішенням вченої ради Сумського державного університету (протокол засідання №7 від 14 квітня 2016 року).

Мета дослідження. Покращити результати своєчасної діагностики та лікування ускладнень БЦЖ-вакцинації шляхом консервативних, консервативно-активних та хірургічних методик, з'ясувавши вплив різних штамів вакцини БЦЖ на розвиток ускладнень протитуберкульозних щеплень.

Завдання дослідження.

1. Визначити вплив ендогенних та екзогенних факторів на виникнення ускладнень БЦЖ-вакцинації.
2. Вивчити взаємозв'язок між штамми вакцин БЦЖ та типами ускладнень щеплень.
3. Уточнити особливості клінічної симптоматики «місцевих» та дисемінованих ускладнень БЦЖ.
4. З'ясувати інформативність різних методів обстеження дітей з ускладненим перебігом БЦЖ-вакцинації.
5. Проаналізувати результати консервативного та хірургічного лікування дітей з ускладненим перебігом БЦЖ-вакцинації.
6. Вивчити віддалені результати лікування дітей з ускладненнями БЦЖ-вакцинації.

Об'єкт дослідження: ускладнення БЦЖ-вакцинації у дітей.

Предмет дослідження: особливості діагностики та лікування дітей з ускладненим перебігом протитуберкульозного щеплення вакциною БЦЖ, зв'язок розвитку ускладнень з типом вакцини.

Методи дослідження. З метою діагностики «місцевих» та дисемінованих ускладнень БЦЖ-вакцинації використовувався комплекс загальноприйнятих

методів дослідження: клінічні, лабораторні, інструментальні, променеві, статистичні. Основними методами дослідження були клінічні та променеві. Для обчислення отриманих результатів у процесі дослідження та підтвердження вірогідності отриманих результатів застосовувалися методи варіаційної статистики з використанням критерію Ст'юдента.

Наукова новизна. В дисертаційній роботі проведено уточнення наукових даних щодо етіологічних факторів, а також ризиків розвитку «місцевих» та дисемінованих ускладнень БЦЖ-вакцинації, досліджено ймовірний зв'язок ускладнень з програмою зміни вакцинального штаму. Проведено порівняння та вивчена інформативність діагностичних методів обстеження дітей з ускладненнями БЦЖ-вакцинації. Розширено уявлення про особливості маніфестації «місцевих» та дисемінованих ускладнень БЦЖ-вакцинації з огляду на результати клінічних, лабораторних та променевих досліджень. Дисертантом вперше запропонована диференційована лікувальна тактика ведення дітей з ускладненнями БЦЖ-вакцинації. Розроблено та впроваджено в практичну діяльність нові оригінальні методики лікування місцевих ускладнень, насамперед малоінвазивні пункційні техніки, які прискорюють терміни одужання хворих. Дисертантом також запропоновано диференційований підхід до лікування БЦЖ-оститів з впровадженням пластичних методик, що покращують ефективність хірургічного лікування та знижують кількість післяопераційних ускладнень.

Практичне значення отриманих результатів. Впровадження у практичну діяльність результатів дисертаційної роботи створює можливості оптимізувати діагностичні та лікувальні заходи надання допомоги дітям з ускладненим перебігом БЦЖ-вакцинації. Використання запропонованого діагностичного та лікувального алгоритму дозволяє своєчасно розпочинати інтенсивне лікування ускладнень БЦЖ, оптимізувати покази до оперативного втручання та поліпшити перебіг післяопераційного періоду, досягти попередження інвалідизації у дітей після щеплень БЦЖ.

Теоретичні положення дисертації й практичні рекомендації використовуються в учбовому процесі і лікувальній практиці кафедри загальної хірургії, радіаційної медицини та фтизіатрії, кафедри хірургії з дитячою хірургією з курсом онкології СумДУ, у дитячому хірургічному відділенні Сумської обласної дитячої клінічної лікарні, у роботі Сумського обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру.

Пропозиції здобувача впроваджені у роботу Тернопільського, Чернівецького та Запорізького обласних клінічних протитуберкульозних диспансерів, Волинського обласного територіального медичного протитуберкульозного об'єднання та ДЗ «ЗМАПО МОЗ України», кафедри фтизіатрії і пульмонології.

Особистий внесок здобувача в отриманні результатів наукових досліджень. Тема дисертаційної роботи запропонована науковим керівником та підтримана кафедрою. Автор виконав патентний пошук, за темою «Особливості діагностики і лікування ускладнень БЦЖ-щеплень», вивчив існуючу літературу. У процесі виконання роботи удосконалив алгоритм обстеження дітей з БЦЖ-ускладненнями, уточнив покази до оперативного втручання та удосконалив їх виконання. Проводив самостійно діагностичні та лікувальні пункції. В усіх досліджених проводив чи контролював внутрішньоорганний електрофорез зони ускладнення. Асистував та оперував дітей з ускладненим перебігом післявакцинального періоду. Проаналізував зв'язок розвитку ускладнень з типом вакцин. Розробив алгоритм профілактичного контролю за можливим розвитком ускладнень БЦЖ-щеплень. Провів самостійно статистичну обробку отриманих результатів.

Дисертант приймав участь у підготовці публікацій за даними досліджень та підготовці двох патентів на корисну модель:

Патент UA на корисну модель № 114679 U, МПК А61К 31/00, А61К 31/4409 (2006.01), А61N 1/00, А61В 17/22 (2006.01), А61Р 31/06 (2006.01), А61Р 29/00. Спосіб лікування гнійно-некротичних та норицевих форм БЦЖ-лімфаденіту у дітей / Дужий І. Д., Шевченко М. Ю., Гресько І. Я.; заявник Сумський державний університет; заявлено 21.10.2016; опубліковано 10.03.2017, Бюл. №5.

Патент UA на корисну модель № 114678 U, МПК А61К 31/00, А61К 31/4409 (2006.01), А61N 1/00, А61Р 31/06 (2006.01). Спосіб лікування інфільтративної форми БЦЖ-лімфаденіту / Дужий І. Д., Шевченко М. Ю., Гресько І. Я.; заявник Сумський державний університет; заявлено 21.10.2016; опубліковано 10.03.2017, Бюл. №5.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи оприлюднені на IV міжнародному конгресі студентів та молодих вчених «Актуальні проблеми сучасної медицини» (Київ, 2012); на науково-практичній конференції «Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів» м. Суми 2012 р; на міжнародній науково-практичній конференції в м. Суми 2013 р; на III міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (Суми, 2015), на IV міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та практичної медицини» (Суми, 2016). Апробація роботи проведена на спільному засіданні співробітників кафедр: загальної хірургії, радіаційної медицини і фтизіатрії СумДУ, кафедри хірургії з дитячою хірургією з курсом онкології СумДУ, кафедри ортопедії і травматології СумДУ, кафедри нейрохірургії і неврології СумДУ і вченої ради СумДУ (23 травня 2017р).

Публікації результатів дослідження. За темою дисертації опубліковано 11 наукових робіт, 6 – у вигляді статей у фахових журналах, з яких 1 – у базі Scopus, 1 – закордонне видання, 5 – у вигляді тез у збірниках матеріалів науково-практичних конференцій. Отримані 2 патенти України на корисні моделі.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація складається із анотації, вступу, огляду літератури, 5 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій і списку літератури, який містить 214 джерела, з яких 75 надруковані кирилицею та 139 – латиницею. Робота викладена в одному томі на 182 машинописних листах, містить 26 таблиць та 24 рисунки.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Сучасний стан захворюваності на туберкульоз у світі та в Україні

Незважаючи на зусилля медичної спільноти та урядів добитися вгамування ТБ у світовому масштабі все ще не вдається, хоча й намітилися деякі позитивні ознаки [161, 175, 208].

Із середини 80-х років ХХ віку відбулася значна активація туберкульозної інфекції у всьому світі. Це торкнулося не лише країн третього світу, але й більшості розвинутих країн, таких як США, Франція, Німеччина. Здебільшого це було наслідком спалахів ТБ у групах ризику [191, 198]. У 1990-і роки було зареєстровано 90 мільйонів нових випадків захворювання на туберкульоз, одну шосту з яких склали діти [173]. У ті роки 5 мільйонів хворих померли від цієї хвороби [189]. За попередніми оцінками науковців, у період між 2002 і 2020 роками, близько 1000 мільйонів людей будуть заражені, більше 150 мільйонів людей захворіють, і 36 мільйонів помруть від туберкульозу [107].

За даними глобальної доповіді ВООЗ (2015) смертність від туберкульозу знизилася на 47% у порівнянні з 1990 роком [208]. Отримані дані досягнуто головним чином після 2000 року, коли була вироблена Мета Розвитку Тисячоліття на засіданні ВООЗ. У цілому у період між 2000 і 2014 роками ефективна діагностика та лікування туберкульозу зберегли 43 мільйони життів. Така ефективність встановлена у кожному з шести регіонів ВООЗ і в 16 з 22 країн з високим рівнем захворюваності, на які загалом припадає 80% нових випадків ТБ. Починаючи з 2000 року у світовому масштабі захворюваність на туберкульоз зменшувалася у середньому на 1,5% на рік. На даний час захворюваність зменшилась на 18% порівняно з 2000 роком [208].

Незважаючи на це, туберкульоз залишається однією з найсерйозніших загроз у світі [17, 160, 161]. Вважається, що на даний час 1/3 населення планети інфікована МБТ [137, 160, 174]. У 2014 році зареєстровано 9,6 мільйона нових випадків ТБ: 5,4 млн осіб чоловічої статі, 3,2 млн жіночої і 1,0 млн дітей [208]. У тому ж 2014 році від ТБ померло 1,5 млн людей, поміж яких 1,1 млн ВІЛ-

негативних осіб і 0,4 млн. – ВІЛ-позитивних. Поміж померлих близько 890.000 були особами чоловічої статі, 480.000 – жіночої і 140.000 – дітей. З огляду на перелічене особливо непокоїть рівень захворюваності і смертності поміж дітей [194, 208].

У нашій країні захворюваність дітей на туберкульоз не має тенденції до зменшення [7]. Так, у 2013 році порівняно з 2012 р захворюваність дітей на туберкульоз збільшилася з 8,4 на 100.000 дітей до 9,0, що загалом становить 7,1%.

За даними Глобальної доповіді з туберкульозу за 2014 рік відзначено, що у 2013 році у світі зафіксовано 550.000 нових випадків у дітей, поміж яких 80 тисяч померло. Дані цифри дуже насторожують і змушують шукати відповідні шляхи діагностики і профілактики. Вважається, що щорічне недовиявлення нових випадків туберкульозу у світі становить 3,6 млн, з них 1 млн. – це поєднання ТБ/ВІЛ. Хоча вважається що ТБ у дітей є виліковним у більшості випадків, за даними ВООЗ у світі щодня від туберкульозу помирають 400 дітей. При цьому двоє з трьох дітей, хворих на туберкульоз, не отримують своєчасної належної діагностики, а відповідно і лікування. На тлі загального зниження захворюваності на туберкульоз за останні роки кількість випадків туберкульозу, виявленого у дітей подвоїлася, що відображає деяке покращання діагностики захворювання, зокрема за рахунок впровадження технології GeneXpert. Разом з тим підкреслюється, що в останні декілька десятиріч дитячий туберкульоз залишався поза увагою ВООЗ [208].

Ріст захворюваності на ТБ, що спостерігався в Україні з 1998 р., було призупинено у 2004 р. і, починаючи з 2007 р, реєструється зниження захворюваності. Середньорічний темп зменшення захворюваності склав – 3,3%. Оціночний рівень захворюваності на ТБ за даними ВООЗ у 2014 р. становив 96 на 100 тис. населення [209].

Найвищий показник захворюваності на всі форми активного ТБ у 2014 р. зареєстровано у південно-східних регіонах країни, де розташована більшість закладів пенітенціарної системи. Мало місце збільшення загострень поміж раніше пролікованих хворих, що зумовлено поширеністю ВІЛ-інфекції і МР ТБ [54].

За даними аналізу територіального розподілу хворих на всі форми активного ТБ у 2014 р. високі показники захворюваності встановлено у Херсонській (131,2 на 100 тисяч населення), Миколаївській (130,0 на 100 тис. населення), Дніпропетровській (125,5 на 100 тисяч населення), Кіровоградській (119,7 на 100 тисяч населення) областях, що перевищили середній показник по Україні у 1,4 рази [54].

Для виконання завдань стратегії партнерства «Зупинити ТБ» та досягнення цільових показників зниження смертності від ТБ до 4,8 на 100 тис. населення темпи скорочення показників смертності від ТБ в Україні недостатні [208].

Головним завданням нової Глобальної стратегії ВООЗ з протидії ТБ до 2035 року є звільнення світу від ТБ з досягненням нульового рівня захворюваності, смертності та страждань від цієї хвороби [208]. Перелічене ставить перед органами охорони здоров'я і науковцями завдання з обґрунтування цієї можливості.

1.2 Специфічна профілактика туберкульозу

Вважається, що методом зниження дитячої смертності від туберкульозу, збільшення тривалості та якості життя усіх вікових груп населення є вакцинація [44, 120, 168]. Недооцінка важливості вакцинопрофілактики обов'язково призводить до зростання інфекційної захворюваності [156]. Вакцинація є найбільш масовою медичною процедурою, яку проходять практично всі здорові люди починаючи з моменту народження. З огляду на це вимоги до безпечності усіх вакцин закономірно дуже високі [129].

Згідно з рекомендаціями ВООЗ, імунізація вакциною BCG є одним із найбільш дієвих заходів профілактики туберкульозу [8, 144].

Вакцина BCG (Кальмета-Герена) – це атенуйований живий послаблений штам *Mycobacterium Bovis* [103, 163]. Вакцина була отримана у Пастерівському Інституті Кальметом та Гереном після 230 пасажів *M. Bovis* протягом 13 років (1908-1921pp). Перше клінічне випробовування відбулося у 1921 р, коли пероральною вакциною була щеплена новонароджена дитина. У післявакцинальний період дитина не мала ускладнень і не захворіла, хоча її мати

померла від туберкульозу невдовзі після пологів [139, 211]. У 1924 році вакцина була розповсюджена Пастерівським Інститутом у всі лабораторії світу і отримала назву вакцини БЦЖ. У 1974 році вакцина була включена до програми імунізації ВООЗ [82].

Відомо, що вакциновано БЦЖ більш ніж 3 млрд осіб, а щорічно вводиться більше 100 мільйонів доз вакцини [57, 81, 144]. Вакцина має достатньо високу профілактичну активність, яка після вакцинації новонароджених досягає 70–85% [111]. Щеплена дитина практично захищена від поширених чи ускладнених форм туберкульозу, серед яких дисемінований туберкульоз і туберкульозний менінгіт, які, незважаючи на лікування часто закінчуються летально [164, 185]. Туберкульозний менінгіт призводить до смерті у 23-30% випадків, а після одужання у 50-57% реконвалесцентів залишаються ураження нервової системи, які призводять до інвалідності [58, 172].

Клініко-епідеміологічні дослідження довели, що вакцинація БЦЖ істотно змінює структуру клінічних форм туберкульозу у дітей раннього віку у бік більш легких форм захворювання [3, 34, 164].

За даними літературних джерел поміж хворих на міліарний туберкульоз невакциновані діти склали 100%, а поміж хворих на туберкульозний менінгіт – 76% [3, 34, 74]. Доведено, що імунізація вакциною БЦЖ зменшує смертність від ТБ у дітей на 75-80% [93, 124, 126]. Встановлено, що 80% померлих від туберкульозу дітей Донецької області не були щеплені вакциною БЦЖ [9, 23]. За іншими даними більше 70% усіх випадків генералізованого туберкульозу виникали у дітей не вакцинованих БЦЖ чи вакцинованих неефективно [30, 214]. За даними науковців 54,2% дітей хворих на тяжкі форми туберкульозу живуть у соціально несприятливих умовах, 25% з них невакциновані, а 70% були щеплені неефективно [58]. Оскільки БЦЖ-вакцина захищає від найнебезпечніших форм туберкульозу (міліарного та мізково-менінгеального) за умови її своєчасного введення, зусилля медичної спільноти мають бути спрямовані перш за все на максимальне (95%) охоплення щепленнями дітей раннього віку [8]. Якісне проведення імунізації зменшує захворюваність на туберкульоз у 7-10 разів [35,

36]. При віддаленому дослідженні ефективності вакцинації 2 млн. новонароджених встановлено, що вакцинація БЦЖ зменшує захворюваність у 15 разів (2 на 100.000) у порівнянні із показником захворюваності нещеплених дітей (30 на 100.000) – [8].

Головним критерієм при визначенні тактики масової імунізації є її біологічна доцільність у конкретних епідеміологічних умовах, що особливо стосується дітей, оскільки дитячий вік є найбільш уразливим для туберкульозної інфекції [36]. Програма неонатальної БЦЖ імунізації була започаткована у 1952 р у Гон-Конзі, де захворюваність на ТБ складала 697,2 на 100.000 населення. Станом на 2009 р внаслідок суцільної вакцинації цей показник знизився до 76,4 на 100.000 [106].

БЦЖ-вакцинація проводиться з метою формування прищеплювального імунітету на тлі природної резистентності організму людини до туберкульозної інфекції [5, 61, 66]. Внаслідок імунізації під впливом вакцини мобілізуються Т- і В-ланки імунітету: відбувається стимуляція клітинного імунітету, яка індукується підсиленням фагоцитарної та цитотоксичної активності макрофагів, збільшується функціональна активність Т-лімфоцитів. Перелічене супроводжується розвитком гіперчутливості сповільненого типу [45, 150].

Вакцина БЦЖ захищає від тяжких форм туберкульозу, забезпечуючи у 64% ефективність проти туберкульозного менінгіту і у 78% ефективність проти дисемінованого туберкульозу [87, 175, 196]. Разом з тим рівень ефективності БЦЖ-щеплень стосовно легеневих форм туберкульозу у різних наукових роботах варіює від 0 до 80% [95, 112, 164, 214]. Кінцеві причини різного рівня захисної ефективності щеплень БЦЖ невідомі, проте існує кілька гіпотез. До останніх відносять значну кількість штамів вакцин, що використовуються у практиці, нутриційні та генетичні відмінності у популяції людей, підвищена чутливість до різних бактерій [170]. Серед інших зазначають відмінності у методах випробувань, відмінності у шляхах введення вакцин [90, 94, 119, 197]. За іншими даними наведені причини різної ефективності вакцинації не виключають одна одну [139].

З 2005 року вакцина БЦЖ рекомендована у 12 країнах Європи для імунізації дітей молодше одного року. Для дітей старшого віку вона рекомендована у п'яти країнах. Виключно для дітей групи ризику – у 10 країнах і взагалі не використовується для рутинної вакцинації у 7 країнах [123].

Разом з тим національні календарі щеплень не містять вакцинації БЦЖ у 21 країні світу з низьким рівнем захворюваності на туберкульоз, серед яких США, Німеччина, Чехія, Австрія, Іспанія, Бельгія, Данія, Австралія та інші [56, 83, 96]. У цих країнах проводиться вибіркова імунізація у більш зрілому віці, або вакцинуються діти із груп ризику [56, 181, 201].

Ключовим чинником, що впливає на ефективність вакцинації, може бути характер атенуації (ослаблення) вакцинального штаму МБТ. Відомо, що з 1920-х років, запропоновано декілька штамів вакцини БЦЖ, тобто, вона не є єдиним штамом. Насьогодні вакцина включає в себе ряд підштамів з різними фенотипічними та біохімічними відмінностями [159, 176]. Встановлено, що різні штами вакцини мають також різні відмінності на рівні залишкової вірулентності [90, 100, 150, 152]. Побічні ефекти різних штамів вакцин пов'язують зі змінами життєздатності вакцинних штамів після підготовчих процедур, якими є заморожування-висушування [159]. Вважається, що різний рівень вірулентності штамів БЦЖ є визначальним фактором ефективності вакцин, але переконливих доказів щодо цього не вистачає [92, 97, 121].

Ранні дослідження штамів BCG були спрямовані на вивчення безпеки та ефективності вакцин. Питання ж пов'язані із типами штамів БЦЖ мали другорядне значення [92]. У подальшому було встановлено, що деякі штами БЦЖ виявилися недостатньо вірулентними, щоб бути ефективними при вакцинації людей [100, 121]. За ініціативи ВООЗ проведено ряд порівняльних досліджень відносно ефективності різних штамів БЦЖ вакцин, які показали, що штами BCG-Japan, -Glaxo і -Prague мають значно нижчий рівень вірулентності, ніж інші штами, у тому числі BCG-Pasteur, -Russia, -Sweden та -Danish [100, 148, 149].

Останнім часом з'явилися повідомлення щодо можливого впливу вірулентності штамів БЦЖ на БЦЖ-індуковані несприятливі реакції в організмі дітей [155].

1.3 Ускладнення БЦЖ-вакцинації

За даними літератури 42% усіх ускладнень після вакцинації пов'язані саме з можливим типом вакцини БЦЖ. До цих ускладнень відносять 82,3% БЦЖ-лімфаденітів [141].

На даний час за рекомендаціями ВООЗ ускладнення БЦЖ-щеплень поділяють на 4 категорії: 1) локальні шкірні ураження (холодні абсцеси, келоїдні рубці, виразки) та регіонарний лімфаденіт; 2) персистуюча та дисемінована БЦЖ-інфекція без летального наслідку (БЦЖ-остит, вовчак, лімфаденіт двох та більше локалізацій); 3) генералізована БЦЖ-інфекція з летальним наслідком; 4) післявакцинальний синдром аутоалергійного характеру (прояви, що виникли відразу після щеплення: анафілактичний шок, вузлова еритема, екзантема) [213].

Деякі автори до післявакцинальних ускладнень БЦЖ-вакцинації відносять порушення психо-моторного розвитку (когнітивні розлади, прояви аутизму) на тлі хронічного запалення у дітей раннього віку [144].

Звичайно після внутришньошкірної ін'єкції штам БЦЖ розмножується у післяін'єкційній зоні, розповсюджуючись до регіонарних лімфовузлів. Нормальною реакцією на дію штаму БЦЖ буває місцеве щільне почервоніння, що може прогресувати у локальну виразку протягом 2-3 тижнів після вакцинації. Навколо місця ущільнення формується кірка через 3-4 тижні. На 6-10 тижні кірка відпадає, залишаючи плаский рубчик до 3-7 мм. Регіонарна лімфаденопатія менше 1 см у діаметрі в аксілярній ділянці вважається нормальною реакцією на вакцинацію у 95% [88, 164]. Такий «простий» лімфаденіт розвивається у середньому приблизно за 63 днів (16-87 днів) після вакцинації і самостійно розсмоктується протягом 9 місяців [144, 187, 199]. Частіше такий лімфаденіт трапляється у малюків до 6 місяців [175, 199].

За даними літератури після вакцинації БЦЖ новонароджених найбільш часто трапляється регіонарний гнійний лімфаденіт та БЦЖ-остит [13, 80, 97, 155, 159,

186, 212]. У структурі «місцевих» ускладнень щеплень регіонарні лімфаденіти займають приблизно 98%, а холодні абсцеси, остити, виразки та інфільтрати – 2% [35, 61].

Більшість ускладнень після БЦЖ-вакцинації проявляються враженням регіонарних лімфатичних вузлів (аксілярних, надключичних, підключичних, шийних) з розвитком специфічного запалення, яке супроводжується наявністю казеозного некрозу та перифокального інфільтрату [11, 19, 22, 24, 37, 43, 55, 186].

Різноманітні несприятливі реакції на різні штами вакцин БЦЖ виявили у 1-10% вакцинованих [118, 128, 133]. За деякими даними частота побічних реакцій має більш значні коливання, які знаходяться на рівні 0,01-17,2 на 1000 щеплених [169]. За іншими даними ускладнений перебіг вакцинації у вигляді БЦЖ-лімфаденітів фіксується у 0,5-23% вакцинованих [84]. При цьому на один випадок локального туберкульозу у дітей фіксується до 17 випадків ускладненого перебігу вакцинації [74]. Поміж дітей, що страждали на туберкульозний остит, у 46% підтверджено післявакцинальний БЦЖ-остит [140]. У Республіці Беларусь загальна кількість ускладнень БЦЖ-вакцинації у 2007-2009 р.р. перебільшило число дітей, що захворіли на первинний ТБ [65].

У деяких країнах Європи локальні ускладнення БЦЖ-щеплень виявляються з частотою 1/1000 вакцинованих [94, 132]. Подібні побічні реакції частіше виявляються протягом перших 6 місяців після вакцинації, але можуть виявлятися й до 12 місяців [204]. Найбільш поширеним ускладненням у дітей віком до 6 місяців був місцевий абсцес більший за 1 см у діаметрі, який розвивався у місці ін'єкції вакцини протягом 30 днів після щеплення БЦЖ. Автори вважають, що такі абсцеси частіше виникають після вакцинації недосвідченим персоналом [199].

За перебігом виділяють дві форми БЦЖ лімфаденіту: негнійна або інфільтративна форма, яку також називають простим БЦЖ лімфаденітом, та гнійна форма [131, 133, 155]. Простий БЦЖ лімфаденіт за авторами розвивається поступово без гострих проявів і часто протягом декількох тижнів відбувається зворотний розвиток без ускладнень [164]. У інших випадках уражені лімфатичні вузли можуть поступово збільшуватися і так же поступово розвивається

нагноєння, що проявляється еритемою з появою флуктуації та набряком шкіри [101, 123]. Існують думки, що близько 15% лімфаденітів після вакцинацій перебігають із нагноєнням, що потребує відповідних дій [187]. У деяких щеплених дітей гнійний лімфаденіт може розвиватися гостро через 2-4 місяці після вакцинації. [102] Частіше подібний гнійний лімфаденіт розвивається у неонатальному періоді після нагноєння місця введення вакцини [116]. Вважається, що такий лімфаденіт може відкритися спонтанно. При цьому виділяється більша чи менша кількість гною із формуванням протягом декількох місяців нориці [131]. Розсмоктування інфільтрату до нормальних розмірів зтягується до 8-16 тижнів [80]. Зцілення у кінцевому підсумку відбувається вторинним натягом з формуванням рубця і закриттям нориці, яка періодично відкривається. Такий процес за авторами займає декілька місяців і вимагає ретельного догляду за раною, що визиває стурбованість батьків та дитини [98, 108]. Рубець, що утворюється, може мати значні естетичні наслідки, що деякими науковцями розглядається як тяжке ускладнення щеплення [123].

Вченими були виділені основні фактори ризику розвитку БЦЖ лімфаденітів, серед яких на їхню думку залишаються тип вакцини та індивідуальні природжені особливості реактивності дитини [131]. На думку авторів фактори, пов'язані з вакциною включають такі характеристики: 1) залишкову вірулентність штаму БЦЖ; 2) життєздатність мікобактерій у застосованому штамі; 3) доза застосованої вакцини.

До факторів, які можна пов'язати з фізіологічними характеристиками дитини включають: 1) вік вакцинованих, 2) особливості індивідуальних імунологічних реакцій на вакцину, 3) популяційні характеристики населення, дітей якого вакцинують, 4) уміння і рівень кваліфікації середнього медичного персоналу, що проводить вакцинацію [36, 115, 133, 159, 191]. Доведено, що щеплення, проведене у період новонародженості пов'язане з більш високим ризиком розвитку лімфаденіту. Популяційні особливості можуть пояснити відмінності у захворюваності на БЦЖ лімфаденіти у різних країнах.

Також запропоновано діагностичні критерії БЦЖ-лімфаденітів [85, 131]. До них віднесено:

- Ізольовано збільшені пахвові, надключичні та шийні лімфатичні вузли;
- збільшення лімфатичних вузлів на стороні вакцинації БЦЖ;
- відсутність болю і болісності при пальпації збільшених лімфатичних вузлах;
- підвищена температура над пухлино-збільшеними вузлами;
- відсутність лихоманки;
- автори вважають, що дані рентгенографії грудної клітки, проби Манту та гематологічні аналізи не є доказовими;
- разом з цим вважають, що тонкоголкеве аспіраційне цитологічне дослідження у сумнівних випадках може підтвердити клінічний діагноз.

Проведеними дослідженнями останніх років при ураженнях регіонарних лімфовузлів у 93% випадків виявлено ускладнення БЦЖ-вакцинації. Частота уражень регіонарних вузлів була такою: 72,8% – аксілярні лімфовузли, 22,3% – надключичні, 4,9% – шийні. З нагноєнням мали перебіг 55,3% лімфаденітів, без нагноєння – 44,7%. У 88,3% випадках лімфовузли були незначних розмірів – <3 см, у 11,7% щеплених дітей вузли мали значно більший розмір – >3 см [80].

Існує думка, що загалом «місцеві» післявакцинальні ускладнення, якщо вони мають легкий перебіг, труднощів у диференціальній діагностиці не мають [123, 125]. За відсутності нагноєння лімфовузлів деякі автори вважають такі процеси нормальною реакцією на вакцинацію [87, 89]. Частота розвитку подібних реакцій має значний розмах 0,1-17,0% [157, 162]. Причини збільшення частоти кількості ускладнень, пов'язаних з БЦЖ-щепленням не завжди зрозумілі [86, 91, 205].

Ряд авторів вважає, що частота післявакцинальних лімфаденітів корелює з типом вакцини, тобто з її виробником [193]. Така думка ілюструється на прикладі Великобританії, де після застосування Датської вакцини відбулося значне збільшення кількості ускладнень за типом лімфаденітів. При цьому автори наголошують на важливості дозування препарату: для новонароджених доза

вакцини складала 0,05 мл, а для старших дітей – 0,1 мл [193, 205]. Останнім часом при поясненні різниці у частоті ускладнень БЦЖ-щеплення у різних країнах світу все більшого значення набувають характеристики популяції-реципієнта вакцини [108, 162].

Превалуюча кількість БЦЖ-лімфаденітів розвивається приблизно на 8 тижні після вакцинації БЦЖ [86, 108, 162, 205]. Термін збільшення вузла співпадає з піком місцевої шкірної реакції на введення вакцини [70]. За іншими авторами БЦЖ-лімфаденіти розвиваються не раніше двох тижнів після вакцинації [71]. Проте більшість випадків ускладнення проявляються протягом шести місяців, і майже всі випадки трапляються не пізніше 24 місяців [131, 136, 202]. Однобічне враження пахвових лімфовузлів виявляють у більш, ніж 95% випадків, хоча надключичні та шийні залози можуть іноді збільшуватися ізольовано чи в асоціації зі збільшенням пахвових вузлів [43]. За даними інших авторів одностороннє збільшення пахвових лімфатичних вузлів трапляється у 75% дітей [108, 131].

На думку одних науковців регіонарний БЦЖ-лімфаденіт частіше є місцевим ускладненням і у більшості випадків не вимагає терапевтичного чи хірургічного втручання [87, 125, 157]. На відміну від цього постулату у Великобританії активно практикується використання протитуберкульозних ліків [99]. Вважається, що видалення лімфовузла можна уникнути навіть у разі його великого розміру, завдяки використанню ізоніазиду та рифампіцину. У деяких випадках автори проводили лікування одним препаратом, особливо при застосуванні штаму вакцини Dannish [155, 164]. Описані випадки резистентних штамів вакцини БЦЖ до піразинаміду [185]. У 2005р. у Голландії у 5 дітей з БЦЖ-лімфаденітами виділені ізоніазид-резистентні штами мікобактерій [36]. З огляду на перелічене лікування ускладнень БЦЖ-щеплень вимагає значних зусиль.

За даними інших авторів 30-50% дітей з ускладненнями БЦЖ-вакцинації потребують оперативного лікування [9]. До хірургічної тактики при БЦЖ-лімфаденітах існують різні підходи [123]. Одні автори за умови наявності

флуктуації рекомендують проводити аспірацію вмісту лімфатичного вузла з введенням у порожнину вузла ізоніазиду [115, 182]. Інші пропонують висічення конгломерату змінених лімфовузлів [37].

Є дані, що у п'яти з восьми хворих після пункційного видалення вмісту лімфовузла відбувається формування норичь [76]. Поряд із цим існують повідомлення щодо успішного хірургічного видалення лімфатичних вузлів більших 1,5 см у діаметрі. Ці ж автори підкреслюють скорочення часу загоєння післяопераційних ран у таких хворих [134].

Дисемінована БЦЖ-інфекція за пропозицією ВООЗ визначається як «БЦЖ інфекція у більш ніж одній анатомічній ділянці за межами ділянки вакцинації» [115, 117, 191, 207]. Дисемінована БЦЖ інфекція у більшості випадків є результатом тяжких імунних порушень і трапляється у 3,4 дітей на мільйон вакцинованих, що може бути пов'язано з первинним імунодефіцитом та вторинною чи ідіопатичною імунною недостатністю [104, 115, 130, 145, 158, 165, 191, 210]. Мікобактерії штаму БЦЖ можуть дисемінувати з током крові до кісткового мозку, звідки розповсюджуються до лімфовузлів, шкіри та м'яких тканин, або до печінки, селезінки чи легень та кісток [143, 151, 169]. Смертність від дисемінованих ускладнень БЦЖ висока і досягає 50-71%, що пов'язано з тяжким порушенням імунітету, який сприяє нестримному поширенню штаму БЦЖ, що викликає непереборні труднощі при лікуванні [62, 86, 98, 104, 108, 115, 145, 178, 179, 191].

До дисемінованих ускладнень БЦЖ-вакцинації відносять перш за все БЦЖ-остити [145, 167]. У різних авторів частота БЦЖ-оститів варіює між 1-2 на 100 тис вакцинованих дітей [105, 145, 214]. Частота БЦЖ-оститів за деякими даними може сягати до 17% усіх ускладнень вакцинації проти ТБ [157]. У різних регіонах Російської Федерації цей показник після його вивчення склав 1,9-21,7 на 100 тис. вакцинованих [25, 29]. Цікавим є факт зміни частоти БЦЖ-оститів у Японії після переходу на ранню вакцинацію. Так, до 2004 р японські діти отримували БЦЖ-вакцинацію у віці до 4 років. Частота ускладнень становила 1,25 пацієнтів на рік. З 2005 р національна програма імунізації змінилася на БЦЖ-вакцинацію дітей до

6 міс після народження. З тих пір частота БЦЖ-оститів зросла у 4 рази і становить 4,14 дітей на рік (2005-2011) [145, 173]. У Тайвані виявлено зростання частоти БЦЖ-остеомієліту з 3,68 випадків на мільйон щеплень протягом 2002-2006 рр до 30,1 на мільйон протягом 2008-2012 рр [110]. БЦЖ-остити частіше фіксуються протягом 10 міс після щеплення, але можуть виникнути у термін від 1 до 46 місяців [122, 135, 180].

За даними літератури ознаки туберкульозного ураження кісток частіше (41,9%) проявляються на 2-12 міс після щеплення [18, 163, 177]. Загальні прояви специфічного процесу при БЦЖ-оститах не мають чітких проявів [17, 78, 105, 117]. Ділянки деструкції при БЦЖ-остеомієлітах у 80% локалізуються у метафізах чи епіфізах довгих трубчастих кісток [30, 167]. Дані оглядової рентгенографії при БЦЖ-оститах неспецифічні і у 4-59% випадках мають розбіжності з операційними знахідками [28, 78, 105]. Ультрасонографія при БЦЖ-оститах у дітей молодшого віку допомагає візуалізувати абсцеси м'яких тканин, нориці та дозволяє оцінити ступінь ураження епіметафізарної ділянки росту [28, 183].

Морфологічно ВCG-остеомієліт характеризується специфічною продуктивно-інфільтративною запальною реакцією, яка в якісному відношенні практично не відрізняється від туберкульозного остеомієліту, що розвивається внаслідок генералізації туберкульозу легенів [17, 32, 59]. При гістологічному дослідженні найчастіше визначається: 1) типовий казеозний некроз; 2) кісткові секвестри; 3) виражена крайова епітеліоїдноклітинна інфільтрація казеозного некрозу, 4) інтенсивна неспецифічна запальна інфільтрація внутрішньої оболонки капсули осередків, 5) зі значною частотою виявляються гігантські клітини Пирогова-Лангханса у капсулі й септальних структурах осередку, мононуклеарно-макрофагально-плазмоцитарні запальні інфільтрати капсули, з домішками міліарних гранульом [16, 17, 72, 142, 167]. Наведені гістологічні зміни трапляються частіше висівання та бактеріоскопічного виявлення МБТ у тканинних зразках [20, 21; 39, 73, 154]. Відсоток бактеріологічного підтвердження БЦЖ-оститів досить низький, так у 1971 р. у Швеції при вивченні 27 ускладнень тільки у 4 (14,8%) досліджених бактеріологічне обстеження дало позитивний

результат. Частота бактеріологічного підтвердження діагнозу БЦЖ-остит за результатами посівів та ПЛР складає приблизно 30-40% [4, 213].

БЦЖ-остеомієліт, за даними літератури, окрім хірургічної санації вогнища з евакуацією гною потребує призначення ізоніазиду та рифампіцину протягом 6-18 місяців [73, 142]. Піразинамід не завжди ефективний з огляду на стійкість штамів БЦЖ до цього препарату [81, 186]. Виключно консервативне лікування дітей хворих на БЦЖ-остит неефективне і у 70% випадків є причиною розвитку ортопедичних ускладнень. Враховуючи ці факти рекомендовано проведення ранніх кістково-пластичних операцій [16, 41, 73]. За показниками еластичності, адгезійної міцності, нетоксичності найкращими для пластики є біокомпозити з високим вмістом гідроксиапатиту [6, 83, 192].

Серед 160 пацієнтів, що страждали у минулому на БЦЖ-остеомієліт дослідження фінських вчених виявили у 13,8% незначні ортопедичні ускладнення як результат інфекції [171]. У інших авторів такі ускладнення мали 20% пролікованих дітей [122].

Зміна програми БЦЖ-щеплень на відстрочене введення вакцини після 1 місяця життя новонародженого надає можливості своєчасної діагностики вроджених імунних захворювань та знижує частоту розвитку дисемінованих БЦЖ-ускладнень [158].

1.4 Порівняльна характеристика різних штамів вакцин БЦЖ.

Проведений ретельний аналіз БЦЖ-індукованих ускладнень, зареєстрованих у 55 країнах світу протягом 1921-1982 рр., показав наявність значних розбіжностей між різними регіонами стосовно ризиків таких ускладнень [155]. Автори встановили вплив декількох факторів, що ведуть до ускладнень. Серед останніх активне виявлення ускладнень, індукованих БЦЖ-щепленнями, особливості технології виробництва БЦЖ-вакцини та різні методи вакцинації. Більшість авторів наголошують і доводять, що ризики ускладнень суттєво пов'язані зі штамом вакцини БЦЖ. У регіонах, де використовували оральні

вакцини BCG-Pasteur і BCG-Danish, поміж ускладнень переважали гнійні лімфаденіти. У регіонах, де застосовували BCG-Russia частіше мав місце розвиток БЦЖ-остеомієлітів. При щепленні вакцини шляхом скарифікації, мультипункційному чи внутрішньошкірному щепленні, найбільш часто ускладнення спостерігалися при застосуванні BCG-Pasteur, BCG-Danish і BCG-Sweden. На противагу цьому, BCG-Japan, BCG-Glaxo, BCG-Moreau та BCG-Prague, побічні реакції виникали менш часто, ніж при застосуванні інших штамів БЦЖ [108, 155, 159]. Так, ризик розвитку БЦЖ-індукованих оститів при використанні BCG-Japan склав 0,01 випадків на мільйон щеплень, а при застосуванні BCG-Sweden, як повідомляється у Швеції – 32,5 випадків, а у Фінляндії – 43,4 випадків на мільйон щеплень [155]. За цими авторами остеомієліт є найбільш поширеним ускладненням саме після оральної вакцинації. Такі випадки ускладнень були зареєстровані у Бразилії, де пероральне введення БЦЖ-Moreau було традиційним методом вакцинації [155].

До 1955 року у Польщі повідомлялося про випадки остеомієліту, коли у використанні були штами BCG-Pasteur та BCG-Danish. Після переходу на штам BCG-Moreau подібні ускладнення більше не спостерігалися [155]. У Чехословаччині при використанні штаму BCG-Prague між 1951-1980 рр випадки БЦЖ-остеомієліту не були зареєстровані. Проте після переходу зі штаму BCG-Prague на BCG-Russia такі ускладнення з'явилися негайно [147, 200]. Накопичений досвід переконливо демонструє, що розбіжності між національними ризиками ускладнень після застосування різних штамів БЦЖ відображають суттєві біологічні відмінності саме штамів БЦЖ вакцин [108, 159].

Зв'язок між типами штамів вакцин БЦЖ та випадками ускладнень демонстративно проявляється при зміні національних програм імунізації [79, 199]. Так у Фінляндії, вакцина BCG-Sweden була у використанні до 1978 року із частотою остеомієлітів 36,9 на 100.000 щеплень. Після цього вона була замінена на BCG-Glaxo [181]. Ротація вакцинного штаму та зменшення дози препарату до 0,05 мл відразу призвели до скорочення частоти остеомієлітів до 6,4 на 100.000 щеплень [155, 181]. Подальші дослідження у 1994 році підтвердили доцільність

заміни штаму вакцини [146]. Заміна штаму BCG-Glaxo у 2002 році на BCG-Danish у тій же країні (Фінляндії) «вибухнула» різким зростанням випадків БЦЖ-лімфаденітів: з 8 до 285 на 100.000 вакцинованих [139, 181]. Подібне спостереження зафіксоване і у Великобританії. У період використання штаму БЦЖ-Glaxo жодного випадку БЦЖ-асоційованого оститу не реєструвалося [155]. Після зміни національної програми імунізації Великобританія у 2002 році перейшла із штаму BCG-Glaxo на BCG-Danish, що відразу призвело до зростання частоти БЦЖ-індукованих гнійних лімфаденітів до 140 на 100.000 щеплень [181, 193]. У кінці 1980-х зміна штаму БЦЖ у кількох національних програмах імунізації був пов'язаний з повідомленнями про підвищення захворюваності на БЦЖ-лімфаденіти [159].

Наведені клінічні спостереження співпадають з результатами досліджень проведених на тваринних моделях інфекції [100, 148, 149].

Таким чином існуючі штами БЦЖ вакцин умовно можна розподілити на дві основні групи, які суттєво відрізняються за характером ускладнень і, отже, рівнем вірулентності. Перша група більш вірулентних вакцин представлена штамом BCG-Russia, BCG-Sweden, BCG-Danish та BCG-Pasteur. Друга група менш вірулентних вакцин включає штам BCG-Japan, BCG-Moreau, BCG-Glaxo та BCG-Prague. Різницю вірулентності між цими двома групами штамів БЦЖ автори пояснюють на молекулярному рівні. Так, штам BCG-Japan, BCG-Moreau і BCG-Glaxo не виробляють PDIMs і PGLs – складні ліпіди клітинної стінки мікобактерій [105].

Активність вакцини БЦЖ традиційно визначається шляхом вимірювання чутливості до туберкуліну, індукованої вакцинацією дітей, які були туберкулін-негативними до щеплення [159]. А саме: у випадках, коли тестована вакцина викликає меншу реакцію до туберкуліну, ніж інші штами, вона вважається слабкою. Вимірюються також реакція шкіри чи рубець на місці внутрішньошкірного введення вакцини. У випадках великого рубця, вакцина вважається занадто сильною, і не може рекомендуватися для вакцинації дітей [77].

З огляду на наведене, реакція на туберкулін вважається маркером ефективності вакцинації. Проте, ця думка не підтверджується епідеміологічними дослідженнями [114, 126, 127]. Більше того, деякі імунологічні дослідження показують, що реакція на туберкулін й імунна захисна ефективність вакцини можуть не співпадати [113, 138, 166].

Разом з тим відомо, що штам вакцини БЦЖ-Японія, яка вважається найбільш ослабленою, є одною з найсильніших індукторів реактивності на туберкулін [109, 203].

Свідомо захисної імунної ефективності різних штамів БЦЖ-вакцин не вистачає і здебільшого вони є опосередкованими. Так при дослідженні, у якому порівнювався штам BCG-Pasteur з BCG-Glaxo у 300.000 дітей, виявлено, що штам BCG-Pasteur, хоча і вводиться у меншій дозі, але захищає дітей від туберкульозу статистично більш ефективно, ніж БЦЖ-Glaxo [159]. На думку авторів у цьому проявляється позитивна кореляція між рівнем вірулентності і захисною ефективністю вакцинних штамів [120].

Роль власне вакцини БЦЖ у розвитку «місцевих» та загальних ускладнень (абсцес, гнійний лімфаденіт, келоїдні рубці, остеомієліт) залишається у деякій мірі дискусійною. На відміну від більшості профілактичних щеплень ускладнення вакцинації проти туберкульозу проявляються не відразу [68]. Численні дослідження і спостереження показують, що характер ускладнень залежить від багатьох чинників, між якими вік дитини, вага, імунний статус, біологічні властивості штаму БЦЖ вакцини (вірулентність, імуногенність тощо), рівень кваліфікації середнього медичного персоналу, що проводить щеплення, ефективність первинної вакцинації і т.ін. [4, 7, 36]. На перебіг післявакцинального періоду впливають деякі тригерні фактори, що супроводжуються імунодепресією. Пригнічення імунітету може бути як на рівні окремого організму (незакінчений фагоцитоз, лізосомальна недостатність, пригнічення клітинного імунітету), так і на рівні регіонарної популяції (зниження рівня життя населення, дія шкідливих факторів зовнішнього середовища, зростаюча поширеність імунодефіцитних захворювань та станів, епідемія ВІЛ-інфекції) [7, 45, 69, 75]. У таких дітей у

відповідь на введення вакцинного штаму БЦЖ формується неадекватна імунна відповідь і, як наслідок цього, подальше лімфогенне чи гематогенне поширення туберкульозної інфекції з розвитком тих чи інших ускладнень [7, 35, 69].

1.5 Профілактика туберкульозу в Україні.

В Україні для профілактики туберкульозу застосовувалася жива бактеріальна вакцина БЦЖ російського виробництва з 1960 р. З 1998 року була введена вакцина виробництва “Берінг-Хайрон”, Німеччина. У результаті динамічного клініко-епідеміологічного нагляду виявлено, що вакцина переносилась дітьми добре, ускладнення не були зареєстровані. З 2000 року для щеплення почали використовувати штаму БЦЖ-вакцини виробництва “Авентіс Пастер”, Франція. На підставі спостережень за побічною дією даної вакцини при проведенні планових щеплень частота післявакцинальних реакцій (ПВР) не перевищувала 0,4%, а кількість післявакцинальних ускладнень (ПВУ) становила 2,5 на 100 тис. щеплених [14].

З 2001 р знов було розпочато використання вакцини БЦЖ-1 російського виробництва. Згідно Наказу МОЗ України № 366 від 07.07.2008 р. регламентовано перехід на клінічне використання у нашій країні штаму БЦЖ SSI (датський штаму виробництва Данського Державного серологічного інституту (Копенгаген). Вакцина штаму SSI містить менше живих тілець штаму *Mycobacterium bovis*, має незначну реактогенність, не має додаткових антигенних властивостей та не перевищує імуногенність вакцини BCG-1 (Росія) [51, 52].

В останні роки в Україні й інших державах частота БЦЖ-ускладнень зросла у 10-100 разів порівняно з попередніми даними (1946-1990 рр) і в деяких регіонах склала 1,5-2,0% [15, 29; 40, 93] За даними деяких джерел датська вакцина виявляється більш реактогенною. Ще у 1994 р. фінські вчені після аналізу частоти лімфаденітів та оститів при використанні різних штамів БЦЖ встановили, що датська вакцина перевершує інші штами за кількістю ускладнень [146].

В останні роки з'явилися повідомлення про зміну імунної відповіді дитячого організму як на вакцину, так і на туберкулін, що зумовлено особливостями

імунологічної реактивності в умовах значного поширення туберкульозної інфекції в популяції [12]. З'явилися повідомлення про збільшення кількості дітей з післявакцинальними БЦЖ-ускладненнями [22].

У Донецькій області з 2004 по 2008 р. питома вага ускладнень після імунізації не перевищувала 0,09%, а з 2008 по 2012 р. відзначено їхнє зростання до 0,6%. Встановлено, що зазначене зростання кількості ускладнень пов'язане з використанням вакцини штаму БЦЖ «Statens Serum Institut» виробництва Данського Державного серологічного інституту. У 2008 р. у цьому регіоні вперше були зареєстровані випадки БЦЖ-оститів на вакцину штаму БЦЖ і БЦЖ-М (Російська Федерація). Автор підкреслює, що раніше подібні випадки відносили до туберкульозу кісток [42].

В Україні надання допомоги хворим на туберкульоз, а також хворим з ускладненнями БЦЖ-вакцинації регламентується Наказом МОЗ України 1996 р №233. Згідно цього наказу виділяють такі «місцеві» ускладнення: а) підшкірні холодні абсцеси; б) виразка на місці введення вакцини 10 мм у діаметрі та більше; в) лімфаденіти регіонарних лімфатичних вузлів при збільшенні вузла до 1,5 см та більше у фазі інфільтрації, абсцедування і кальцинації; г) келоїдні рубці до 10 мм та більше на місці загоєння вакцинального запалення [48]. Також за вивчений період часу на території України діяли протоколи надання медичної допомоги хворим на туберкульоз згідно наказів МОЗ №499, №620 та №1091 [49, 50, 53].

У випадках, коли не відбувається спонтанного загоєння абсцедуючого лімфаденіту, діти мусять проходити лікування протягом 3–6 місяців протитуберкульозними препаратами з одночасним використанням місцевої терапії (гідрокортизонова мазь та апплікації рифампіцину на 20% розчині діметоксиду) [19]. При виникненні флюктуації у будь-якому відділі вузла показана пункція цих зон з аспірацією шприцом казеозного вмісту та введення 5% розчину салюзиду (канаміцину, або стрептоміцину) у віковій дозі через кожні 5-7 днів. При формуванні кальцинатів розміром 1 см та більше з симптомами інтоксикації показане хірургічне видалення вузла разом з капсулою та проведення специфічної хіміотерапії [35].

Деякі автори висловлюють сумніви у тому, що щеплення БЦЖ як і раніше буде відігравати важливу роль у боротьбі з туберкульозом [139, 188].

З огляду на це в останні 15-20 років алгоритм застосування БЦЖ-вакцинації в економічно розвинутих і соціально благополучних країнах (США, Австрія, Німеччина та ін.) істотно змінився у бік відмови від загальної вакцинації до переходу на вибіркову імунізацію дітей із груп ризику [35, 120, 153, 181, 201].

ВООЗ запропонувала критерії, за наявності яких будь-яка країна може перейти на селективну вакцинацію осіб групи ризику. Відповідно до них країна може відмовитися від загальної імунізації, якщо щорічний рівень бактеріологічно підтверджених випадків вперше діагностованого туберкульозу складає менше 5 на 100 тисяч населення, або коли щорічний рівень туберкульозного менінгіту у дітей молодше 5 років за останні 5 років складає менше 1 на 10 млн. населення [201, 209].

Отже, поширення туберкульозної інфекції у всьому світі залишається актуальним питанням медицини сьогодення, незважаючи на значні зусилля медичної спільноти та урядів. Вже понад 80 років БЦЖ щеплення залишається найдієвішим способом боротьби з туберкульозом. Особливо важливо, що щеплення БЦЖ захищає від ускладнених та генералізованих форм захворювання.

Зважаючи на найбільшу вразливість до розвитку туберкульозу осіб раннього віку, профілактичні щеплення застосовуються з періоду новонародженості у більшості країн світу. При цьому рівень БЦЖ-імунізації перевищує 80% дитячого населення. Однак останнім часом з'являються все більше повідомлень щодо зростання кількості ускладнень БЦЖ-вакцинації. З огляду на це питання клінічної безпеки вакцинації набуває особливої актуальності.

У більшості повідомлень підкреслюється розвиток «місцевих» побічних реакцій у зоні введення вакцини та у регіонарних лімфатичних вузлах. Поряд із цим досить часто описуються поствакцинальні ураження кісток, які за класифікацією ВООЗ розглядаються як тяжкі.

Аналіз структури захворюваності на кістково-суглобовий туберкульоз у дитячому віці показує, що вагому частку поміж таких хворих складають діти з

БЦЖ-остеомієлітами. Так, частка післявакцинальних БЦЖ-оститів поміж хворих на туберкульозний остеомієліт у дитячому віці за даними російських авторів складає 46%.

Складнощів у діагностиці та своєчасному лікуванні післявакцинальних ускладнень БЦЖ-вакцинації додає їх відтермінований розвиток.

На даний час активно обговорюється вірогідність зв'язку між частотою розвитку ускладнень вакцинації та біологічними властивостями штамів БЦЖ, особливо кількістю життєздатних мікобактерій у дозі на одне щеплення, порушеннями техніки виконання вакцинації, помилками при відборі дітей для вакцинації, зокрема, віком, порушеннями імунного статусу дитини, наявністю супутніх патологічних станів.

Особливості національних програм імунізації дозволяють прослідити зв'язок між типами штамів вакцин та частотою розвитку ускладнень після БЦЖ-щеплень. В Україні на сьогодні не існує даних за вплив зміни національної програми імунізації на частоту БЦЖ-ускладнень. До цього часу не проводився системний аналіз факторів, що могли сприяти ускладненому перебігу БЦЖ-вакцинації.

Таким чином, враховуючи високу захворюваність на туберкульоз в Україні, розвиток резистентності МБТ та рівень смертності, вакцинація має продовжуватися, але потрібно застосувати ряд заходів з метою попередження ускладнень.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ**2.1 Клінічна характеристика груп спостереження**

З метою виявлення частоти та особливостей перебігу ускладнень БЦЖ-вакцинацій проведено аналіз результатів профілактичних щеплень у Сумській області протягом 2001-2014 років. Дослідження проводилися на базі хірургічного відділення Сумської обласної дитячої клінічної лікарні (СОДКЛ) та у Сумському обласному клінічному протитуберкульозному диспансері (СОКПТД).

Проведено ретроспективний та безпосередній аналіз лікування 218 дітей з ускладненим перебігом БЦЖ-вакцинації. Серед досліджених дітей було 182 ($83,49 \pm 2,52\%$) особи з місцевими ускладненнями БЦЖ-щеплень та 36 ($16,51 \pm 2,52\%$) дітей – з БЦЖ-оститами. За період дослідження на території Сумської області використовувалися два штами вакцин БЦЖ: з 2001 по 2007 рр та 2013-2014 рр – російська вакцина (BCG-1), з 2008 по 2012 рр – датська вакцина (SSI). З огляду на наведене та клінічну важливість проблеми при виконанні нашої роботи було виділено дві групи спостережених: перша група – діти, що отримали штаму вакцини BCG-1 (Росія); друга група – діти, які вакциновані вакциною штаму SSI (Данія).

Отже, у першу групу досліджених було включено 82 ($37,61 \pm 3,29\%$) дитини, що були вакциновані штамом БЦЖ-вакцини BCG-1 (Росія). У 51 ($62,20 \pm 5,39\%$) дитини з цієї групи виникли «місцеві» ускладнення. Дисемінований тип ускладнень (БЦЖ-остити) мав місце у 31 ($37,80 \pm 5,39\%$) дитини.

До другої групи увійшло 136 ($62,39 \pm 3,29\%$) дітей, які були щеплені вакциною штаму SSI (Данія). При застосуванні цієї вакцини у 131 ($96,32 \pm 1,62\%$) дитини щеплення супроводжувалося розвитком «місцевих» ускладнень, у 5 ($3,68 \pm 1,62\%$) щеплених дітей мав місце розвиток БЦЖ-оститів.

2.2 Загальні методи дослідження.

У процесі виконання роботи нами оцінювався загальний соматичний та неврологічний статус, динаміка «місцевих» змін. У дітей проводили загальний

аналіз крові та сечі, проводили бактеріальний посів виділень з вогнищ запалення; виконували ультразвукове дослідження різних органів та систем, а також рентгенологічне обстеження вражених ділянок тіла.

Клінічне обстеження проводилось з урахуванням даних акушерського та гінекологічного анамнезу матерів, особливостей перебігу вагітностей, вивчення історій пологів, карток новонароджених, об'єктивного статусу дітей, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження. При проведенні роботи вивчався загальний та «туберкульозний» анамнез, а також анамнез близького оточення обстежених дітей.

При вивченні загального анамнезу дорослих звертали увагу на вік як матері, так і батька. Вивчали анамнез їх здоров'я у період запліднення, протягом вагітності та у даний час. Надавали належної уваги здоров'ю бабусь та дідусів по материнській і по батьківській лінії.

Уточнювали наявність алергічних захворювань перш за все у батьків. Особливої уваги надавали хворобам сестер та братів обстежуваної дитини.

Ретельно і прискіпливо вивчали «туберкульозний» анамнез. Починали його збір зі знайомства із захворюваннями, які можуть нагадувати туберкульоз легень чи туберкульоз кісток. У першому випадку звертали увагу на наявність кашлю у близьких і родичів, наявність харкотиння та тривалість останнього. Уточнювали частоту спілкування дитини та особливості і тривалість контакту із подібними хворими і т. ін.

За наявності родичів із захворюваннями кісток (кульгавість різного характеру, укорочення кінцівок і т. ін.) визначали тривалість захворювання чи з'явлення того чи іншого синдрому.

Уточнювали особливості і характер харчування у сім'ї, особливого значення надавали вживанню сирого молока і його продуктів.

2.3 Спеціальні методи дослідження.

З метою діагностики, диференційної діагностики та визначення активності туберкульозного процесу у дітей застосовувалася проба Манту.

Остання оцінювалася за кількісними і якісними ознаками. Кількісна оцінка включала розмір інфільтрату у міліметрах; якісна – колір інфільтрату, наявність везикул, лімфангіту, некрозу, дочірніх висипів. При проведенні кількісної оцінки проби виділяли такі її типи:

- негативну – на місці уведення туберкуліну відсутність будь-яких проявів, окрім реакції уколу;
- сумнівну – гіперемія будь-якого розміру чи наявність інфільтрату розміром 2-4 мм;
- позитивну – інфільтрат діаметром від 5 мм і більше.

Гіперергічною реакцією у дітей і підлітків вважали розмір інфільтрату від 17 мм, а також будь-які розміри інфільтрату, за наявності везикуло-некротичних реакцій, лімфангіту чи дочірніх висипів.

Віражем туберкулінової проби вважали перехід негативної туберкулінової проби у позитивну чи збільшення діаметра папули на 6 мм і більше у порівнянні з результатом попередньої проби. Оскільки віраж туберкулінової проби свідчить за факт інфікування дитини мікобактеріями туберкульозу, а всі спостережені діти були щеплені, звертали увагу головним чином на зміну якості попередньої проби.

Проводився ретельний огляд зони вакцинації (ліве плече) та регіонарних лімфатичних вузлів (навколоключичних, шийних, підщелепних, пахвових). Вивчення вузлів проводили як візуально, так і пальпаторно.

Особлива увага приділялася скаргам та клінічним проявам, які могли стосуватися «місцевих» та дисемінованих ускладнень вакцинації. До «місцевих» ускладнень відносили внутришньошкірні та підшкірні холодні абсцеси, виразки будь-яких розмірів у діаметрі на місці внутрішньошкірного введення вакцини БЦЖ; лімфаденіти регіонарних лімфатичних вузлів (пахвових, шийних, над- і підключичних), особливу увагу надавали наявності вузла до 1,5 см у діаметрі і більших у фазі інфільтрації, абсцедування чи кальцинації; келоїдні рубці розміром 10 мм і більше у діаметрі на місці введення вакцини чи загоєної вакцинальної реакції.

За підозри на можливі дисеміновані ускладнення щеплень при клінічному обстеженні оцінювали зміну кольору шкірних покривів, наявності ущільнення, визначали можливу флуктуацію «місцевих» тканин, болісність, зниження рухової активності та м'язового тонуусу кінцівок, місцеве підвищення температури. Визначали рівень загальної гіпертермії, наявність ознак інтоксикації, зменшення добової надбавки маси тіла. Наведені ознаки вивчали як у загальному плані, так і локально, у підозрілих зонах.

За архівними даними оцінювали стан здоров'я матерів у період запліднення та у даний час. Вивчали акушерський анамнез, перебіг вагітності та пологів, уточнювали чи не могло бути протипоказів до щеплення вакциною БЦЖ, уточнювали антропометричні показники при народженні дитини. Проводили аналіз патологічних станів та захворювань у дитини від народження до даного часу, термін виникнення даних ускладнень, їх характер та динаміку процесу, особливості лікування.

2.4 Лабораторні дослідження.

При лабораторному дослідженні проводились типові клінічні аналізи крові, сечі, біохімічні аналізи крові. Лабораторні дослідження проводили у клінічній та біохімічній лабораторіях СОДКЛ, якими керує лікар-лаборант вищої категорії. Консультували дослідження у лабораторії СОКЛ, яка акредитована за вищою категорією (завідувач к.мед.н. І.М.Медведева).

При дослідженні крові визначали кількість лейкоцитів, вираховували лейкоцитарну формулу за уніфікованим методом морфологічних досліджень формених елементів крові з диференційованим підрахунком окремих елементів за Меньшиковим В. В. [38]. Звертали увагу на абсолютну і відносну кількість лімфоцитів та моноцитів.

2.5 Інвазійні дослідження

Усім хворим виконувалася пункція патологічних утворень з аспірацією їх вмісту з метою цитологічного, гістологічного та бактеріологічного досліджень. Діагностична пункція виконувалася під місцевим знеболенням, лікувальна – під загальним внутрішньовенним знеболенням. При мікроскопічному дослідженні

вивчали наявність у мазку кислотостійких паличок. За їх наявності давали кількісну оцінку: у «полі зору». Обов'язково проводили культуральні дослідження, при яких визначали ріст збудників на рідкому середовищі і твердому середовищі Левенштейна-Йенсена. Виявлення мікобактерій при посіві на середовище Левенштейна-Йенсена можливе за наявності у 1 мілілітрі досліджуваного матеріалу 20-100 особин збудника. Звичайно результат росту мікобактерій визначали через 4-6 тижнів [7, 54].

При гістологічному дослідженні біопсійного матеріалу уражених лімфовузлів вивчали вміст, який був аспірований з лімфовузлів, ним нерідко був і гній. Вивчали мікроскопічно операційний матеріал за допомогою мікроскопа Carl Zeiss Primo Star з фотокамерою Carl Zeiss ERc 5s rev 2. Препарати оглядалися двома об'єктивами Carl Zeiss Plan-Achromat 40x/0.65 WD: 0.48 мм та Carl Zeiss Plan-Achromat 100x/1.25 WD: 0.13 мм. Використовувалася імерсійна олія Carl Zeiss Immersol™ Immersion Oil. Досліджуючи наведені «зразки», у більшості випадків знаходили лімфоцити і моноцити, відшукуючи на їхньому тлі елементи туберкульозної гранульоми. До останніх відносили епітеліоїдні клітини та клітини Пирогова-Лангханса, що розташовувалися хаотично. Епітеліоїдні клітини представляють собою метаплазовані моноцити і гістіоцити, що відбувається під впливом інтоксикації мікобактеріями. Визначали ділянки сухого некрозу, який на відміну від інших гранульом характеризує туберкульозну гранульому.

Після встановлення кісткових змін променевими методами виконували пункцію знайдених утворів під місцевою анестезією чи внутришньом'язовим кетаміновим наркозом. Тип анестезії вибирали залежно від віку дитини. Отриманий пунктат досліджували мікроскопічним та гістологічним методами. При першому встановлювали наявність бактеріального штаму з кісткового вогнища, наявність кислотостійких бактерій у кістковому вогнищі чи їхню асоціацію. При гістологічному дослідженні виявляли зміни специфічного запального характеру – хаотично розташовані епітеліоїдні клітини та клітини Пирогова-Лангханса.

Для пластики дефектів кісток використовувався біологічний гідроксиапатит. Біологічний гідроксиапатит – комбінований матеріал, що отримують шляхом поєднання склофазу з біологічним апатитом тваринного походження. Даний матеріал наділений остеокондуктивними та біодеградаційними властивостями і є абсолютно біосумісним [6, 41].

Для експрес-діагностики використовували молекулярно-генетичний метод ПЛР-дослідження за допомогою приладів GeneXpert MTB/RIF. Відповідно до інструкції до 0,5 мл проби додається 1,5 мл реактиву для зразків, енергійно перемішується та на 15 хвилин залишається для інкубації при кімнатній температурі. Після повторного перемішування 2,0 мл суміші переноситься у картриджі Xpert MTB/RIF в аналізатор, та запускається програма виконання тесту [7, 127, 172]. Метод ПЛР-діагностики є більш чутливим у порівнянні з бактеріоскопією і значно швидшим, ніж бактеріологічний.

2.6 Променеві методи дослідження

Крім загальноприйнятих клініко-лабораторних досліджень, хворим проводилося ультразвукове дослідження (УЗД) уражених та суміжних груп лімфатичних вузлів, за необхідності – ультрасонографія органів грудної клітки та кісток апаратом Philips EPIQ 5G.

УЗД поодиноких чи множинних уражених лімфатичних вузлів проводили за допомогою цифрового ультразвукового сканування у комбінації з режимами кольорового і енергетичного доплерівського картування, при цьому використовували лінійний мультичастотний датчик з режимом розгорнутої апертури. Сканування проводили в трьох взаємно перпендикулярних площинах. Визначали загальні розміри вузлів чи конгломерату, їхню кількість, розміри і якісні характеристики лімфатичних вузлів. До таких відносили ехогенність самих вузлів та навколишніх тканин, наявність зон некрозу, кальцинатів, а також рівень порушення кровопостачання. Ознаками гнійного розплавлення тканини залози була слабка її васкуляризація чи повна відсутність такої та значні гіпоехогенні ділянки деструкції.

При ультразвуковому дослідженні БЦЖ-оститів виявляли нориці, абсцеси м'яких тканин, що клінічно не діагностувалися, а також ділянки враження епі- та метафізарної зон росту враженої кінцівки.

За підозри на дисеміноване враження кісток окрім сонографічних методів досліджень застосовували традиційні променеві методи, серед яких перевагу надавали рентгенологічним.

Традиційне рентгенологічне обстеження скелету вражених ділянок тіла проводили у двох проекціях на рентгенівському апараті Opera T90cs з параметрами експозиції відповідно до конституції пацієнта. Типовими рентгенологічними змінами у хворих були такі: порушення архітектоніки кісток, "остеопороз" кісток у ділянці метафізів чи епіфізів, деформація суглобової поверхні кісток, збільшення суглобової щілини, наявність у ній випоту, наявність навколосуглобового чи навколоосального наросту, поява звапнень у м'яких тканинах, чітко виражені ознаки періоститу.

2.7 Статистичні методи дослідження

Для оцінки віддалених результатів лікування дітей з БЦЖ-ускладненнями нами проведено анкетування пролікованих хворих протягом 3-5 років після його завершення. Анкети було розроблено на кафедрі загальної хірургії, радіаційної медицини та фтизіатрії СумДУ сумісно із фахівцями фтизіопедіатрами. Анкети було розіслано батькам реконвалесцентів та дільничним лікарям-педіатрам. У анкеті оцінювалися такі показники:

- стан здоров'я дитини після виписки до 6 років включно
- знаходження дитини на диспансерному обліку
- тривалість спостереження дитини на «Д» обліку
- тривалість лікування дитини антибактеріальними препаратами після виписки і подалі
- профілактичне лікування дитини (антибактеріальними препаратами, імуностимуляторами)
- результати проб Манту через 2 роки, 3, 4, 5 років

- наявність інших БЦЖ-ускладнень (місцевих, ортопедичних ускладнень оститів)
- стан здоров'я інших дітей у родині (проба Манту, частота ГРВІ)
- наявність неспецифічних імунних та алергійних реакцій

Віддалені результати лікування хворих з БЦЖ-ускладненнями оцінювалися по групам: перша – діти, що отримали російську вакцину, друга – діти, що отримали датську вакцину

Відповідно зібраних даних визначалася група здоров'я дітей за ВООЗ:

Перша група здоров'я – Здорові діти з гармонійним розвитком та рівнем розвитку функціональних систем організму, що відповідає вікові.

Друга група здоров'я – Здорові діти, що мали функціональні та деякі морфологічні відхилення, а також знижену опірність до гострих та хронічних захворювань, тобто часто і тривало хворіли.

Третя група здоров'я – Діти, які страждали хронічними захворюваннями у стані компенсації, зі збереженням функціональних можливостей організму.

Четверта група здоров'я – Діти, які страждали хронічними захворюваннями у стані субкомпенсації, зі зниженими функціональними можливостями організму.

П'ята група здоров'я – Діти, які страждали хронічними захворюваннями у стані декомпенсації, зі значно зниженими функціональними можливостями організму.

При оцінці статистичних відмінностей між двома групами розраховувалися критерій Стюдента (t) та рівень значущості (p). Якщо рівень значущості (p) був меншим або дорівнював 0,05, то нульову гіпотезу з ймовірністю 95% відкидали. Статистична обробка результатів проводилася за допомогою програми Microsoft Office Excel 2007.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ

3.1 Аналіз загальної частоти ускладнень БЦЖ-вакцинації

За період спостереження у Сумській області було виконано 185773 вакцинації БЦЖ. Післявакцинальні ускладнення діагностовано у 218 ($0,12 \pm 0,01\%$) дітей. Поміж них було 182 ($0,10 \pm 0,01\%$) особи з місцевими ускладненнями БЦЖ-вакцинації та 36 ($0,02 \pm 0,001\%$) дітей – з БЦЖ-оститами. Загальна частота БЦЖ-ускладнень склала 117,4 на 100 тис щеплень. Частота «місцевих» ускладнень на 100 тис щеплень становила 97,9, а частота оститів – 19,4.

За звітний період російською вакциною (BCG-1 – I група) було щеплено 126853 дітей, датською (SSI – II група) – 58920 дітей. У щеплених першої групи за вивчений період ускладнення мали місце у 82 ($37,61 \pm 3,29\%$) дитини від загальної кількості ускладнень, а після застосування вакцини штаму БЦЖ SSI – у 136 ($62,39 \pm 3,29\%$) дітей. Питома вага усіх ускладнень у I групі становила $0,06 \pm 0,01\%$, у другій – $0,23 \pm 0,02\%$. Отже у II групі ускладнення траплялися у 3,8 рази частіше, ніж у першій ($p < 0,001$). Проте ці ускладнення значно відрізнялися як за своїм характером, так і за наслідками.

У 51 ($62,20 \pm 5,39\%$) дитини першої групи виникли «місцеві» ускладнення – Рис.3.1. Ця ж вакцина (російська) стала причиною розвитку дисемінованого типу ускладнень, а саме – БЦЖ-оститів у 31 ($37,80 \pm 5,39\%$) дітей.

Таблиця 3.1

Розподіл ускладнень вакцинації за групами

	Загальна кількість ускладнень	Місцеві ускладнення		БЦЖ-остити	
		Кількість ускладнень	% \pm m	Кількість ускладнень	% \pm m
I група	82	51	$62,20 \pm 5,39$	31	$37,80 \pm 5,39$
II група	136	131	$96,32 \pm 1,62$	5	$3,68 \pm 1,62$
p		p<0,001		p<0,001	

При застосуванні датської вакцини (друга група досліджених) щеплення супроводжувалося розвитком «місцевих» ускладнень у 131 ($96,32 \pm 1,62$) дитини, що частіше, ніж у щеплених першої групи у 1,6 раза ($p < 0,001$). У 5 ($3,68 \pm 1,62$) щеплених дітей другої групи мав місце розвиток оститів, тобто дисемінованого ускладнення, що менш часто, ніж поміж дітей першої дослідженої групи ($n=31 - 37,80 \pm 5,39\%$) у 10,3 раза ($p < 0,001$) – табл. 3.1.

Питома вага ускладнень місцевого характеру у I групі становила $0,04 \pm 0,01\%$, питома вага ускладнень дисемінованого характеру у цій групі становила $0,02 \pm 0,001\%$. Отже, частота ускладнень дисемінованого характеру у цій групі була менш частою, ніж «місцевих» ускладнень у 2 рази ($p > 0,05$) – табл. 3.2.

Таблиця 3.2

Питома вага ускладнень вакцинації за групами

	Загальна кількість вакцинацій	Місцеві ускладнення	БЦЖ-остити	p
I група	126853	51 ($0,04 \pm 0,006\%$)	31 ($0,024 \pm 0,004\%$)	$p > 0,05$
II група	58920	131 ($0,22 \pm 0,02\%$)	5 ($0,008 \pm 0,004\%$)	$p < 0,001$

Питома вага ускладнень місцевого характеру у другій групі становила $0,22 \pm 0,02\%$, а питома вага ускладнень дисемінованого характеру у цій групі становила $0,008 \pm 0,004\%$. Тобто частота ускладнень дисемінованого характеру у цій групі була менш частою, ніж «місцевих» ускладнень у 22 рази ($p < 0,001$).



Рис.3.1 Розподіл частоти ускладнень за штамми вакцин.

При порівнянні частоти ускладнень місцевого і дисемінованого характеру залежно від типу вакцини бачимо, що «місцеві» ускладнення частіше розвивалися після використання датського штаму вакцини (SSI) – у 71,98%, що частіше, ніж при застосуванні штаму вакцини BCG-1 у 2,6 рази ($p < 0,05$). Дисеміновані ускладнення, навпаки, виникали частіше після вакцинації російським штамом вакцини (BCG-1) – 86,11% хворих, а при щепленні штамом SSI – у 13,89%, що трапилося частіше у першій групі (російський штам) у 6,2 рази ($p < 0,05$) – рис.3.1.

Отже, загальна частота БЦЖ-ускладнень склала 117,4 на 100 тис щеплень. Частота «місцевих» ускладнень на 100 тис щеплень становила 97,9, а частота оститів – 19,4. Питома вага усіх ускладнень у I групі становила 0,06%, у другій – 0,23%. Визначено, що у II групі ускладнення трапилися у 3,8 рази частіше, ніж у першій ($p < 0,001$). Проте, ці ускладнення значно відрізнялися як за своїм характером, так і за наслідками. У 51 ($62,20 \pm 5,39\%$) дитини першої групи виникли «місцеві» ускладнення. Російська вакцина стала причиною розвитку дисемінованого типу ускладнень у 31 ($37,80 \pm 5,39\%$) дітей. При застосуванні датської вакцини «місцеві» ускладнення виявлено у 131 ($96,32 \pm 1,62\%$) дитини, що частіше, ніж у щеплених першої групи у 1,6 рази ($t = 6,062$, $p < 0,001$). У 5 ($3,68 \pm 1,62\%$) щеплених дітей мав місце розвиток оститів, що менш часто, ніж поміж дітей першої дослідженої групи у 10,3 рази ($t = 6,062$, $p < 0,001$).

3.2 Аналіз БЦЖ-ускладнень залежно від місця мешкання дітей.

Мешканцями міст серед досліджених дітей було 166 ($76,15 \pm 2,89\%$) особи, а сільськими мешканцями – 52 ($23,85 \pm 2,89\%$), що у 3,2 рази менш часто – $t = 12,796$, $p < 0,001$. Подібне співвідношення мало місце і у дітей I групи: 62 ($75,61 \pm 4,77\%$) мешканців міст і 20 ($24,39 \pm 4,77\%$) мешканців села. Отже, мешканців міст поміж дітей, що мали ускладнення БЦЖ-щеплень у I групі було більше у 3,1 рази ($t = 7,593$, $p < 0,001$). Поміж досліджених II групи дітей, що проживають у містах було 104 ($76,47 \pm 3,65\%$), а мешкаючих у селах – 32 ($23,53 \pm 3,65\%$) особи. Таким

чином мешканців міст поміж дітей другої групи з ускладненнями БЦЖ-щеплень було більше у 3,1 раза ($t=10,256$, $p<0,001$) - табл. 3.3)

Таблиця 3.3

Розподіл груп дітей за місцем мешкання

	Мешканці міст	Мешканці сел	p
Всього	166 (76,15±2,89%)	52 (23,85±2,89%)	p<0,001
I група	62 (75,61±4,77%)	20 (24,39±4,77%)	p<0,001
II група	104 (76,47±3,65%)	32 (23,53±3,65%)	p<0,001

Отже, загальна частота ускладнень серед мешканців міст і сіл залежно від застосованого штаму вакцини практично не відрізнялися, що свідчить про репрезентативність вибірки в обох групах. Отримані показники підтверджують негативний вплив несприятливих екологічних чинників міст на частоту виникнення ускладнень щеплення, незалежно від виробника вакцини.

Додатковим підтвердженням даної тези є те, що найбільша кількість хворих дітей – 127 (58,26±3,35%) – проживала на сході Сумської області. Так, у I групі таких дітей було 62 (75,61±4,77%), а у II групі – 65 (47,79±4,30%). Тобто у цьому регіоні поміж щепленими дітьми I групи ускладнення трапилися частіше, ніж поміж щепленими II групи у 1,6 рази ($p<0,001$). Даний регіон вважається найбільш забрудненим у нашій області викидами приватного та суспільного транспорту і промисловими відходами – Табл.3.4. Найменше ускладнень вакцинації зафіксовано у північних регіонах, загалом 16 (7,34±1,77%) дітей, що у 7,9 рази менше, ніж на сході Сумської області ($p<0,001$). Поміж мешканцями західного регіону кількість ускладнень ($n=38$ – 17,43±2,58%) практично не відрізнялася від таких у південному регіоні ($n=37$ – 16,97±2,55%) – $p<0,001$. Поміж мешканців північного регіону у I групі ускладнення діагностовано у 1 (1,22±1,22%) обстеженого, а поміж мешканців східного регіону у цій групі – у 62 (75,61±4,77%), що у 62 рази частіше ($p<0,001$). Поміж дітей II групи найменша кількість ускладнень встановлена також у дітей північних регіонів – у 15 (11,03±2,70%) досліджених, а у дітей східних регіонів – у 65 (47,79±4,30%), що частіше у 4,3 рази ($p<0,001$).

Таблиця 3.4

Розподіл частоти ускладнень у групах дітей за регіоном області

	Схід		Захід		Південь		Північ	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m
I група	62	75,61±4,77%	11	13,41±3,79%	8	9,76±3,30%	1	1,22±1,22%
II група	65	47,79±4,30%	27	19,85±3,43%	29	21,32±3,53%	15	11,03±2,70%
Всього	127	58,26±3,35%	38	17,43±2,58%	37	16,97±2,55%	16	7,34±1,77%

Поміж мешканцями західного регіону кількість ускладнень у I групі склала 11 (13,41±3,79%) практично не відрізнялася від кількості ускладнень у південному регіоні цієї групи – 8 (9,76±3,30%) – $t=0,726$, $p>0,05$. У II групі ускладнення вакцинації виявлено у 27 (19,85±3,43%) мешканців заходу області та у 29 (21,32±3,53%), що не мало достовірної різниці ($t=0,299$, $p>0,05$).

Загалом мешканцями міст поміж вакцинованих з БЦЖ-оститами було 28 (77,78±7,03%) дітей, що у 3,5 раза більше, ніж сільських мешканців – 8 (22,22±7,03%) – $t=5,589$, $p<0,001$ – табл. 3.5.

Таблиця 3.5

Розподіл частоти ускладнень у дітей за місцем мешкання

	Мешканці міст	Мешканці сел	p
Всього	166 (76,15±2,89%)	52 (23,85±2,89%)	$p<0,001$
Місцеві ускладнення	138 (75,82±3,18%)	44 (24,18±3,18%)	$p<0,001$
Остити	28 (77,78±7,03%)	8 (22,22±7,03%)	$p<0,001$

Подібне співвідношення виявлено і у дітей з місцевими ускладненнями БЦЖ-щеплень: 138 (75,82±3,18%) дітей були міськими мешканцями, а 44 (24,18±3,18%) – сільськими мешканцями, що менше на користь жителів села у 3,1 раза – $t=11,483$, $p<0,001$ (табл. 3.5).

Ускладнення дисемінованого характеру (БЦЖ-остити) на сході Сумської області мали місце у 24 (66,67±7,97%) дітей (табл.3.6). Менш часто ($n=1$ – 2,78±2,78%) вони трапилися у північному регіоні, а саме у 23,9 раза – $p<0,001$. На

заході регіону цей показник ($n=6 - 16,67\pm 6,30\%$) не суттєво відрізнявся від відсотка ускладнень у мешканців південних районів ($n=5 - 13,89\pm 5,85\%$) – ($t=0,323, p>0,05$) – Рис.3.2.

Найбільша кількість дітей з місцевими ускладненнями БЦЖ-вакцинації – 103 ($56,59\pm 3,68\%$) мешкала у східному регіоні області. Однакова кількість дітей з такими ускладненнями БЦЖ-щеплень зафіксована на заході та півдні області – по 32 дитини ($17,58\pm 2,83\%$) – табл.3.6.

Таблиця 3.6

Розподіл частоти місцевих та дисемінованих ускладнень по групах дітей за регіоном області

		Схід		Захід		Південь		Північ	
		n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m
I група	Місцеві	40	78,43±5,82%	6	11,76±4,56%	5	9,80±4,21%	0	0
	Остипи	22	70,97±8,29%	5	16,13±6,72%	3	9,68±5,40%	1	3,23±3,23%
II група	Місцеві	63	48,09±4,38%	26	19,85±3,50%	27	20,61±3,55%	15	11,45±2,79%
	Остипи	2	40,00±24,49%	1	20,00±20,00%	2	40,00±24,49%	0	0
Всього	Місцеві	103	56,59±3,68%	32	17,58±2,83%	32	17,58±2,83%	15	8,24±2,04%
	Остипи	24	66,67±7,97%	6	16,67±6,30%	5	13,89±5,85%	1	2,78±2,78%

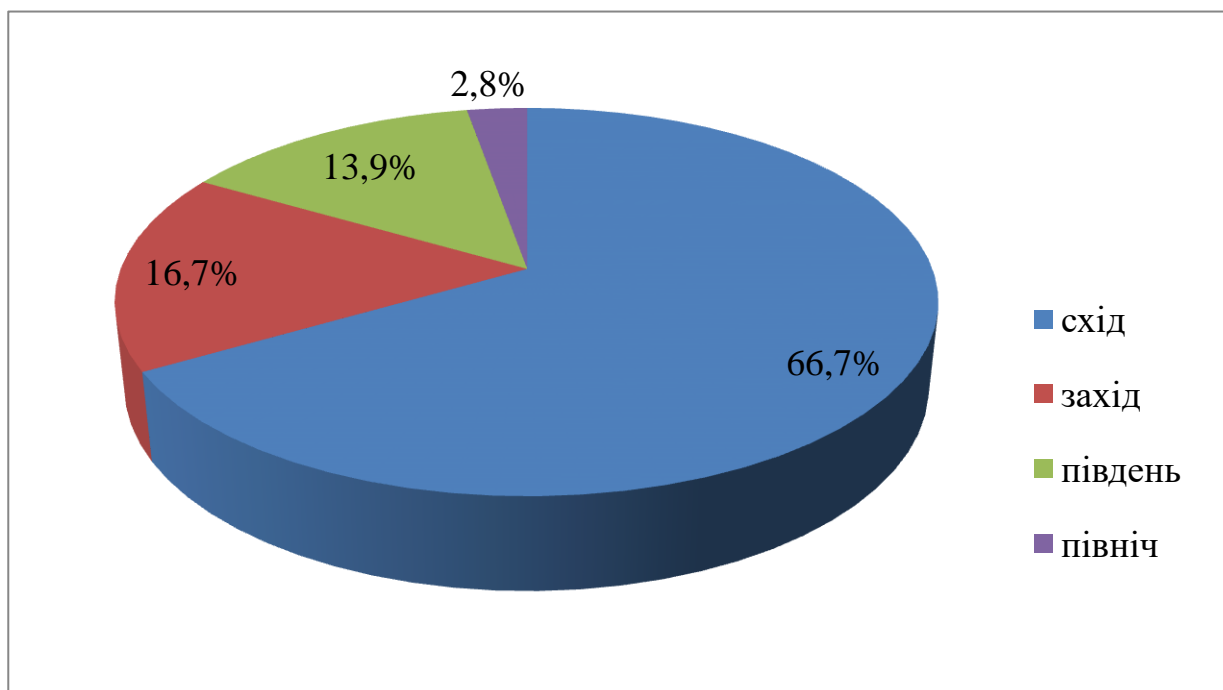


Рис.3.2 Розподіл хворих з БЦЖ-оститами за регіоном мешкання.

Найменше «місцевих» ускладнень трапилося на півночі області – у 15 ($8,24 \pm 2,04\%$) щеплених, що менше, ніж у східному регіоні у 6,9 раза ($p < 0,001$), та менш часто, ніж на заході і на півдні області у 2,1 раза ($p < 0,001$) – Рис. 3.3.

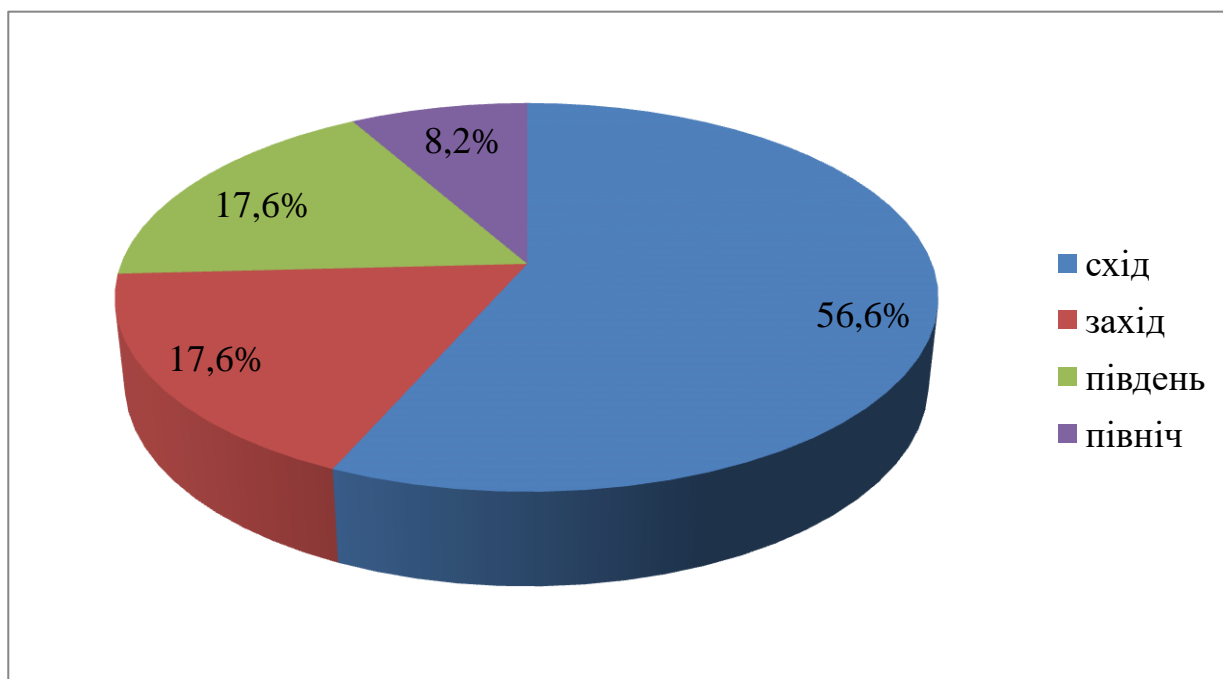


Рис.3.3 Розподіл дітей з «місцевими» БЦЖ-ускладненнями за регіоном мешкання.

Отже, мешканців міст поміж дітей, що мали ускладнення БЦЖ-щеплень у першій групі було більше у 3,1 раза, ніж мешканців села ($p < 0,001$). Поміж дітей другої групи з ускладненнями БЦЖ-щеплень мешканців міст також було більше, ніж мешканців села у 3,1 раза $p < 0,001$.

Також у процесі нашого дослідження було виявлено, що найбільша кількість ускладнень БЦЖ-вакцинації зареєстрована на сході нашої області – у 127 ($58,26 \pm 3,35\%$) дітей: місцеві ускладнення серед них встановлено у 103 ($56,59 \pm 3,68\%$) дітей, дисеміновані ускладнення щеплень у вигляді БЦЖ-оститів – у 24 ($66,67 \pm 7,97\%$) обстежених. Крім того встановлено, що мешканці східної частини Сумської області превалювали як у першій групі ($n=62$ – $75,61 \pm 4,77\%$), так і у другій групі ($n=65$ – $47,79 \pm 4,30\%$), що у 1,6 рази менше ($t=4,332$, $p < 0,001$). При аналізі місця мешкання було зроблено висновок, що незалежно від групи хворих та типу вакцини більше 70% дітей мешкали у містах. Таким чином, розвиток ускладнень у мешканців міст східного регіону нашої області не залежав від типу введеної вакцини БЦЖ, а знаходився під впливом більш високого рівня забруднення вказаного регіону викидами приватного та суспільного транспорту і промисловими відходами, а тому і зниженого рівня імунного захисту організму дитини.

3.3 Гендерний склад досліджених дітей з БЦЖ ускладненнями.

Серед дітей, у яких розвинулися ускладнення БЦЖ щеплень у нашому регіоні, незначно переважали хлопчики – 118 ($54,13 \pm 3,38\%$) осіб, дівчаток було 100 ($45,87 \pm 3,38\%$) – Табл. 3.7. У першій групі (російська вакцина) хлопчиків нараховувалося 40 осіб ($48,78 \pm 5,55\%$), дівчаток – 42 ($51,22 \pm 5,55\%$). Поміж дітей другої групи (датська вакцина) хлопчиків було 78 ($57,35 \pm 4,26\%$), дівчаток – 58 ($42,65 \pm 4,26\%$).

Поміж хлопчиків першої групи «місцеві» ускладнення встановлено у 22 ($43,14 \pm 7,00\%$) осіб, поміж дівчаток – у 29 ($56,86 \pm 7,00\%$), що частіше, ніж у хлопчиків у 1,3 рази, але без достовірної різниці ($t=0,386$, $p > 0,05$). Поміж хлопчиків другої групи «місцеві» ускладнення зафіксовано у 75 ($57,25 \pm 4,34\%$)

обстежених, у дівчаток – у 56 (42,75±4,34%) осіб, що менш часто у 1,3 рази ($p < 0,05$). Таким чином, поміж дітей щеплених датським штамом БЦЖ-вакцини «місцеві» ускладнення незначно частіше траплялися у хлопчиків (у 1,3 рази).

Таблиця 3.7

Розподіл дітей з ускладненнями БЦЖ за статевою належністю

		Хлопці		Дівчата	
		n	%±m	n	%±m
I група	Місцеві	22	43,14±7,00%	29	56,86±7,00%
	Остити	18	58,06±9,01%	13	41,94±9,01%
	Всього	40	48,78±5,55%	42	51,22±5,55%
II група	Місцеві	75	57,25±4,34%	56	42,75±4,34%
	Остити	3	60,00±24,49%	2	40,00±24,49%
	Всього	78	57,35±4,26%	58	42,65±4,26%
Всього		118	54,13±3,38%	100	45,87±3,38%

Дисеміновані ускладнення (БЦЖ-остити) поміж хлопчиків першої групи встановлено у 18 (58,06±9,01%) осіб, а поміж дівчаток – у 13 (41,94±9,01%), що менш часто у 1,5 рази, але ця різниця недостовірна ($t=1,265$, $p > 0,05$). У хлопчиків другої групи дисеміновані ускладнення виявлено у 3 (60,00±24,49%) обстежених,

а у дівчаток – у 2 ($40,00 \pm 24,49\%$) осіб, що менш часто у 1,4 рази, але ця різниця знов-таки недостовірна ($t=1,265$, $p>0,05$). Таким чином, частота БЦЖ-оститів у хлопчиків та дівчаток у обох групах достовірно не відрізнялася.

Отже, достовірної різниці між групами хворих у частоті розвитку місцевих та дисемінованих ускладнень БЦЖ-щеплень за гендерною ознакою у результаті нашого дослідження виявлено не було.

3.4 Вікова характеристика хворих з ускладненнями БЦЖ

За нашими спостереженнями ускладнення БЦЖ-вакцинації виникали у дітей віком від 1 міс до 6 років. Пов'язано це з повільним розмноженням ослабленого штаму мікобактерій вакцини БЦЖ, а тому і з повільним розповсюдженням цього збудника по організму щепленої дитини. Більшість дітей страждала від ускладнень БЦЖ у віці до 1 року – 190 ($87,16 \pm 2,27\%$) обстежених. Переважна більшість дітей з місцевими ускладненнями вакцинації – 180 ($98,90 \pm 0,77\%$) – була також у віці до 1 року (табл. 3.8). Серед усіх ускладнень у віці до 1 року БЦЖ-остити зафіксовано у 10 ($5,35 \pm 1,65\%$) дітей. Загалом до 4 міс ускладнення трапилися у 123 ($56,42 \pm 3,37\%$) дітей. Поміж них БЦЖ-остити, тобто дисеміновані ускладнення, виявлено лише у 1 ($0,83 \pm 0,83\%$) дитини. Розвиток «місцевих» ускладнень у віці до 4 міс встановлено у 122 ($67,03 \pm 3,49\%$) дітей.

З табл. 3.8 можна зробити висновок, що поміж 36 дітей, які мали дисемінований ускладнений перебіг вакцинації у вигляді БЦЖ-оститів, у 32 ($88,89 \pm 5,31\%$) дітей вказані ускладнення розвинулося у віці до 3-4 років.

Динаміку розподілу частоти місцевих та дисемінованих ускладнень у вигляді БЦЖ-оститів залежно від віку відображено на рис. 3.3. Очевидним є дві хвилі зростання частоти розвитку ускладнень БЦЖ-щеплень. Перша хвиля спостерігається у віці з 2 міс до 8 міс і виникає за рахунок місцевих ускладнень – у 172 ($94,51 \pm 1,69\%$) дітей. Друга хвиля зростання частоти ускладнень відбувається після 1 року і до 6 років і обумовлена розвитком у вказаному віці БЦЖ-оститів – у 26 ($72,22 \pm 7,57\%$) дітей.

Розподіл груп дітей за віком

Вік		1-2 міс	3-4 міс	5-6 міс	7-8 міс	9-10 міс	11-12 міс	1-2 роки	3-4 роки	5-6 років
I група	Місцеві	14 27,45 ±6,31 %	21 41,18 ±6,96 %	9 17,65 ±5,39%	4 7,84 ±3,80 %	3 5,88 ±3,33%	0	0	0	0
	Остити	1 3,23 ±3,23 %	0	1 3,23 ±3,23%	1 3,23 ±3,23 %	4 12,90 ±6,12%	1 3,23 ±3,23 %	12 38,71 ±3,23%	7 22,58 ±7,63%	4 12,90 ±6,12%
	Всього	15 18,29 ±4,30 %	21 25,61 ±4,85 %	10 12,20 ±3,64%	5 6,10 ±2,66 %	7 8,54 ±3,10%	1 1,22 ±1,22 %	12 14,63 ±3,93%	7 8,54 ±3,10%	4 4,88 ±2,39%
II група	Місцеві	41 31,30 ±4,07 %	46 35,11 ±4,19 %	24 18,32 ±3,39%	13 9,92 ±2,62 %	3 2,29 ±1,31%	2 1,53 ±1,08 %	2 1,53 ±1,08%	0	0
	Остити	0	0	2 40,00 ±24,49 %	0	0	0	3 60,00 ±24,49 %	0	0
	Всього	41 30,15 ±3,95 %	46 33,82 ±4,07 %	26 19,12 ±3,38%	13 9,56 ±2,53 %	3 2,21 ±1,26%	2 1,47 ±1,04 %	5 3,68 ±1,62%	0	0
Всього	Місцеві	55 30,22 ±3,41 %	67 36,81 ±3,58 %	33 18,13 ±2,86%	17 9,34 ±2,16 %	6 3,30 ±1,33%	2 1,10 ±0,77 %	2 1,10 ±0,77%	0	0
	Остити	1 2,78 ±2,78 %	0	3 8,33 ±4,67%	1 2,78 ±2,78 %	4 11,11 ±5,31%	1 2,78 ±2,78 %	15 41,67 ±8,33%	7 19,44 ±6,69%	4 11,11 ±5,31%

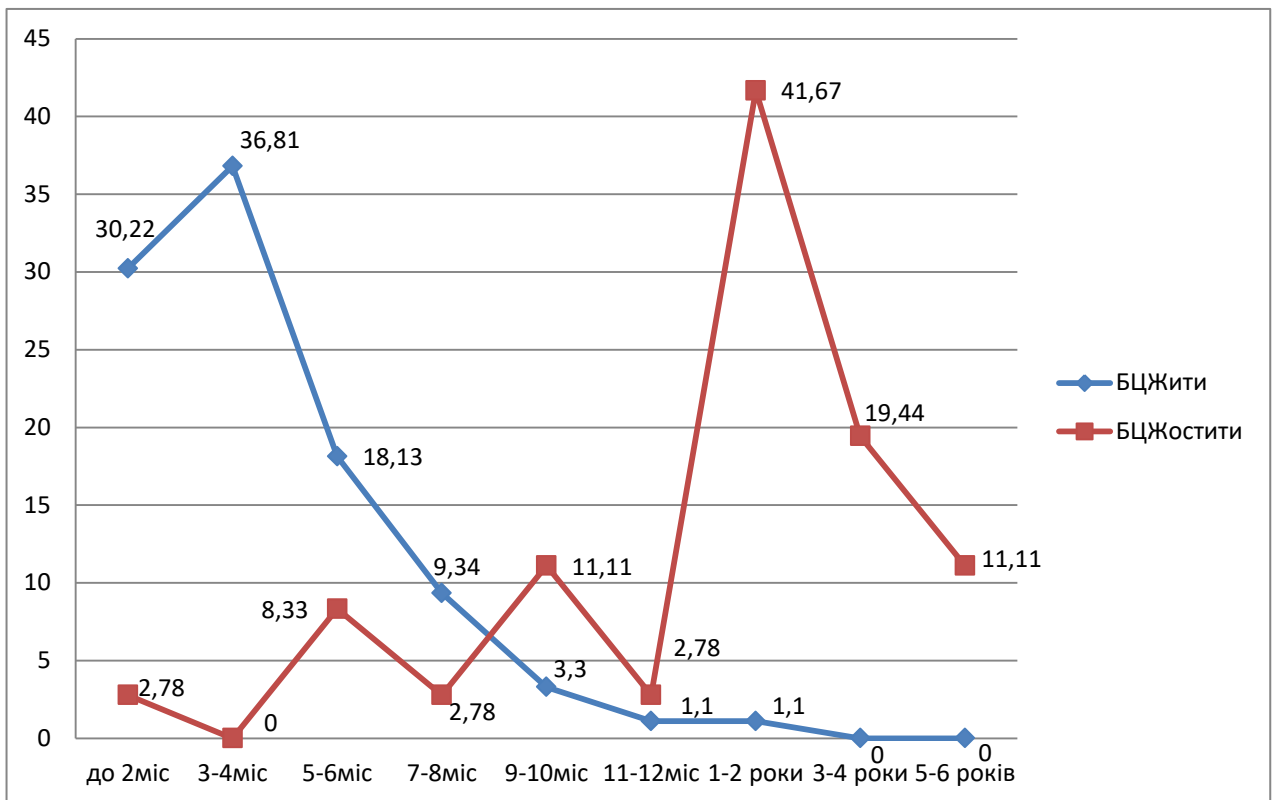


Рис. 3.3 Динаміка частоти місцевих ускладнень та БЦЖ-оститів залежно від віку

На рис 3.4 зображено клінічний випадок: дитина І., дата народження: 19.10.13 року, 5 міс, місце мешкання: Сумський район, село, відомості про вакцину БЦЖ: с. 20, термін придатності 08.2014 р., виробник: ФДУП НВО МП «МІКРОГЕН», Росія, 20.01.14 року проведена вакцинація БЦЖ у приватному медичному центрі.

24.03.14 року мати з дитиною звернулася до педіатра за місцем проживання зі скаргами на набряк, почервоніння у місці введення вакцини БЦЖ. Встановлено діагноз: ускладнений перебіг післявакцинального періоду БЦЖ у вигляді холодного абсцесу лівого плеча.

01.04.14 року консультований дитячим фіззіатром Сумської центральної районної лікарні, дитячим фіззіатром Сумського обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру, хірургом Сумської обласної дитячої клінічної лікарні. Попередній діагноз підтверджено спеціалістами вище вказаних закладів.

Остаточний діагноз: ускладнений перебіг післявакцинального періоду БЦЖ у вигляді холодного абсцесу лівого плеча, кат. 5, гр. 5.4 в 2. Абсцес 2,5 см х 1 см. Хірургічне лікування проведено 02.04.14 року в хірургічному відділенні СОДКЛ, аспірація вмісту холодного абсцесу з направленням на дослідження GenExpert, гістологічне дослідження не проводилось.



Рис. 3.4 Дитина I, 5 міс, №IX 3302, діагноз: ускладнений перебіг післявакцинального періоду БЦЖ у вигляді холодного абсцесу лівого плеча

Особливості розвитку ускладнень залежно від віку дітей, вакцинованих російською (I група) та датською вакцинами (II група), представлено на рис. 3.5. При вакцинації дітей російським штамом вакцини БЦЖ знов було виявлено дві вікові хвилі збільшення кількості ускладнень. У перші 4 міс життя ускладнення розвинулися у 36 (43,90±5,51%) дітей. Наступна хвиля збільшення кількості ускладнень у вказаній групі мала місце у 1-4 роки – 19 (23,17±4,69%) дітей. При вакцинації датською вакциною найбільша кількість ускладнень виникала також

протягом перших 4 місяців – у 87 (63,97±4,13%) дітей. У 6 міс кількість ускладнень, що були викликані датською вакциною скорочується до 19,12±3,38% – у 26 дітей. Загалом протягом перших півроку після вакцинації ускладнення виникли: у I групі – у 46 (56,10±5,51%) дітей, у II групі – у 113 (83,09±3,23%) дітей.

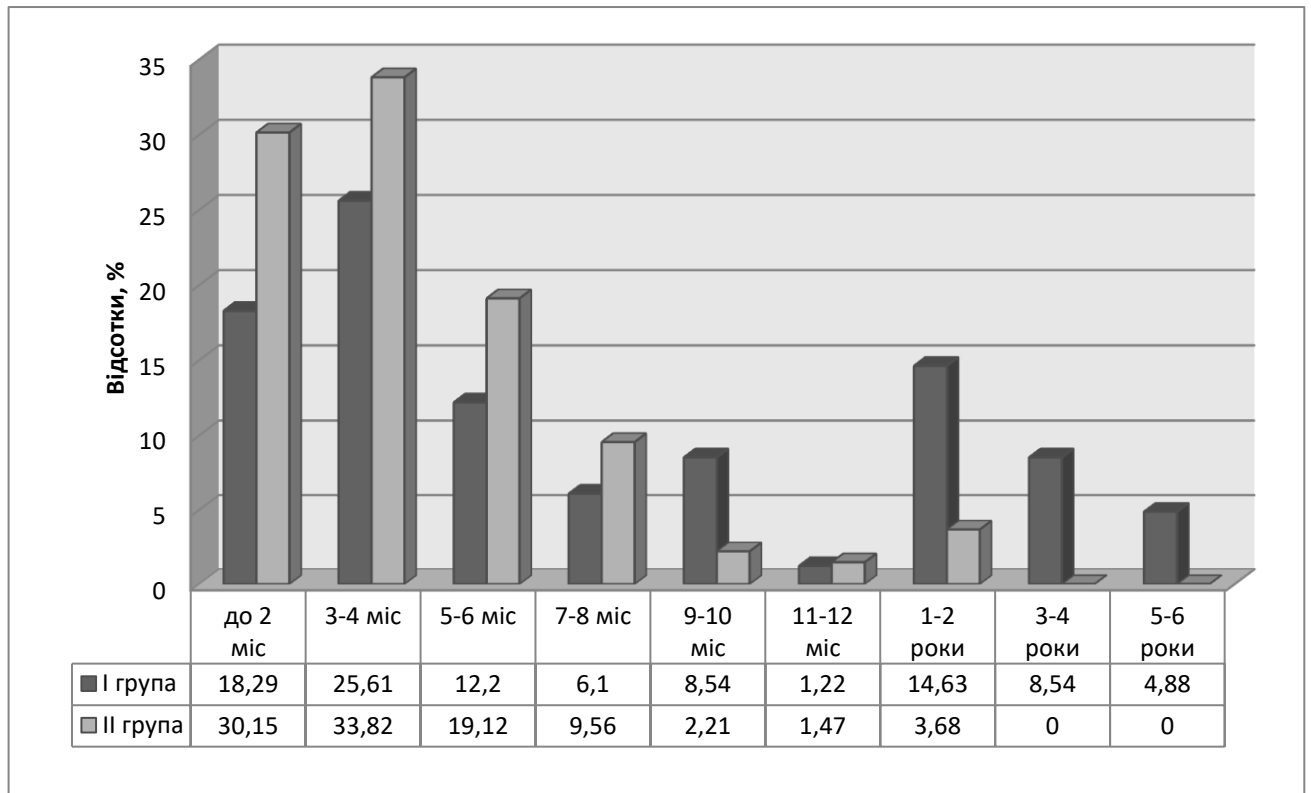


Рис.3.5 Розподіл груп дітей за кількістю ускладнень вакцинації за віком

З рис. 3.5 очевидно, що до 8 місяців життя ускладнення виникали здебільшого після застосування датського штаму вакцини. При цьому ускладнення в обох групах щеплених (російського і датського штамів) максимально часто мали місце у перші 4 місяці життя дитини. До 2 місяців після вакцинації дітей російським штамом БЦЖ-вакцини ускладнення були зафіксовані у 15 (18,29±4,30%) дітей, а після застосування датського штаму – у 41 (30,15±3,95%) дітей, що частіше у 1,7 раза ($t=2,031$, $p<0,05$). На 3-4 місяцях після щеплення у першій групі загальна кількість ускладнень трапилася у 21 (25,61±4,85%), а у другій групі – у 46 (33,82±4,07%) дітей, що частіше у 1,3 рази,

але ця різниця недостовірна ($t=1,297$, $p>0,05$). У наступні 5-6 місяців після щеплень штаму вакцини у першій групі ускладнення мали місце у 10 ($12,20\pm 3,64\%$), а у другій групі – у 26 ($19,12\pm 3,38\%$) дітей, що частіше, ніж у першій групі у 1,5 рази, але ця різниця виявилася теж недостовірною ($t=1,393$, $p>0,05$).

Отже, кількість ускладнень внаслідок щеплень була максимальною протягом перших 6 місяців після вакцинації: у I групі – у 46 ($56,10\pm 5,51\%$) дитини, у II групі – у 113 ($83,09\pm 3,23\%$) дітей. Найбільш уразливими були немовлята на 3-4 місяцях життя. Більш стійкими вони були у перші 2 місяці, а ще стійкішими – на 5-6 місяцях. Загалом це стосувалося щеплених як у першій, так і у другій групах. Проте звертає на себе увагу, що у цей період життя, як і на 7-8 місяцях життя, поміж ускладнень превалювали ті, що виникли після застосування датського штаму вакцини, тобто «місцеві» ускладнення.

Після 9 місяця грудного віку ситуація корінним чином змінювалася і кількість ускладнень у цей період життя була більшою внаслідок щеплень вакциною BCG-1 – у 31 ($37,80\pm 5,39\%$) дитини, а після датської вакцини ускладнення виявили у 10 ($7,35\pm 2,25\%$) дітей, що у 5,2 раз менш часто ($t=5,213$, $p<0,001$). Так, на 9-10 місяцях життя у першій групі ускладнення трапилися у 7 ($8,54\pm 3,10\%$), а у другій групі – у 3 ($2,21\pm 1,26\%$) дітей, що менш часто у 3,9 рази, але це недостовірно ($t=1,892$, $p>0,05$). Особливо ця різниця примітна у 1-2 роки життя: у групі дітей щеплених вакциною штаму BCG-1 ускладнення мали місце у 12 ($14,63\pm 3,93\%$), у щеплених штамом SSI – у 5 ($3,68\pm 1,62\%$) дітей, що частіше у 3,3 рази ($t=2,576$, $p<0,05$). У 3-4 роки ускладнення від російського штаму вакцини БЦЖ-1 мали місце у 7 ($8,54\pm 3,10\%$), а у 5-6 років – у 4 ($4,88\pm 2,39\%$) обстежених. У другій групі після вакцинації датським штамом SSI ускладнень після 2 років виявлено не було.

Таким чином, до 9 місяця життя у щеплених дітей кількісно превалювали ускладнення після застосування вакцини БЦЖ датського штаму за рахунок

місцевих ускладнень, а після 12 місяця – після застосування російського штаму вакцини переважно внаслідок розвитку більш тяжких БЦЖ-оститів.

3.5 Аналіз клінічних та лабораторних даних

У більшості випадків превалюючим ускладненням БЦЖ-вакцинації був розвиток «місцевих» змін – у 182 (83,49±2,52%) щеплених дітей. Розподіл груп дітей за видами місцевих ускладнень представлено на табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Розподіл груп дітей за видами місцевих ускладнень

	Лімфаденіти		Гранулеми		Холодні абсцеси		Виразка	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m
I група	23	45,10±7,04%	6	11,76±4,56%	22	43,14±7,00%	0	0%
II група	112	85,50±3,09%	4	3,05±1,51%	14	10,69±2,71%	1	0,76±0,76%
Всього	135	74,18±3,25%	10	5,49±1,69%	36	19,78±2,96%	1	0,55±0,55%

Поміж цих ускладнень здебільшого траплялися лімфаденіти – у 135 (74,18±3,25%) досліджених. БЦЖ-лімфаденіти частіше виникали через 1-4 місяці після вакцинації – у 92 (68,15±4,02%) дітей, у першій групі – у 14 (60,87±10,14%), у другій групі – у 78 (69,64±4,36%) дітей. Через 5-8 місяців після щеплення БЦЖ-лімфаденіти розвинулися у 37 (27,41±3,85%) обстежених, у першій групі – у 7 (30,43±9,81%), у другій групі – у 30 (26,79±4,20%) дітей. Вказане ускладнення

трапилося через 9-12 місяців – у 7 (5,19±1,92%) спостережених, із них у першій групі – у 2 (8,70±6,01%), у другій групі – у 5 (4,46±1,96%) – табл. 3.10.

Таблиця 3.10

Розподіл груп дітей за терміном розвитку місцевих ускладнень

		1-4 міс		5-8 міс		9-12 міс	
		n	%±m	n	%±m	n	%±m
I група	Лімфаденіти	14	60,87±10,14%	7	30,43±9,81%	2	8,70±6,01%
	Гранулеми	6	100%	0	0	0	0
	Холодні абсцеси	15	68,18±10,16%	6	27,27±9,72%	1	4,55±4,55%
II група	Лімфаденіти	78	69,64±4,36%	30	26,79±4,20%	5	4,46±1,96%
	Гранулеми	2	50,00±28,87%	1	25,0±25,0%	0	0
	Холодні абсцеси	6	42,86±13,73%	6	42,86±13,73%	0	0
Всього	Лімфаденіти	92	68,15±4,02%	37	27,41±3,85%	7	5,19±1,92%
	Гранулеми	8	80,00±13,33%	1	10,0±10,0%	0	0
	Холодні абсцеси	21	58,33±8,33%	12	33,33±7,97%	1	2,78±2,78%

У більшості дітей це ускладнення характеризувалося малосимптомним початком. Загальний стан дітей не порушувався, температура залишалася нормальною, симптомів інтоксикації не спостерігали. Місцеві прояви у вигляді повільного збільшення вузлів, які в основному були безболісними, рухливими, без змін шкіри. Враження пахвових лімфовузлів частіше траплялися зліва – у 124 дітей (91,85±2,36%), оскільки вони є регіонарними до зони введення штаму мікобактерій БЦЖ.

Обмежене інфільтративно-ексудативне «осумковане» запалення м'яких тканин поряд із місцем введення вакцини на лівому плечі чи на місці її введення (холодні абсцеси) мало місце у 36 (19,78±2,96%) дітей (рис. 3.7, рис. 3.8). Холодні абсцеси найчастіше виявляли через 1-4 місяці після вакцинації – у 21 (58,33±8,33%) дітей, у першій групі – у 15 (68,18±10,16%), у другій групі – у 6 (42,86±13,73%) дітей. Через 5-8 місяців після щеплення такі ускладнення

розвинулися у 12 ($33,33 \pm 7,97\%$) обстежених, у першій групі – у 6 ($27,27 \pm 9,72\%$), у другій групі – також у 6 ($42,86 \pm 13,73\%$) дітей. Вказане ускладнення через 9-12 місяців після вакцинації виявили тільки у однієї дитини першої групи ($4,55 \pm 4,55\%$).

На рис 3.6 зображено клінічний випадок: дитина Ш., 2013 року народження, 5 міс, місце мешкання: місто Суми, відомості про вакцину БЦЖ: с. 20, термін придатності 01.08.2014 р., виробник: ФДУП НВО МП «МІКРОГЕН», Росія, 13.01.14 року проведена вакцинація БЦЖ у приватному медичному центрі.



Рис. 3.6 Дитина Ш, 5 міс, № IX 6444, діагноз: ускладнений перебіг післявакцинального періоду БЦЖ у вигляді холодного абсцесу.

29.04.14 року мати з дитиною звернулася до педіатра за місцем проживання зі скаргами на припухлість, почервоніння у місці введення вакцини БЦЖ, які мама помітила через 2,5 міс після щеплення. Встановлено діагноз: ускладнений

перебіг післявакцинального періоду БЦЖ у вигляді холодного абсцесу лівого плеча.

01.05.14 року консультований дитячим фтизіатром Сумського обласного клінічного протитуберкульозного диспансеру, хірургом Сумської обласної дитячої клінічної лікарні.

Остаточний діагноз: ускладнений перебіг післявакцинального періоду БЦЖ у вигляді холодного абсцесу лівого плеча, кат. 5, гр. 5.4 в 2. Абсцес 1,5 см x 1,0 см. Хірургічне лікування проведено в хірургічному відділенні СОДКЛ, аспірація вмісту холодного абсцесу з направленням на дослідження GenExpert та цитологію. Призначено лікування: 3 місяці ізоніазід у вікових дозах – результат добрий.

На рис 3.7 зображено клінічний випадок: дитина Б, 2013 р.н., 8 міс, місце проживання: місто Суми, відомості про вакцину БЦЖ: с. 20 придатна до 08.2014, ФДУП « НВО Мікроген» Росія, 23.12.2013 року проведена вакцинація БЦЖ у приватному медичному центрі.

У дитини спостерігалась супутня патологія: кефалогематома правої тім'яної кістки малих розмірів, неускладнена, правобічна пахова кила, наслідки перинатального гіпоксичного враження ЦНС, синдром зовнішньої гідроцефалії в стадії субкомпенсації, наслідки перинатального гіпоксичного враження ЦНС, період становлення.

04.2014 р. огляд фтизіатра: у ділянці БЦЖ-щеплення інфільтрат розміром 20 мм, незначне розм'якшення. Загальний стан не порушений. Пальпується підпахвовий лімфатичний вузол зліва 8 мм, безболісний. Діагноз ускладнений перебіг БЦЖ-щеплення, інфільтрат в нижній третині лівого плеча, категорія 5, група 5.4 В 2. Призначено примочки з рифампіцином, консультація хірурга, діагноз – ускладнений перебіг післявакцинального періоду БЦЖ у вигляді холодного абсцесу з норицею. Операція – пункція гнійника, промивання порожнини декасаном, введення рифампіцину, пов'язка з димексидом та рифампіцином. Призначено ізоніазід, галстена, кіндер біовіталь гель. Подальше лікування амбулаторно.



Рис. 3.7 Дитина Б, 8 міс, № IX 12293, діагноз: ускладнений перебіг післявакцинального періоду БЦЖ у вигляді холодного абсцесу з норицею.

У 10 ($5,49 \pm 1,69\%$) щеплених поряд із місцем введення вакцини були виявлені ущільнення, інтимно зрощені зі шкірою, рухливі разом з нею, до 7-8 мм у діаметрі з гладенькою поверхнею, правильної «горохоподібної» форми. Цим утворам ми дали назву БЦЖ-гранулеми (рис. 3.8). Післявакцинальні гранулеми нами найчастіше виявлялися через 1-4 місяці після вакцинації – у 8 ($80,00 \pm 13,33\%$) дітей, у першій групі – усі 6 (100%) гранулем встановлені у цій віковій категорії, у другій групі – у 2 ($50,00 \pm 28,87\%$) дітей. Через 5-8 місяців після щеплення гранулема розвинулася у 1 ($25,0 \pm 25,0\%$) дитини із другої групи. Вказане ускладнення через 9-12 місяців після вакцинації у жодної дитини не знайдено. У 1 дитини із другої групи гранулема встановлена у віці 1,5 років.

На рис 3.8 зображено клінічний випадок: дитина Б, 2011 р.н., 6 міс, місце мешкання: Краснопільський район, смт Краснопілля, відомості про вакцину БЦЖ: серія 110016 В, придатна до 09.2012, виробництво Данія, 08.11.2011 року проведена вакцинація БЦЖ у пологовому будинку смт Краснопілля.

Супутні захворювання: гострий бронхіт, молочниця, ГРЗ, ринофарингіт, трахеобронхіт, дисплазія кульшових суглобів.

У 3 місяці педіатр помітив інфільтрат $0,7 \times 0,5$ см і почервоніння на 4 см проксимальніше від післявакцинального рубця. Діагноз ускладнений перебіг БЦЖ-щеплення, інфільтрат в верхній третині лівого плеча. Консультований фтизіатром, діагноз: ускладнений перебіг післявакцинального періоду БЦЖ у вигляді БЦЖ-гранулеми. Призначено лікування: 3 місяці ізоніазід у вікових дозах – результат добрий.



Рис. 3.8 Дитина Б, 6 міс, № IX 1880, діагноз: ускладнений перебіг післявакцинального періоду БЦЖ у вигляді БЦЖ-гранулеми.

Загалом після 1 року місцеві ускладнення трапилися у 2 ($1,10 \pm 0,77\%$) дітей другої групи. Серед них виявлені ускладнення у вигляді холодного абсцесу – у 1 ($7,14 \pm 7,14\%$) дитини та гранулеми – у 1 ($25,00 \pm 25,00\%$) дитини.

У 9 ($4,95 \pm 1,61\%$) щеплених виявлено враження надключичних лімфовузлів зліва, у 2 ($1,10 \pm 0,77\%$) дітей – враження підключичних лімфовузлів у цій же зоні. У 1 ($0,55 \pm 0,55\%$) дослідженого діагностовано поверхневу виразку шкіри (рис. 3.9).

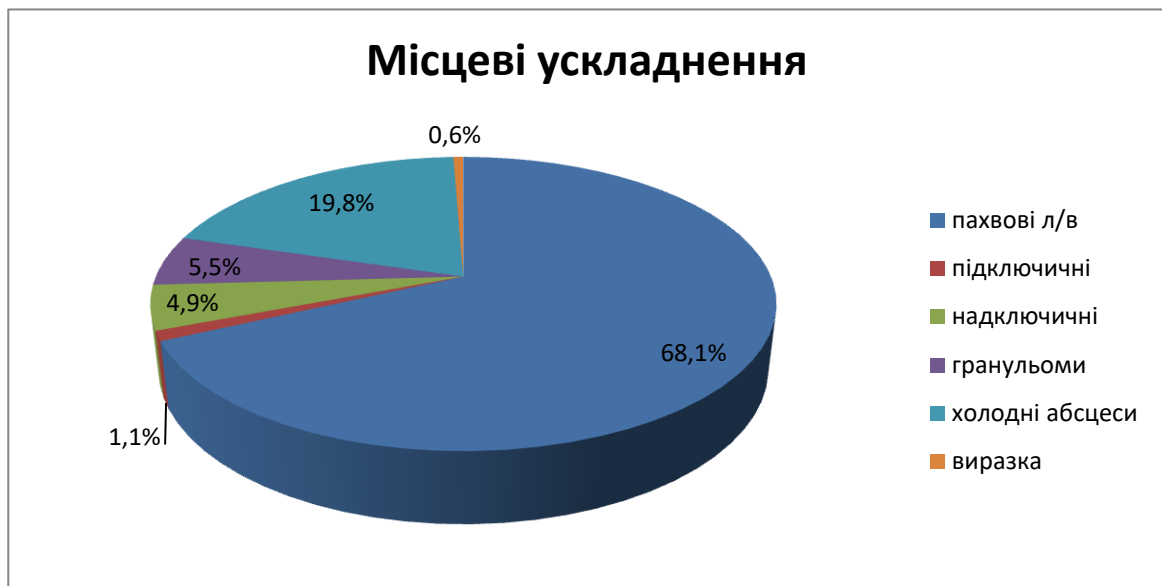


Рис.3.9 Локалізація і частота «місцевих» ускладнень

Нами встановлено, що різні штами вакцини БЦЖ викликають ускладнення, які суттєво відрізняються. На рис. 3.10 представлено розподіл «місцевих» ускладнень у різних групах досліджених. Так, у першій групі вакцинованих (штам БЦЖ російського походження) частота розвитку холодних абсцесів та лімфаденітів були майже однаковими – у 22 ($43,14 \pm 7,00\%$) та у 23 ($45,10 \pm 7,04\%$) дітей відповідно. У другій групі холодні абсцеси трапилися у 14 ($10,69 \pm 2,71\%$) дітей, що було достовірно значно рідше, ніж у першій групі у 4 рази ($t=4,323$, $p<0,001$). У другій групі превалював розвиток лімфаденітів – 112 ($85,50 \pm 3,09\%$) обстежених, тоді як у першій групі вони трапилися у 23 ($45,10 \pm 7,04\%$) дітей, що було достовірно менш часто, ніж у другій групі у 1,9 раза ($t=5,255$, $p<0,001$). Гранулеми виявлено у 6 ($11,76 \pm 4,56\%$) дітей I групи та у 4 ($3,05 \pm 1,51\%$) дітей II групи, що у 3,9 раза менше, але ця різниця недостовірна ($t=1,813$, $p>0,05$).

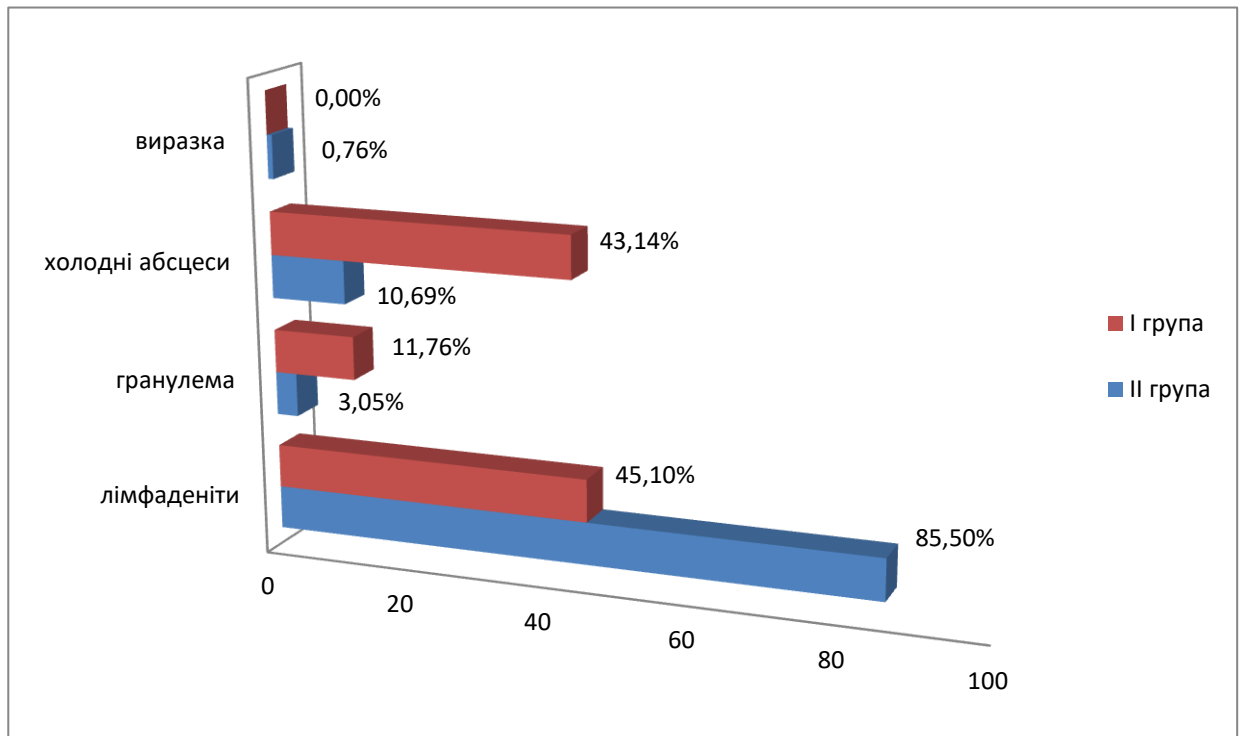


Рис.3.10 Частота «місцевих» ускладнень у різних групах.

На рис. 3.11 представлено результати щодо розподілу дисемінованих ускладнень у вигляді БЦЖ-оститів залежно від локалізації запального процесу. Особливістю маніфестації і перебігу БЦЖ-оститів на початку їх розвитку була малосимптомність. У більшості випадків загальний стан дітей не страждав. Підвищення температури до субфебрильних цифр спостерігалось лише у 4 ($11,11 \pm 5,31\%$) щеплених. Локальні прояви у вигляді помірного набряку м'яких тканин без зміни кольору шкіри виявляли у 11 ($30,56 \pm 7,79\%$) обстежених, невиражену больову реакцію на пальпацію – у 4 ($11,11 \pm 5,31\%$) дітей. Порушення функції прилеглого суглобу у вигляді обмеження рухів у ньому знайдено у 7 ($19,44 \pm 6,69\%$) дітей. Така малосимптомність клінічних проявів негативно впливала на своєчасність встановлення вірного діагнозу. Діагностичний процес у дітей з БЦЖ-оститами тривав від 2 до 6 міс. У цей період дітей лікували від різноманітних захворювань: травм, неспецифічних оститів та артритів, припускали у дітей диспластичні, пухлиноподібні ураження та пухлини кісток.

Підставою для верифікації діагнозу БЦЖ-остита було наступне: 1) вік дитини до 6-ти років; 2) наявність післявакцинного рубчика на лівому плечі; 3) наявність будь-яких кістково-суглобових скарг; 4) позитивна проба Манту протягом всього

періоду після щеплення без переходу у від'ємну; 5) різко позитивна, або гіперергічна проба Манту у час обстеження; 6) наявність ознак запалення кістки, суглоба чи м'яких тканин: збільшення в об'ємі, набряк чи наплив при мінімальній болісності патологічного утвору; 7) відсутність контакту із хворими на туберкульоз; 8) знаходження МБТ в пунктаті або лімфоцитів за відсутності нейтрофілів; 9) позитивний результат гістологічного дослідження біоптату; 10) рентгенологічні зміни в кістках за типом порушення архітекτονіки в зоні метафіза чи епіфіза довгих кісток, а також пласких кісток, наявність періостальної реакції, деструкція кісток із секвестром, звапнення у м'яких тканинах [21].

Найбільш часто ми спостерігали враження стегнової кістки – у 15 (41,67±2,60%) досліджених, дещо рідше траплялося враження гомілкових кісток – у 11 (30,56±2,43%) дітей. Враження плечової кістки мало місце у 5 (13,89±1,83%) досліджених, передпліччя – у 4 (11,11±1,66%) дітей. Запалення пласких кісток мало місце у 7 (19,44±2,09%), а коротких трубчастих – у 1 (2,78±0,87%) хворого.

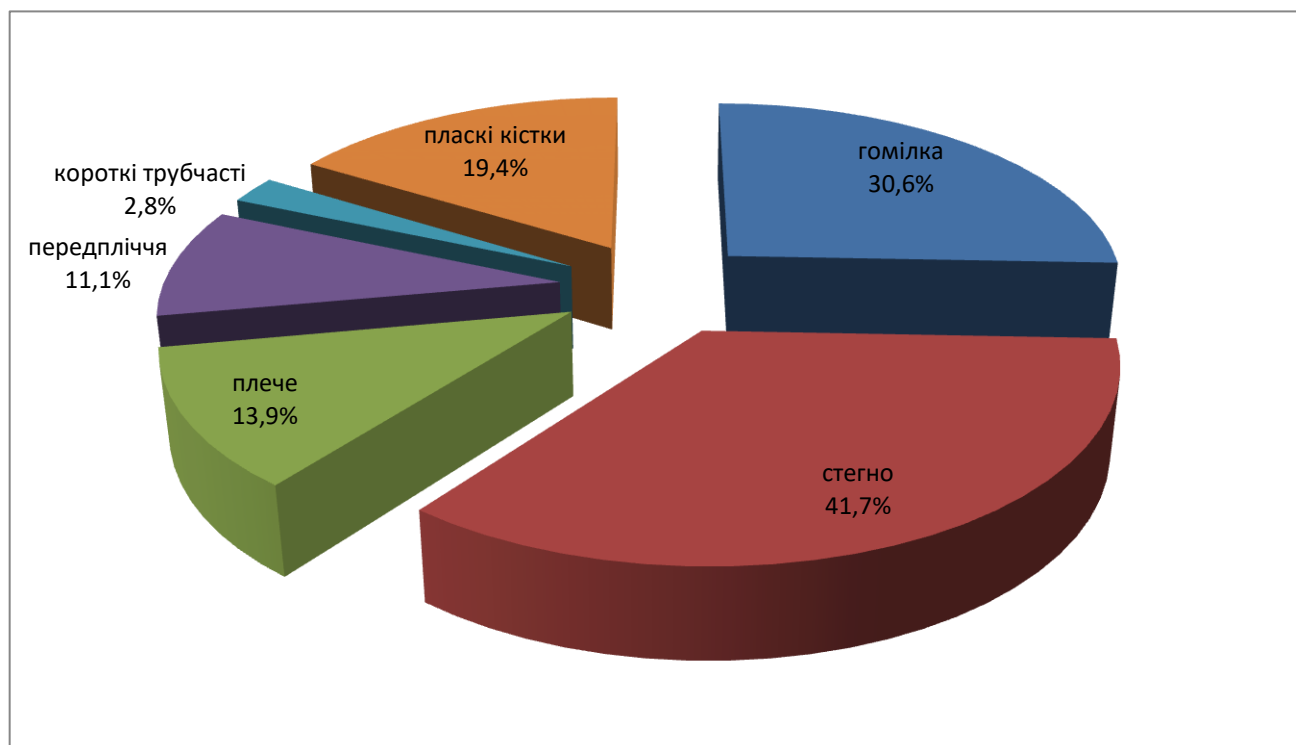


Рис.3.11 Розподіл дітей з БЦЖ-оститами за локалізацією ураження.

Таким чином, ураження довгих кісток нижніх кінцівок мало місце у 26 (72,22±2,36%) дітей, ураження верхніх кінцівок – у 9 (25,0±2,29%) дітей, що менш часто у 2,9 разу ($t=4,484$, $p<0,001$).

Частота дисемінованих ускладнень (БЦЖ-оститів) у різних групах щеплених дітей, залежно від штаму вакцини БЦЖ наведена на табл. 3.11. На таблиці сфокусовані дані щодо 31 дітей, що отримали російську вакцину, і 5 дітей з БЦЖ-оститами після вакцинації датською вакциною.

Таблиця 3.11

Розподіл БЦЖ-оститів у різних групах щеплених дітей

Кістки	І група		ІІ група	
	n	%±m	n	%±m
Стегнова	13	0,01±0,003%	2	0,003±0,002%
Гомілка	8	0,006±0,002%	1	0,002±0,002%
Плечова	5	0,004±0,002%	0	0
Передпліччя	3	0,002±0,001%	1	0,002±0,002%
Короткі трубчасті	1	0,001±0,001%	0	0
Пласкі	7	0,006±0,002%	1	0,002±0,002%

Так, у першій групі вакцинованих (штам VCG-1) переважало враження стегнової кістки у 13 (0,01±0,003%) дітей. У другій групі враження стегнової кістки також переважало і трапилося у 2 (0,003±0,002%) дітей. У першій групі превалював розвиток БЦЖ-оститів у гомілкових кістках – у 8 (0,006±0,002%) щеплених, тоді як у другій групі така локалізація трапилася у 1 (0,002±0,002%) дитини, що було менш часто, ніж у першій групі у 3 рази, але ця різниця недостовірна ($t=1,414$, $p>0,05$). У першій групі виявлено враження плечової кістки у 5 (0,004±0,002%) дітей, в той час як у другій групі ця локалізація не мала місця. Кістки передпліччя у першій групі вражались у 3 (0,002±0,001%) дітей, у другій

групі – у 1 (0,002±0,002%) дитини, тобто з однаковою частотою. Враження коротких трубчастих кісток трапилося лише у першій групі – у 1 (0,001±0,001%) дитини. Пласкі кістки вражались у першій групі у 7 (0,006±0,002%) дітей, у другій групі – у 1 (0,002±0,002%) дитини, що у 3 рази менш часто, але ця різниця недостовірна ($t=1,414$, $p>0,05$).

При БЦЖ-оститах також оцінювалися зміни у лабораторних даних, а саме у клінічному аналізі крові на початку та через 2 тижні від початку лікування по групам хворих. Порівнювалися наступні показники: рівень лейкоцитів, еритроцитів, лімфоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, гемоглобін та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ) – табл. 3.12.

Табл. 3.12

Порівняння лабораторних показників у різних групах у процесі лікування.

	I група (M±m)		II група (M±m)	
	На початку	Через 2 тижні	На початку	Через 2 тижні
лейкоцити	9,86±0,64	5,82±0,37	9,36±0,81	6,1±0,46
гемоглобін	116,19±2,39	121,13±2,49	118±3,87	126±0,88
еритроцити	3,69±0,08	3,76±0,09	3,81±0,09	3,92±0,03
ШОЕ	21,39±2,73	10,19±1,94	11,8±1,09	4,2±0,2
лімфоцити	48,84±2,83	51,48±1,68	59±3,52	50,4±1,57
п/ядерні нейтрофіли	5,52±0,47	1,65±0,18	6,2±0,75	2,6±0,21

Середня кількість лейкоцитів у першій групі на початку захворювання склала $9,86\pm0,64\times 10^9/\text{л}$, у другій групі – $9,36\pm0,81\times 10^9/\text{л}$ ($t=0,484$, $p>0,05$). Цей показник

через 2 тижні після початку лікування у першій групі склав $5,82 \pm 0,37 \times 10^9/\text{л}$, у другій групі – $6,1 \pm 0,46 \times 10^9/\text{л}$ ($t=0,474$, $p>0,05$).

Середній рівень гемоглобіну у першій групі на початку захворювання склав $116,19 \pm 2,39$ г/л, у другій групі – $118 \pm 3,87$ г/л ($t=0,398$, $p>0,05$). Цей показник через 2 тижні після початку лікування у першій групі склав $121,13 \pm 2,49$ г/л, у другій групі – $126 \pm 0,88$ г/л ($t=1,844$, $p>0,05$).

Середня кількість еритроцитів у першій групі на початку захворювання склала $3,69 \pm 0,08 \times 10^{12}/\text{л}$, у другій групі – $3,81 \pm 0,09 \times 10^{12}/\text{л}$ ($t=0,997$, $p>0,05$). Через 2 тижні після початку лікування цей показник у першій групі склав $3,76 \pm 0,09 \times 10^{12}/\text{л}$, у другій групі – $3,92 \pm 0,03 \times 10^{12}/\text{л}$ ($t=1,687$, $p>0,05$).

Середній рівень ШОЕ у першій групі на початку захворювання склав $21,39 \pm 2,73$ мм/г, у другій групі – $11,8 \pm 1,09$ мм/г, що у 1,8 рази менше ($t=3,262$, $p<0,01$). Цей показник через 2 тижні після початку лікування у першій групі склав $10,19 \pm 1,94$ мм/г, у другій групі – $4,2 \pm 0,2$ мм/г, що у 2,4 рази менше ($t=3,071$, $p<0,01$).

Середня кількість лімфоцитів у першій групі на початку захворювання склала $48,84 \pm 2,83 \times 10^9/\text{л}$, у другій групі – $59 \pm 3,52 \times 10^9/\text{л}$ ($t=2,250$, $p<0,05$). Цей показник через 2 тижні після початку лікування у першій групі склав $51,48 \pm 1,68 \times 10^9/\text{л}$, у другій групі – $50,4 \pm 1,57 \times 10^9/\text{л}$ ($t=0,470$, $p>0,05$).

Середній відсоток паличко-ядерних нейтрофілів у першій групі на початку захворювання склав $5,52 \pm 0,47\%$, у другій групі – $6,2 \pm 0,75\%$ ($t=0,768$, $p>0,05$). Цей показник через 2 тижні після початку лікування у першій групі склав $1,65 \pm 0,18\%$, у другій групі – $2,6 \pm 0,21\%$ ($t=3,435$, $p<0,01$).

Отже, у більшості випадків превалюючим ускладненням БЦЖ-вакцинації був розвиток «місцевих» змін – у 182 ($83,49 \pm 2,52\%$) щеплених дітей, БЦЖ-остити мали місце у 36 ($16,51 \pm 2,52\%$) дітей. Характерною особливістю усіх ускладнень БЦЖ-вакцинації був їх малосимптомний перебіг.

Поміж «місцевих» ускладнень здебільшого траплялися лімфаденіти – у 135 ($74,18 \pm 3,25\%$) досліджених. Ускладнення частіше виникало через 1-3 місяці після вакцинації – у 97 ($71,85 \pm 3,89\%$) дітей, через 4-8 місяців – у 33 ($24,44 \pm 3,71\%$),

через 9-12 місяців – у 5 ($3,7 \pm 1,63\%$) щеплених. Здебільшого траплялися враження пахвових лімфовузлів зліва – у 124 дітей ($91,85 \pm 2,36\%$).

Нами встановлено, що різні штами вакцини БЦЖ визивають ускладнення, які суттєво відрізняються. Так, у першій групі вакцинованих поміж «місцевих» уражень переважав розвиток холодних абсцесів – у 22 ($43,14 \pm 7,00\%$) дітей. У другій групі холодні абсцеси трапилися у 14 ($10,69 \pm 2,71\%$) дітей, що було менш часто, ніж у першій групі у 4 рази ($t=4,323$, $p<0,001$). У другій групі превалював розвиток пахвових лімфаденітів – у 112 ($85,50 \pm 3,09\%$), тоді як у першій групі вони трапилися у 23 ($45,10 \pm 7,04\%$) дітей, що було менш часто, ніж у другій групі у 1,9 раз ($t=5,255$, $p<0,001$).

При БЦЖ-оститах найбільш часто ми спостерігали враження стегнової кістки – у 15 ($41,67 \pm 2,60\%$) досліджених, дещо рідше траплялося враження гомілкових кісток – у 11 ($30,56 \pm 2,43\%$) дітей. Таким чином, враження довгих кісток нижніх кінцівок мало місце у 26 ($72,22 \pm 2,36\%$) дітей, враження верхніх кінцівок – у 9 ($25,0 \pm 2,29\%$) дітей, що менш часто у 2,9 раз ($t=4,484$, $p<0,001$). Отже, довгі трубчасті кістки, як ускладнення щеплень дисемінованого характеру, вражаються переважно, що нагадує частоту запалень цих кісток неспецифічного генезу.

Враховуючи той факт, що при БЦЖ-оститах стартовий середній рівень ШОЕ у першій групі у 1,8 рази був більшим, ніж у другій групі, а саме $21,39 \pm 2,73$ мм/г проти $11,8 \pm 1,09$ мм/г відповідно ($t=3,262$, $p<0,01$), можна зробити висновок, що запальний процес у дітей першої групи мав більш активний характер. Цей показник через 2 тижні від початку лікування у першій групі склав $10,19 \pm 1,94$ мм/г, у другій групі – $4,2 \pm 0,2$ мм/г, що у 2,4 рази менше ($t=3,071$, $p<0,01$). Тобто БЦЖ-остити у першій групі частіше призводили до хронізації процесу.

3.6 Аналіз вигодовування дітей та наявності супутніх захворювань

В ході роботи проведено аналіз ймовірного зв'язку між розвитком ускладнень та характером вигодовування дітей. Розподіл щеплених дітей за типом вигодовування по групам представлено на табл. 3.13.

Таблиця 3.13

Розподіл щеплених дітей за типом вигодовування по групам

Вигодовування	І група		ІІ група		p
	n	%±m	n	%±m	
Природне	35	42,68±5,50%	77	56,62±4,27%	<0,05
Змішане	20	24,39±4,77%	24	17,65±3,28%	>0,05
Штучне	26	31,71±5,17%	35	25,74±3,76%	>0,05

Природне вигодовування превалювало за нашими даними над іншими видами харчування. У І групі материнське молоко отримували 35 (42,68±5,50%) малюків, у ІІ групі – 77 (56,62±4,27%) дітей, що у 1,3 рази більше ($t=2,002$, $p<0,05$). Змішане харчування отримували 20 (24,39±4,77%) дітей першої групи та 24 (17,65±3,28%) дитини другої групи ($>0,05$). На штучному годуванні знаходились 26 (31,71±5,17%) дітей І групи та 35 (25,74±3,76%) дитини ІІ групи ($>0,05$).

Загальний розподіл дітей двох груп демонструє, що більшість дітей знаходилась на природному вигодовуванні, особливо ця різниця помітна у ІІ групі. Материнським молоком у цій групі вигодовувалися 77 (56,62±4,27%) дітей, адаптованими сумішами – 35 (25,74±3,76%) дітей, що у 2,2 рази менше ($t=5,428$, $p<0,001$).

Також був вивчений вплив характеру харчування дітей на тип ускладнень БЦЖ-вакцинації. Розподіл груп дітей з різними ускладненнями за характером вигодовування представлено на табл.3.14

Розподіл груп дітей з різними ускладненнями за характером вигодовування

Ускладнення	Вигодовування	I група (n=82)		II група (n=136)		p
		n	%±m	n	%±m	
Місцеві	Природне	30	36,59±5,35%	76	55,88±4,27%	<0,01
	Змішане	13	15,85±4,06%	22	16,18±3,17%	>0,05
	Штучне	8	9,76±3,30%	33	24,26±3,69%	<0,01
Остити	Природне	5	6,10±2,66%	1	0,74±0,23%	>0,05
	Змішане	7	8,54±3,10%	2	1,47±1,04%	>0,05
	Штучне	19	23,17±4,69%	2	1,47±1,04%	<0,001

Аналізуючи представлені дані у таблиці, виявлено, що діти, які знаходились на природному вигодовуванні мали здебільшого місцеві ускладнення щеплень. Так у першій групі 30 (36,59±5,35%) дітей на природному вигодовуванні мали місцеві ускладнення, а у II групі – 76 (55,88±4,27%) дітей, що у 1,5 рази більше ($t=2,818$, $p<0,01$). У першій групі всього 8 (9,76±3,30%) дітей на штучному вигодовуванні мали місцеві ускладнення, що у 3,8 раз менше, ніж 30 (36,59±5,35%) дітей цієї групи на природному вигодовуванні з аналогічними ускладненнями ($t=4,268$, $p<0,001$). У II групі аналогічні ускладнення встановлено у 33 (24,26±3,69%) дітей на штучному вигодовуванні, що у 2,3 рази рідше, ніж 76 (55,88±4,27%) дітей на грудному молоці ($t=5,603$, $p<0,001$).

Остити, навпаки, більше виникали у дітей на штучному вигодовуванні: у першій групі у 19 (23,17±4,69%) дітей, що у 3,8 раз більше, ніж серед 5

(6,10±2,66%) дітей на природному вигодовуванні ($t=3,166, p<0,01$). У другій групі вказане ускладнення виникло у 2 (1,47±1,04%) дітей на штучному вигодовуванні та у 1 (0,74±0,23%) дитини на природному вигодовуванні ($p>0,05$).

У дослідженні виявлено, що серед матерів дітей, у яких розвинулися ускладнення 181 (83,03±2,55%) мали супутні захворювання, а 88 (40,37±3,33%) із них – навіть по декілька супутніх хвороб і тільки у 37 (16,97±2,55%) не діагностовано жодного супутнього захворювання (табл.3.15).

Таблиця 3.15

Розподіл за частотою супутніх захворювань у матерів по групам щеплених дітей

	I група		II група	
	n	%±m	n	%±m
Без патології	12	14,63±3,93%	25	18,38±3,33%
Анемія I-III	15	18,29±4,30%	37	27,21±3,83%
Серцево-судинні захворювання	12	14,63±3,93%	23	16,91±3,23%
Загрози переривання, невиношування	30	36,59±5,35%	57	41,91±4,25%
Неврологічна патологія	2	2,44±1,71%	2	1,47±1,04%
Вірусно-бактеріальні захворювання	29	35,37±5,31%	70	51,47±4,30%
Алергії	2	2,44±1,71%	4	2,94±1,45%
Ендокринна патологія	7	8,54±3,10%	20	14,71±3,05%

Найбільша кількість – 99 (45,41±3,38%) матерів мали супутні вірусно-бактеріальні захворювання, з них 29 (35,37±5,31%) матерів дітей першої групи та 70 (51,47±4,30%) – другої групи, що у 1,5 рази частіше ($t=2,356, p<0,05$). На другому місці за частотою встановлені загрози переривання та невиношування

вагітності – у 87 (39,91±3,32%) матерів, серед них 30 (36,59±5,35%) матерів дітей першої групи та 57 (41,91±4,25%) – другої групи ($p>0,05$). На третьому місці опинилися анемії I-III ст. – у 52 (23,85±2,89%) матерів, серед них 15 (18,29±4,30%) матерів дітей першої групи та 37 (27,21±3,83%) – другої групи ($p>0,05$). Також виявлено значну кількість супутніх серцево-судинних захворювань – у 35 (16,06±2,49%) матерів, серед них 12 (14,63±3,93%) матерів дітей першої групи та 23 (16,91±3,23%) – другої групи ($p>0,05$). У 27 (12,39±2,24%) матерів встановлено супутні ендокринні захворювання, серед них 7 (8,54±3,10%) матерів дітей першої групи та 20 (14,71±3,05%) – другої групи ($p>0,05$).

Також у процесі дослідження виявлено, що 176 (80,73±2,68%) дітей, у яких розвинулися ускладнення, мали супутні захворювання, а 29 (13,3±2,31%) із них – навіть по декілька супутніх хвороб і тільки 35 (16,06±2,49%) не мали жодного супутнього захворювання (табл.3.16).

Таблиця 3.16

Розподіл за частотою супутніх захворювань по групам щеплених дітей

	I група		II група	
	n	%±m	n	%±m
Без патології	10	12,20±3,64%	25	18,38±3,33%
Анемія I-III	23	28,05±4,99%	38	27,94±3,86%
Алергії	12	14,63±3,93%	21	15,44±3,11%
Вірусно-бактеріальні захворювання	18	21,95±4,60%	36	26,47±3,80%
Неврологічна патологія	9	10,98±3,47%	19	13,97±2,98%
Вроджена патологія	10	12,2±3,64%	22	16,18±3,17%

Так, у 23 (28,05±4,99%) дітей першої групи виявлена анемія I-III ст. На другому місці серед супутніх захворювань були різноманітні вірусно-бактеріальні захворювання (ГРВІ, ринофарингіт, отит, кон'юнктивіт, мастит, омфаліт), які зафіксовано у 18 (21,95±4,60%) щеплених. Алергічні патологічні процеси виявлено у 12 (14,63±3,93%) дітей. Вроджені захворювання (вади розвитку, генетичні аномалії, кили, новоутвори, обвиття пуповини) – у 10 (12,2±3,64%) досліджених; неврологічні порушення (гіпоксично-ішемічні ураження ЦНС, крововиливи, синдром пригнічення, збудження) – у 9 (10,98±3,47%) дітей.

У 38 (27,94±3,86%) щеплених дітей II групи встановлено анемію; у 36 (26,47±3,80%) діагностовано вірусно-бактеріальні захворювання; супутні вроджені захворювання виявлено у 22 (16,18±3,17%) дітей; алергічні патологічні процеси – у 21 (15,44±3,11%) дитини; неврологічні захворювання – у 19 (13,97±2,98%) дітей.

Таким чином, у обох групах загальна кількість супутніх анемії виявлена у 61 (27,98±3,05%) щепленого, вірусно-бактеріальні захворювання – у 54 (24,77±2,93%) дітей, алергію діагностовано у 33 (15,14±2,43%) дітей, вроджені захворювання – у 32 (14,68±2,40%), неврологічні захворювання встановлені у 28 (12,84±2,27%) дітей.

Виявлено, що серед матерів дітей, у яких розвинулися ускладнення 181 (83,03±2,55%) мали супутні захворювання, а 88 (40,37±3,33%) із них – навіть по декілька супутніх хвороб і тільки 37 (16,97±2,55%) були здорові. Найбільша кількість – 99 (45,41±3,38%) матерів мали супутні вірусно-бактеріальні захворювання, з них 29 (35,37±5,31%) матерів дітей першої групи та 70 (51,47±4,30%) – другої групи, що у 1,5 рази частіше ($t=2,356$, $p<0,05$).

Встановлено, що більшість дітей знаходилась на природному вигодовуванні, особливо ця різниця помітна у II групі. Материнським молоком у цій групі вигодовувалися 77 (56,62±4,27%) дітей, адаптованими сумішами – 35 (25,74±3,76%) дітей, що у 2,2 рази менше ($t=5,428$, $p<0,001$).

Також встановлено, що діти, які знаходились на природному вигодовуванні мали здебільшого місцеві ускладнення щеплень. Так у першій групі 30 ($36,59 \pm 5,35\%$) дітей на природному вигодовуванні мали місцеві ускладнення, а у II групі – 76 ($55,88 \pm 4,27\%$) дітей, що у 1,5 рази більше ($t=2,818$, $p<0,01$). У першій групі всього 8 ($9,76 \pm 3,30\%$) дітей на штучному вигодовуванні мали місцеві ускладнення, що у 3,8 раз менше, ніж 30 ($36,59 \pm 5,35\%$) дітей цієї групи на природному вигодовуванні з аналогічними ускладненнями ($t=4,268$, $p<0,001$). У II групі аналогічні ускладнення встановлено у 33 ($24,26 \pm 3,69\%$) дітей на штучному вигодовуванні, що у 2,3 рази рідше, ніж 76 ($55,88 \pm 4,27\%$) дітей на грудному молоці ($t=5,603$, $p<0,001$).

БЦЖ-остити, навпаки, більше виникали у дітей на штучному вигодовуванні: у першій групі у 18 ($21,95 \pm 4,60\%$) дітей, що у 3,6 раз більше, ніж серед 5 ($6,10 \pm 2,66\%$) дітей на природному вигодовуванні ($t=2,983$, $p<0,01$).

Отже, особливості харчування та усі перераховані супутні захворювання у цілісному організмі людини тим чи іншим чином впливають на імунологічну реактивність щеплених, змінюючи її у напрямку зниження, що й сприяє можливості послаблених штамів БЦЖ подолати опір організму і визвати в одних випадках «місцеві» ускладнення, а у інших – «дисеміновані».

3.7 Зв'язок ускладнень БЦЖ-щеплень за календарними роками

Враховуючи той факт, що щеплення дітей у нашому регіоні за період дослідження проводилося двома штамами вакцин (російська вакцина БЦЖ штаму VCG-1 та датська вакцина БЦЖ штаму SSI), ми провели вивчення ускладнень у різні календарні роки.

Так, у 2001 році ускладнення після щеплень мали місце у 3 ($0,02 \pm 0,01\%$) дітей, що склало 15,5 випадків на 100 тис. вакцинацій. Поміж цих ускладнень регіонарний лімфаденіт трапився у 1 щепленого, а у 2 – остити. Дані ускладнення супроводжували щеплення дітей вакциною VCG-1 російського виробництва (табл. 3.17).

Розподіл БЦЖ-ускладнень за календарними роками

Рік	К-ть щеплених	ПВУ	Місцеві ускладнення								Остити		% ПВУ	На 100тис щеплених
			Лімфаденіти		Гранулеми		Холодні абсцеси		Поверхневі виразки					
			BCG-1*	SSI**	BCG-1	SSI	BCG-1	SSI	BCG-1	SSI	BCG-1	SSI		
2001	19404	3	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0,02	15,5
2002	16761	4	0	0	0	0	0	0	0	0	4	0	0,02	23,9
2003	15332	8	2	0	0	0	1	0	0	0	5	0	0,05	52,2
2004	14564	5	4	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0,03	34,3
2005	13607	11	1	0	1	0	3	0	0	0	6	0	0,08	80,8
2006	13375	8	1	0	1	0	2	0	0	0	4	0	0,06	59,8
2007	13358	20	8	0	1	0	3	0	0	0	8	0	0,15	149,7
2008	12892	7	0	6	0	0	0	1	0	0	0	0	0,05	54,3
2009	12443	24	0	19	0	1	0	2	0	0	0	2	0,19	192,9
2010	11237	35	0	27	0	1	0	5	0	0	0	2	0,31	311,5
2011	10075	23	0	21	0	0	0	2	0	0	0	0	0,23	228,3
2012	12273	47	0	39	0	2	0	4	0	1	0	1	0,38	382,9
2013	9952	9	6	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0,09	90,4
2014	10500	14	0	0	3	0	10	0	0	0	1	0	0,13	133,3
Всього	185773	218	23	112	6	4	22	14	0	1	31	5	0,12	117,4
			135		10		36		1		36			

*- вакцина БЦЖ штаму BCG-1 (Росія)

** - вакцина БЦЖ штаму SSI (Данія)

У 2002 році було встановлено розвиток післявакцинальних ускладнень у 4 (0,02±0,01%) дітей, що становило 23,9 випадків на 100 тис. вакцинацій. У всіх випадках мали місце БЦЖ-остити. Як і у попередньому році ускладнення супроводжували щеплення дітей вакциною BCG-1 (російського виробництва).

У 2003 році кількість післявакцинальних ускладнень збільшилась до 8 (0,05±0,02%) випадків, що становило 52,2 на 100 тис. вакцинацій. Поміж цих ускладнень регіонарний лімфаденіт діагностовано у 2 щеплених, у 1 – холодний

абсцес, у 5 – БЦЖ-остити. Усі ускладнення розвинулися після щеплень вакцинним штамом VCG-1 (російського виробництва).

У 2004 році кількість ускладнень зменшилась до 5 ($0,03 \pm 0,02\%$) і склала 34,3 випадки на 100 тис. вакцинацій. «Місцеві» ускладнення у вигляді лімфаденітів виявлено у 4 дітей, остит встановлено у 1 дитини. До розвитку цих ускладнень призвела російська вакцина VCG-1.

У 2005 році знову спостерігалось зростання кількості ускладнень до 11 ($0,08\%$) випадків, що склало 80,8 на 100 тис. вакцинованих дітей. Поміж цих ускладнень лімфаденіт виявлено у 1 дитини, холодні абсцеси – у 3, гранулеми – у 1 дитини, БЦЖ-остити – у 6 досліджених. Всі ускладнення щеплень у цьому році були викликані вакциною штаму VCG-1 (російського виробництва).

Деяке зменшення кількості ускладнень відбулося у 2006 році, коли було зареєстровано 8 ($0,06 \pm 0,02\%$) випадків небажаних результатів вакцинації, що склало 59,8 на 100 тис. вакцинованих дітей. Регіонарний лімфаденіт встановлено у 1 дитини, гранулеми – у 1, холодні абсцеси – у 2, остити – у 4 дітей. Всі ускладнення були пов'язані з використанням російського штаму вакцини VCG-1.

У 2007 році констатоване помітне збільшення негативних наслідків вакцинації до 20 ($0,15 \pm 0,03\%$) випадків, що склало 149,7 на 100 тис. вакцинацій. «Місцеві» ускладнення розподілилися таким чином: лімфаденіти виявлено у 8, гранулеми – у 1, холодні абсцеси – у 3 дітей. БЦЖ-остити, як дисеміновану форму ускладнення, діагностовано у 8 щеплених. Усі перераховані ускладнення були наслідком застосування російського штаму вакцини VCG-1.

У 2008 році ускладнення БЦЖ щеплень діагностовано у 7 ($0,05 \pm 0,02\%$) дітей, що склало 54,3 випадки на 100 тис. вакцинацій. Поміж цих ускладнень лімфаденіти виявлено у 6 дітей, холодні абсцеси – у 1 дитини. БЦЖ-остити місця не мали. Перелічені ускладнення трапилися після щеплень дітей вже не російською, а данською вакциною штаму SSI.

У 2009 році було зафіксовано збільшення небажаних наслідків вакцинації до 24 ($0,19 \pm 0,04\%$), тобто 192,9 випадків на 100 тис. вакцинацій. «Місцеві» ускладнення у вигляді лімфаденітів виявлено у 19 дітей, гранулеми – у 1, холодні

абсцеси – у 2. БЦЖ-остити діагностовано у 2 дітей. Усі ускладнення виникли після застосування данської вакцини штаму SSI.

У 2010 році післявакцинальні ускладнення мали місце у 35 ($0,31 \pm 0,05\%$) дітей, що склало 311,5 випадків на 100 тис. вакцинацій. Серед виявлених ускладнень БЦЖ-лімфаденіти мали місце у 27 дітей, гранулеми – у 1, холодні абсцеси – у 5, а БЦЖ-остити були зафіксовані у 2 дітей. Дані ускладнення виникали після застосування данського штаму вакцини БЦЖ.

У 2011 році ускладнення вакцинації зафіксовані у 23 ($0,23 \pm 0,05\%$) дітей, що склало 228,3 випадки на 100 тис. щеплень. У 21 дитини розвинулися регіонарні лімфаденіти, у 2 дітей – холодні абсцеси. На БЦЖ-остити у 2011р. не захворіла жодна дитина. Виявлені ускладнення виникли після застосування вакцини SSI данського виробництва.

У 2012 році 47 ($0,39 \pm 0,06\%$) дітей мали післявакцинальні ускладнення, тобто 382,9 випадків на 100 тис. щеплень. Поміж усіх несприятливих наслідків щеплень лімфаденіти трапилися у 39 дітей, гранулеми – у 2, холодні абсцеси – у 4, поверхнева виразка – у 1, БЦЖ-остити – у 1 дитини. Усі ускладнення у 2012 році виникли після щеплення дітей данською вакциною штаму SSI.

У 2013 році відбулося зменшення кількості ускладнень у дітей внаслідок БЦЖ-вакцинації до 9 ($0,09 \pm 0,03\%$), що становило 90,4 випадки на 100 тис. щеплень. Регіонарний лімфаденіт розвинувся у 6 обстежених, холодний абсцес – у 3 дітей. Жодного оститу не встановлено. У цьому році всі ускладнення розвинулися після щеплення дітей російською вакциною штаму BCG-1.

У 2014 році ускладнення вакцинації мали місце у 14 ($0,13 \pm 0,04\%$) дітей, що склало 133,3 випадки на 100 тис. щеплень. При цьому 10 дітей мали холодні абсцеси, 3 – гранулеми, а у 1 дитини діагностовано БЦЖ-остит. Виявлені ускладнення виникли після щеплень російською вакциною штаму BCG-1.

За даними табл. 3.14 бачимо, що за 14 років спостереження у нашому регіоні виконано 185773 щеплення дітей вакциною БЦЖ. При цьому штам вакцини BCG-1 (російського виробництва) був застосований при 126853 ($68,28 \pm 0,11\%$) щепленнях, а штам SSI – при 58920 ($31,72 \pm 0,11\%$) щепленнях. Після застосування

з профілактичною метою російського штаму вакцини BCG-1 ускладнення виникли у 82 ($37,61 \pm 3,29\%$) дітей, щодо загальної кількості щеплених цієї групи становило $0,065 \pm 0,07\%$, або 64,6 на 100 тис вакцинованих. За даними російської періодичної літератури ускладнення траплялися у 21,1 на 100 тис щеплених, або $0,021\%$, отримані нами дані у 3 рази перебільшують такі російської статистики [3, 66]. Питома вага ускладнень місцевого характеру у I групі становила $0,040 \pm 0,006\%$ у 51 дитини, питома вага ускладнень дисемінованого характеру у цій групі становила $0,024 \pm 0,004\%$ у 31 дитини.

Застосування вакцини датського виробництва викликало ускладнення – у 136 ($62,39 \pm 3,29\%$) дітей, що до загальної кількості щеплених склало $0,23 \pm 0,02\%$, або 23,3 на 100 тис вакцинованих. Кількість дітей із дисемінованими ускладненнями було 5 ($0,008 \pm 0,004\%$, або 8,5 на 100 тис. щеплених). «Місцевих» ускладнень було 131 ($0,222 \pm 0,019\%$) або 222,3 на 100 тис. щеплених. Частота «місцевих» ускладнень після застосування вакцини штаму SSI за Європейськими джерелами складає $0,02-0,36\%$ і збігається з нашими результатами. Можлива частота БЦЖ-оститів (10 на 100000 вакцинацій), зазначена в анотації вакцини BCG SSI також майже співпадає з нашими результатами [123].

Таким чином, при застосуванні вакцини штаму BCG-1 дисеміновані ускладнення трапилися у 3 рази частіше, ніж при застосуванні штаму SSI: 31 ($0,024 \pm 0,004\%$) і 5 ($0,008 \pm 0,004\%$) відповідно. З іншого боку, внаслідок щеплень дітей датською вакциною «місцеві» ускладнення трапилися частіше у 5,6 рази ($t=9,134$, $p<0,001$), ніж при застосуванні вакцини російського штаму: 131 ($0,222 \pm 0,019\%$) і 51 ($0,040 \pm 0,006\%$) відповідно.

3.8 Аналіз УЗД та рентгенообстеження при ускладненнях БЦЖ-щеплень

Важливу роль у діагностиці та виборі подальшої тактики лікування «місцевих» ускладнень, особливо БЦЖ-лімфаденітів відіграло УЗД. За допомогою сонографії встановлювали наявність втягнутих у патологічний процес збільшених лімфатичних вузлів як поверхневого розташування, так і глибоких, які не піддавалися візуальному чи мануальному виявленню (рис. 3.12).

Ультразвукове дослідження лімфатичних вузлів було застосовано у 143 (78,57±3,05%) дітей, поміж яких було 42 (29,37±3,82%) дитини з I групи та 101 (70,63±3,82%) – з II групи.

Наявність змінених вузлів підтверджено в усіх досліджених. Збільшені глибокі вузли знайдено у 57 (39,86±4,11%) дітей: у першій групі – у 8 (19,05±6,13%), у другій групі – у 49 (48,51±5,00%) дітей. Кількість таких ускладнень у II групі була частішою у 2,6 раза ($t=3,724$, $p<0,001$).

У 120 (83,92±3,08%) досліджених були виявлені поодинокі гіпоехогенні вузли: у 33 (78,57±6,41%) дітей I групи і у 87 (86,14±3,46%) досліджених II групи. У 23 (16,08±3,08%) дітей виявлено по 2 збільшених лімфатичні вузли, що розташовувалися роздільно у 10 (6,99±2,14%) щеплених, а у вигляді конгломерату – у 13 (9,09±2,41%) – рис.3.12. Множинні лімфатичні вузли виявлені у 9 (21,43±6,41%) дітей з першої групи та у 14 (13,86±3,46%) дітей другої групи, що у 1,6 рази більше, але ця різниця недостовірна ($t=1,039$, $p>0,05$).

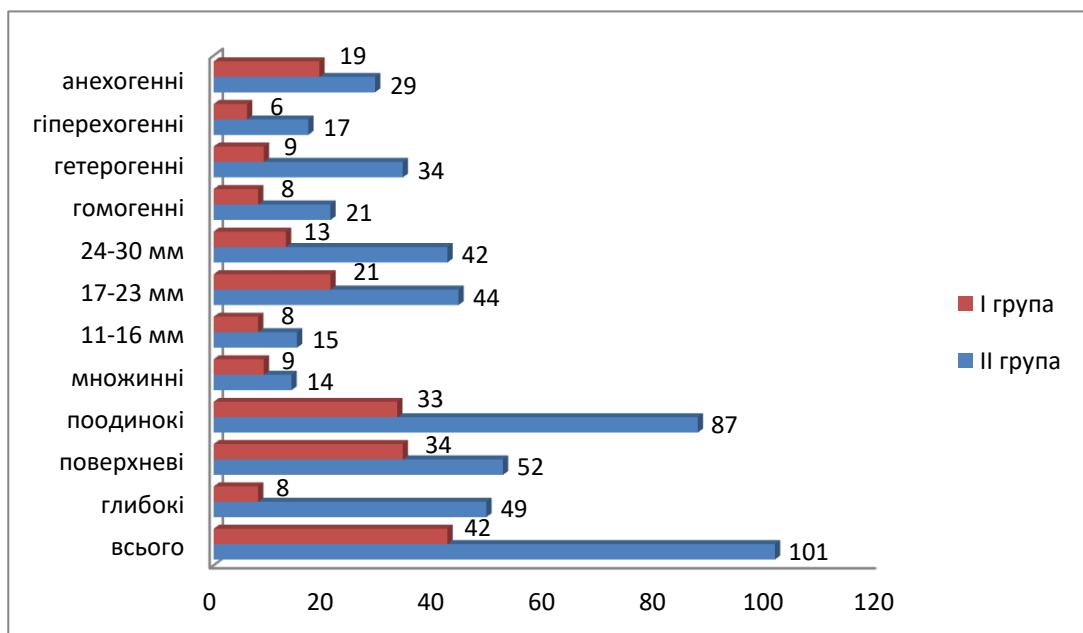


Рис. 3.12 Ультразвукова характеристика вражених лімфатичних вузлів у групах

При цьому 65 (45,45±4,18%) дітей мали лімфатичні вузли розміром 17-23 мм. Поміж них у 21 (50,00±7,81%) дитини I групи і у 44 (43,56±4,96%) дітей II групи. Лімфатичні вузли у діаметрі 24-30 мм виявлені у 55 (38,46±4,08%) дітей, поміж

яких у 13 (30,95±7,22%) дітей I групи і у 42 (41,58±4,93%) – II групи. У 23 (16,08±3,08%) дітей лімфатичні вузли були розміром 11-16 мм: 8 (19,05±6,13%) дітей належали до I групи, а 15 (14,85±3,56%) – до II групи (рис.3.13).

Метод доплерографії застосовувався для встановлення ступеня порушення кровотоку та визначення співвідношення васкуляризованих та аваскуляризованих ділянок лімфатичних вузлів (рис 3.14). При цьому у 29 (20,42±3,40%) дітей виявлені лімфатичні вузли були однорідної структури: 8 (19,05±6,13%) дітей з них належали до I групи, а 21 (20,79±4,06%) дитина – до II групи. У 48 (33,80±3,98%) спостерігалися явища абсцедування – рис. 3.15, а лімфатичні вузли виглядали як анехогенні у 19 (45,24±7,88%) дітей I групи та 29 (28,71±4,52%) дітей II групи ($p>0,05$). У 29 (20,42±3,40%) дітей з поверхневими лімфовузлами встановлена деструкція, а при глибоких враженнях – у 19 (13,38±2,87%). У 23 (16,20±3,10%) дітей вузли мали гіперехогенні включення, серед них 6 (14,29±5,46%) дітей I групи, а 17 дітей (16,83±3,74%) II групи. У 43 (30,07±3,85%) дітей констатовані гетерогенні лімфатичні вузли, з них у 9 (21,43±6,41%) дітей I групи та у 34 (33,66±4,73%) II групи.

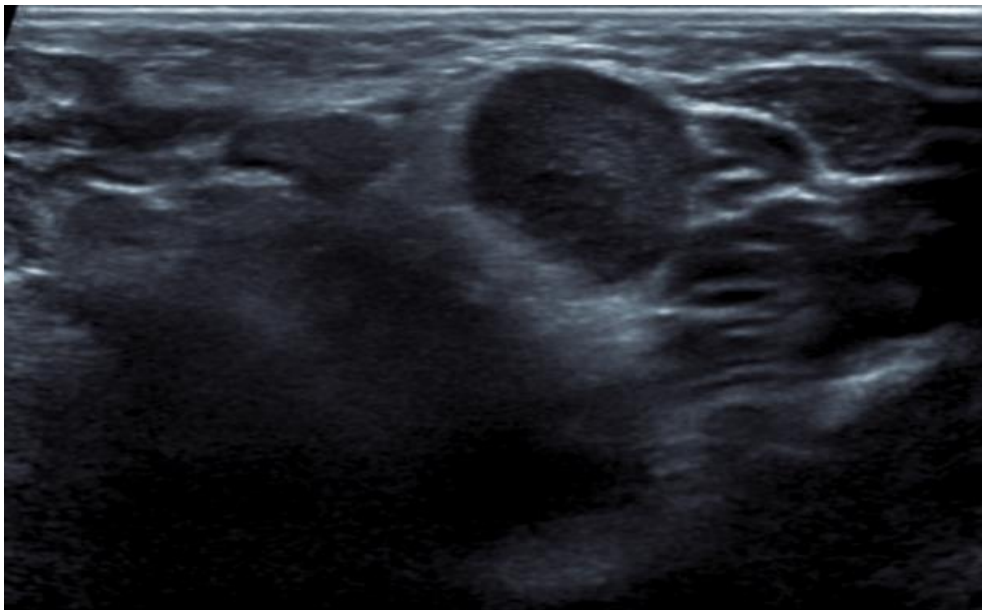


Рис. 3.13 Сонограма дитини В., 3 міс, № IX 6723, діагноз: БЦЖ-лімфаденіт у стадії інфільтрації (група поліморфних вузлів з чіткими нерівними контурами гіпоехогенної гомогенної структури)

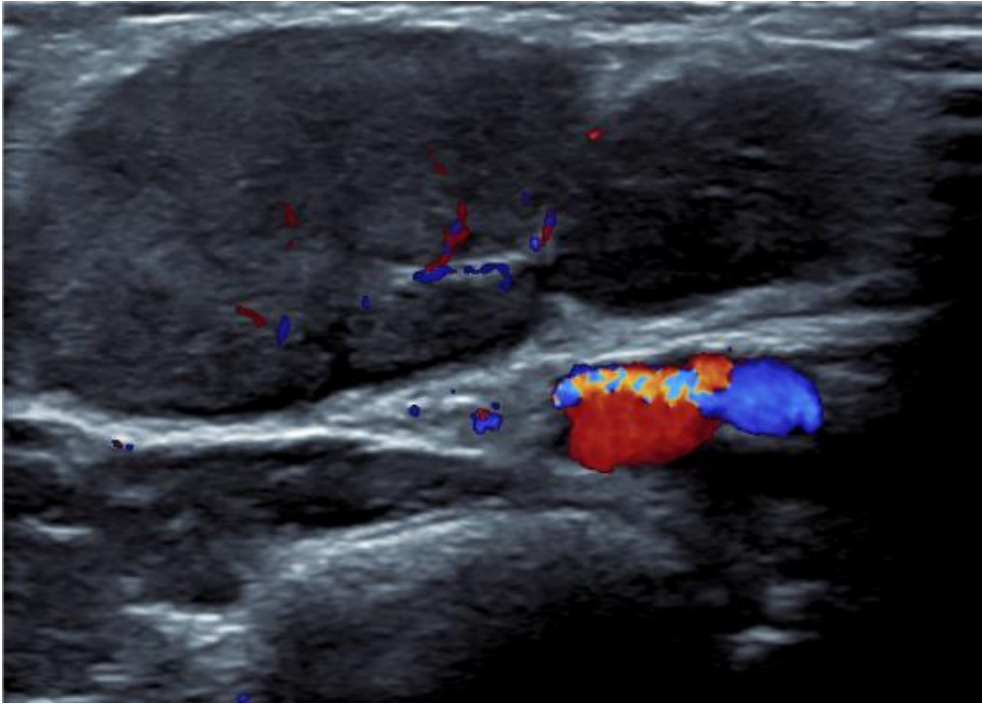


Рис. 3.14 Сонограма з доплерографією дитини П, 4 міс, № IX 5349, діагноз: БЦЖ-лімфаденіт у стадії нагноєння (конгломерат гіпоехогенних гетерогенних вузлів з чіткими нерівними контурами з нормальною васкуляризацією більшого вузла та аваскулярним вогнищем деструкції меншого вузла)

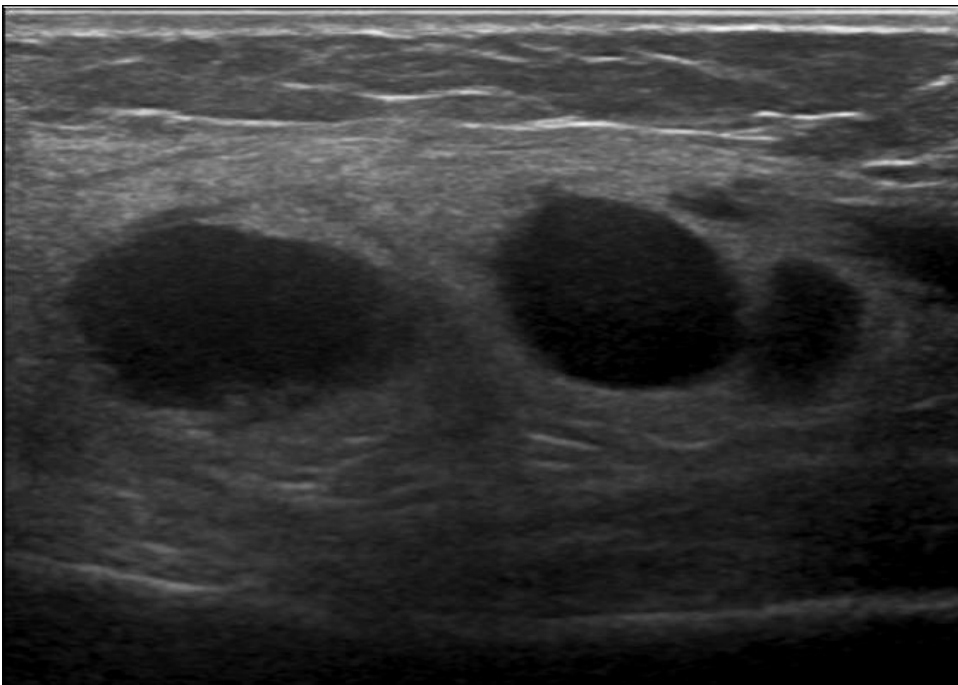


Рис. 3.15 Сонограма дитини М., 3,5 міс, № IX 4554, діагноз: гнійний БЦЖ-лімфаденіт (група анехогенних гомогенних вузлів з чіткими нерівними контурами з набряком паранодулярної клітковини)

При вивченні кісток рентгенологічним методом оцінювалися такі показники: наявність остеопорозу, вогнища деструкції, склерозу, секвестрів, періоститу, артрити та деструкції хряща (рис. 3.16).



Рис 3.16 Рентгенографічне обстеження дитини Р., 1,2 роки, № IX 8261.
Рентгенографія кісток обох передпліч, пряма проекція. Діагноз: БЦЖ-остит
проксимального метафізу лівої променевої кістки

У I групі ознаки остеопорозу виявлено у 20 дітей, що склало $0,016 \pm 0,004\%$ від усіх дітей привитих цією вакциною. У II групі – у 2 ($0,003 \pm 0,002\%$) дітей, що у 5,3 раза менш часто ($t=2,907$, $p<0,01$). У всіх дітей II групи ($0,003 \pm 0,002\%$) було знайдено вогнища деструкції, у I групі – у 26 ($0,02 \pm 0,004\%$) хворих, що у 6,7 раз частіше ($t=3,801$, $p<0,001$). Остеосклероз у 3 рази частіше виявлявся у I групі – у 7 ($0,006 \pm 0,002\%$) дітей, ніж у II групі – у 1 ($0,002 \pm 0,002\%$) дитини, але ця різниця недостовірна ($p>0,05$). Секвестри виявили у 10 ($0,008 \pm 0,002\%$) дітей I групи та у 3

(0,005±0,003%) дітей II групи, що у 1,5 разу частіше ($p>0,05$). Періостит відносно частіше знаходили у 3 (0,005±0,003%) щеплених дітей II групи, ніж у 13 (0,001±0,003%) дітей I групи ($p>0,05$). Артрит діагностовано за допомогою стандартного рентгенографічного обстеження у 18 (0,014±0,003%) дітей I групи. У II групі обстежених таких змін не було виявлено. Деструкція хряща частіше реєструвалася у I групі – у 15 (0,012±0,003%) щеплених, а у II групі – у 2 (0,003±0,002%) дітей ($t=2,496$, $p<0,05$).

Рентгенологічні ознаки БЦЖ-оститів у групах демонструє табл. 3.18.

Таблиця 3.18

Рентгенологічні феномени, виявлені при дослідженні БЦЖ-ускладнень

Виявлені рентгено-морфологічні феномени	Перша група		Друга група		
	n	%	n	%	p
Остеопороз	20	0,016±0,004	2	0,003±0,002	<0,01
Вогнище деструкції	26	0,02±0,004	6	0,003±0,002	<0,001
Склероз	7	0,006±0,002	1	0,002±0,002	>0,05
Секвестр	10	0,008±0,002	3	0,005±0,003	>0,05
Періостит	13	0,005±0,003	3	0,001±0,003	>0,05
Артрит	18	0,014±0,003	0	0	
Деструкція хряща	15	0,012±0,003	2	0,003±0,002	<0,05

На рис. 3.17 демонструється клінічний випадок: дитина Ч, 2004 р.н., 3 роки, місце мешкання: місто Суми, відомості про вакцину БЦЖ: с. 20 придатна до 08.2006, ФДУП «НВО Мікроген» Росія, 20.01.2005 року проведена вакцинація БЦЖ. У дитини спостерігалась супутня патологія: недоношеність (27 тижні гестації), наслідки перинатального гіпоксичного враження ЦНС, період становлення. 14.06.2005 р. огляд фтизіатра: у середній третині лівого плеча інфільтрат розміром 20 мм, безболісний. Функція прилеглих суглобів збережена. Загальний стан не порушений. Діагноз ускладнений перебіг БЦЖ-щеплення,

інфільтрат у середній третині лівого плеча. Призначено специфічну хіміотерапію: рифампіцин, ізоніазид, етамбутол, місцеві примочки з рифампіцином. Рентгенообстеження (20.10.2005): прекортикальний осередок деструкції діяфізу лівої плечової кістки 15×10 мм з секвестроподібною тінню всередині та розплавленням періосту.

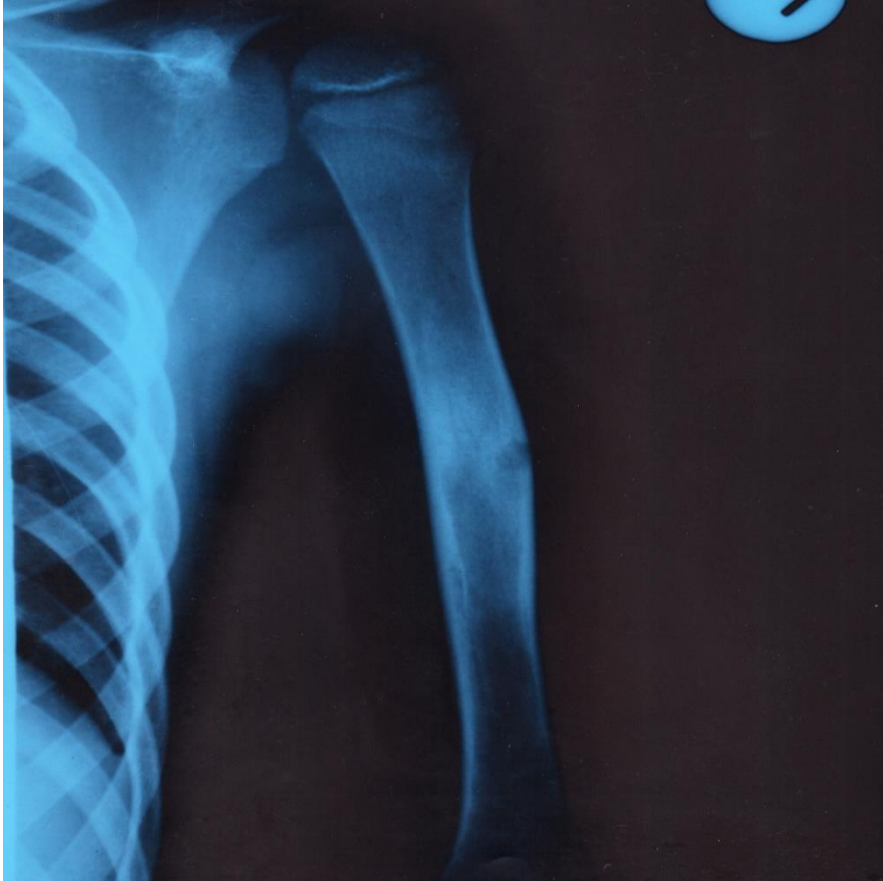


Рис. 3.17 Рентгенографія лівого плечового суглобу та плеча дитини Ч, 3 роки, № IX 2824, діагноз: БЦЖ-остит діяфізу лівої плечової кістки

Консультація хірурга (21.10.2005): діагноз – ускладнений перебіг післявакцинального періоду БЦЖ у вигляді БЦЖ-оститу? Операція – остеотомія, некрсеквестрэктомія з пластикою матеріалом «ОстАп». Призначено рифампіцин, ізоніазид, етамбутол, галстена, кіндер біовіталь гель, лікування стаціонарне. За даними гістології: специфічні туберкульозні гранулеми, що складаються з епітеліоїдних клітин, неспецифічних макрофагів, мононуклеарів та плазмоцидів, гігантських багатоядерних клітин Пирогова-Лангханса, дані можуть відповідати БЦЖ-оститу. Мікроскопічно мікобактерії туберкульозу не виявлені. Віддалені

результати гарні, заміщення порожнини деструкції повне, функція прилеглих суглобів не порушена.

На рис. 3.18 представлені дані комп'ютерної томографії лівої плечової кістки цієї ж дитини.

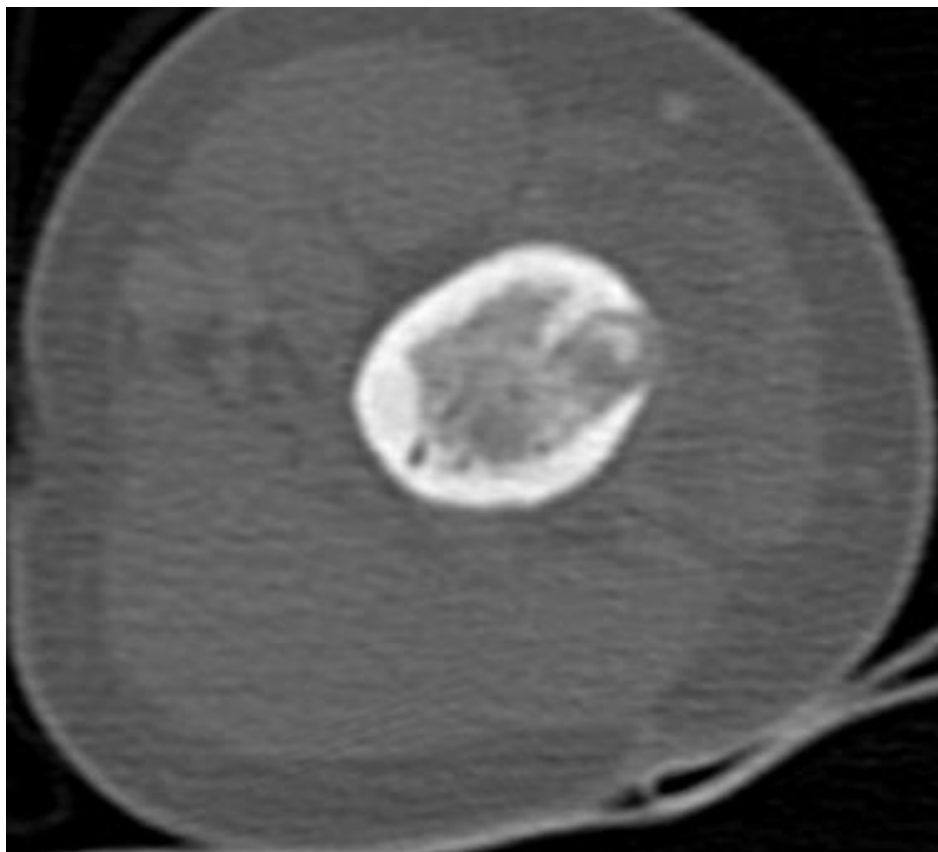


Рис. 3.18 Комп'ютерна томографія лівої плечової кістки дитини Ч, 3 роки, № ІХ 2824, діагноз: БЦЖ-остит діафіза лівої плечової кістки

На рис.3.18 добре візуалізується ділянка краєвої деструкції плечової кістки з розплавленням періосту та формуванням центрально розташованого секвестру.

Отже, ультразвукове обстеження відіграло важливу роль у підтвердженні діагнозу та виборі подальшої тактики ведення «місцевих» ускладнень, особливо БЦЖ-лімфаденітів. За допомогою сонографії встановлювали наявність втягнутих у патологічний процес збільшених лімфатичних вузлів як поверхневого розташування, так і глибоких, які не піддавалися візуальному чи мануальному виявленню. Ультразвукове дослідження лімфатичних вузлів було застосовано у 143 (78,57±3,05%) дітей, поміж яких було 42 (29,37±3,82%) дитини з І групи та 101 (70,63±3,82%) – з ІІ групи. Кількість збільшених глибоких вузлів знайдено у

57 (39,86±4,11%) дітей: у першій групі – у 8 (19,05±6,13%) дітей, що частіше у 2,6 раз, ніж у другій групі – у 49 (48,51±5,00%) дітей ($t=3,724$, $p<0,001$). Метод доплерографії застосовувався для встановлення ступеня порушення кровотоку та наявності гнійної деструкції лімфатичних вузлів. БЦЖ-лімфаденіти в стадії інфільтрації знайдені у 29 (20,42±3,40%) дітей: 8 (19,05±6,13%) – I групи, а 21 (20,79±4,06%) дитина – II групи. У 48 (33,80±3,98%) спостерігалися явища абсцедування, анехогенні лімфатичні вузли виявлені у 19 (45,24±7,88%) дітей I групи та 29 (28,71±4,52%) дітей II групи ($p>0,05$). Деструкція встановлена у 29 (20,42±3,40%) дітей з поверхневими лімфовузлами, та у 19 (13,38±2,87%) дітей при глибокому розташуванні вузлів. У 23 (16,20±3,10%) дітей вузли мали гіперехогенні включення, серед них 6 (14,29±5,46%) дітей I групи, а 17 дітей (16,83±3,74%) II групи.

При діагностиці БЦЖ-оститів рентгенологічним найбільшу цінність мали такі показники: наявність остеопорозу, вогнища деструкції та деструкції хряща. Ознаки остеопорозу виявлено у I групі у 20 (0,016±0,004%) дітей, що у 5,3 раз частіше, ніж у II групі – у 2 (0,003±0,002%) дітей ($t=2,907$, $p<0,01$). Вогнища деструкції було знайдено у всіх дітей II групи (0,003±0,002%), а у I групі – у 26 (0,02±0,004%) хворих, що у 6,7 раз частіше ($t=3,801$, $p<0,001$). Деструкція хряща також у 4 рази частіше реєструвалася у I групі – у 15 (0,012±0,003%) щеплених, ніж у II групі – у 2 (0,003±0,002%) дітей ($t=2,496$, $p<0,05$). Таким чином максимальна кількість рентгенологічних змін була зареєстрована у щеплених першої групи, оскільки дисеміновані враження превалюючим чином траплялися у дітей, щеплених російським штамом БЦЖ-1.

3.9 Мікроскопічні та морфологічні дослідження при ускладненнях щеплень вакцинами БЦЖ

При цитологічному вивченні пунктатів у полі зору знаходили зруйновані нейтрофіли та часточки казеозу, зрідка – епітеліоїдні клітини. Такі дослідження були виконані 52 (63,41±5,35%) дітям I групи та 67 (49,26±4,30%) дітям II групи з локальними ускладненнями вакцинації.

У I групі казеозний вміст та нейтрофіли були виявлені у 100% мазків, епітеліоїдні клітини – у 13 (15,85±4,06%). У II групі казеоз та нейтрофіли виявлені у всіх мазках (100%), а епітеліоїдні клітини – у 12 (8,82±2,44%) досліджених ($p<0,05$).

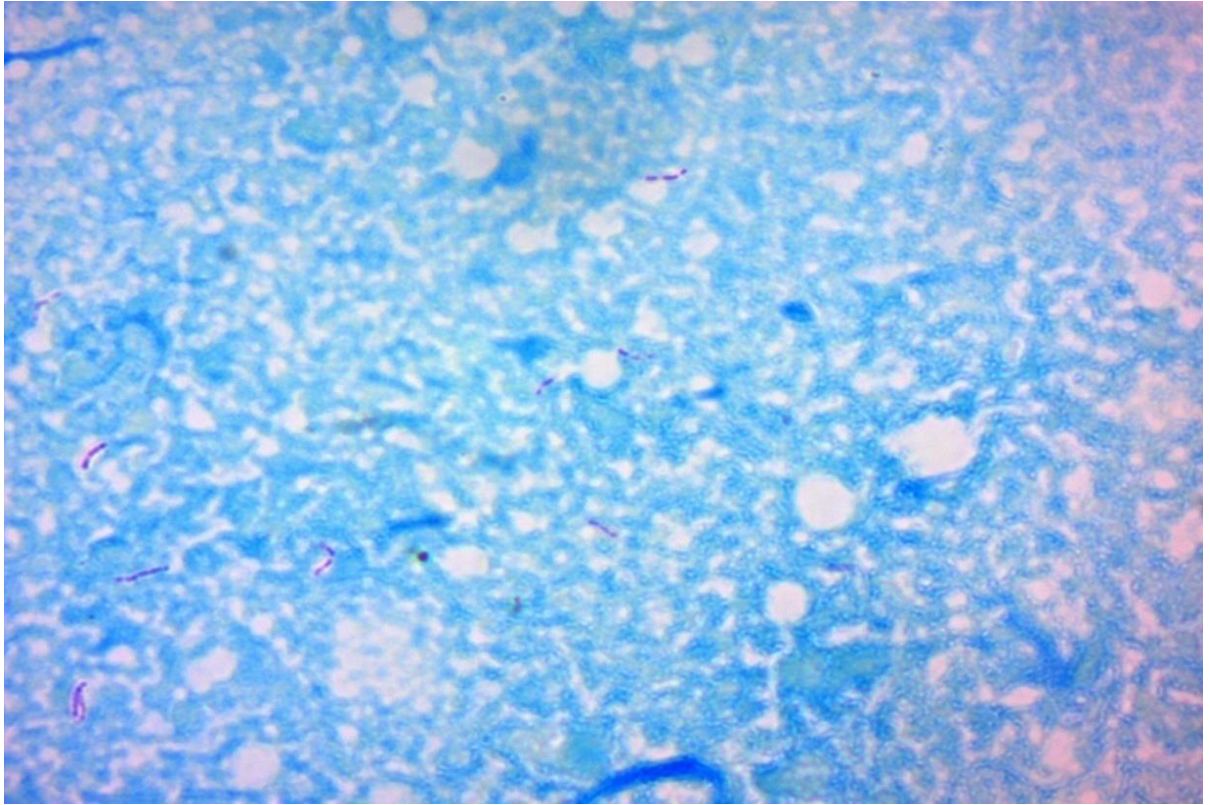


Рис. 3.18 Цитологічне дослідження пунктату БЦЖ-лімфаденіту
Візуалізуються множинні МБТ рожевого кольору
Забарвлення за Цілем-Нільсеном

На підставі результатів мікроскопічних досліджень при забарвленні за Цілем-Нільсеном у наших спостереженнях мікобактерії туберкульозу були знайдені у пунктатах лімфаденітів та холодних абсцесів у 31 (14,22±2,37%) дослідженого, що дало підґрунтя верифікувати діагноз (рис.3.18).

Загалом же мікобактерії туберкульозу у обстежених першої групи виявлені у 9 (10,98±3,47%) дітей, а поміж дітей другої групи – у 22 (16,18±3,17%) – ($p>0,05$). При вивченні пунктів БЦЖ-оститів МБТ знайдені у 2 (0,002±0,001%) першої групи та у 1 (0,002±0,002%) дитини другої групи, тобто з еквівалентною частотою. Вивчення матеріалу, отриманого під час оперативного втручання,

виявило МБТ у 6 ($0,005 \pm 0,002\%$) першої групи та у 2 ($0,003 \pm 0,002\%$) дітей другої групи – ($p > 0,05$).

Згідно даних гістологічних досліджень діагноз верифікувався у 96 ($44,04 \pm 3,37\%$) хворих. При морфологічному дослідженні виявляли грануляційну тканину та гнійно-некротичні казеозні маси сірого кольору з жовтуватими включеннями. Характерною рисою туберкульозного враження була зональність будови капсули осередків. При гістологічному вивченні у внутрішній оболонці капсули, що прилягала до казеозу знаходили кілька шарів епітеліоїдних клітин, різного розміру макрофагів, нейтрофілоцитів. Потім виявляли широкий шар грануляційної тканини, у якій знаходили специфічні епітеліоїдні клітини та неспецифічні макрофаги, мононуклеари та плазмоцити. Наявність характерних гігантських багатоядерних клітин Пирогова-Лангханса варіювала. Специфічні міліарні гранулеми трапилися у 96 (100%) біоптатах – рис.3.19.

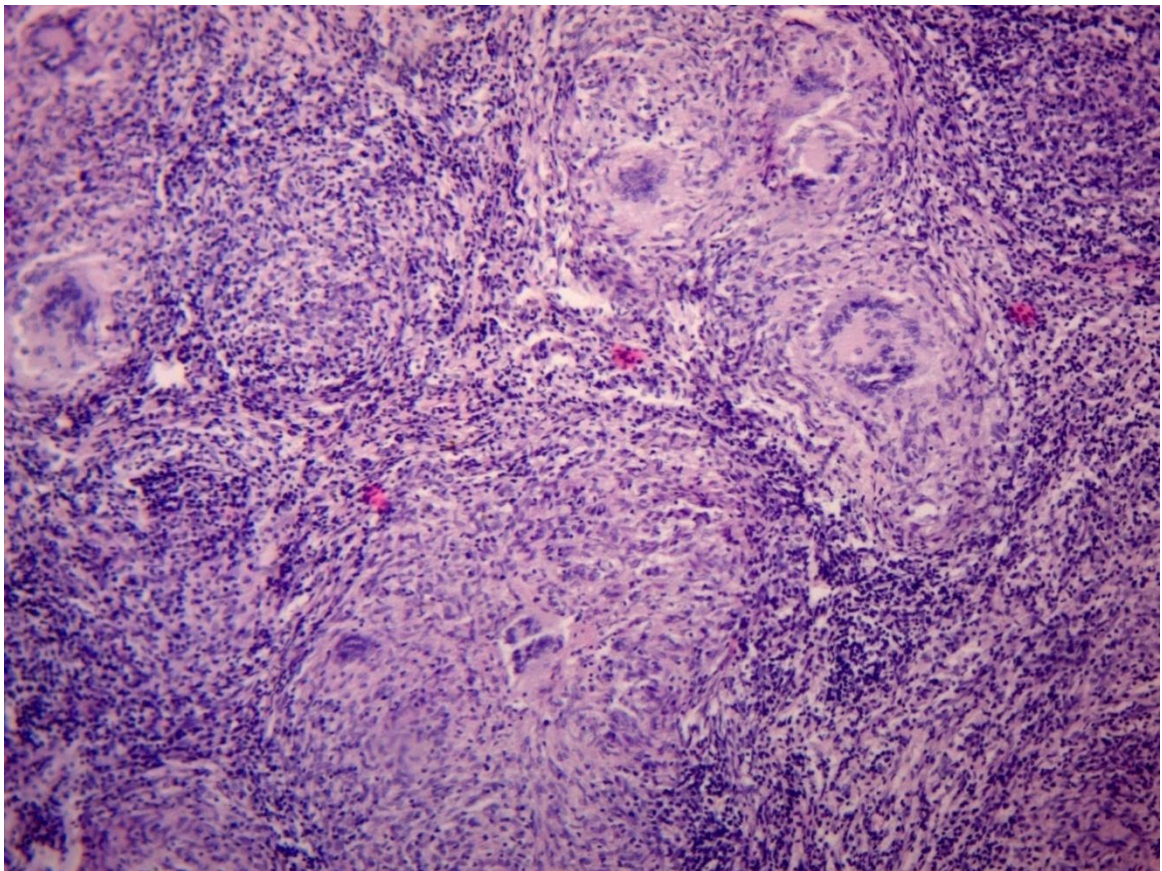


Рис. 3.19 Гістологічне дослідження біоптату БЦЖ-лімфаденіту.
Візуалізуються множинні специфічні міліарні гранулеми.

На табл. 3.19 представлено розподіл гістологічних змін у групах хворих з місцевими ускладненнями БЦЖ-вакцинації.

Таблиця 3.19

Гістологічні ознаки, виявлені при дослідженні місцевих БЦЖ-ускладнень

Виявлені гістологічні ознаки	Перша група		Друга група		
	n	%	n	%	p
Казеозний вміст	22	43,14±7,00%	46	35,11±4,19%	>0,05
Епітеліоїдна інфільтрація	21	95,45±4,55%	34	73,91±6,55%	<0,01
Клітини Пирогова-Лангханса	5	22,73±9,14%	16	34,78±7,10%	>0,05
Неспецифічна інфільтрація	13	59,09±10,73%	30	65,22±7,10%	>0,05

У першій групі матеріал для гістологічного обстеження був отриманий при хірургічному лікуванні 22 (43,14±7,00%) дітей, у другій групі – 46 (35,11±4,19%) дітей з місцевими ПВУ. Казеозні маси були знайдені в усіх прооперованих хворих обох груп. Епітеліоїдну інфільтрацію знайдено у I групі у 21 (95,45±4,55%), у II групі – у 34 (73,91±6,55%) біоптатах ($t=2,701$, $p<0,01$). Неспецифічну інфільтрацію знайдено у I групі у 13 (59,09±10,73%), а у II групі – у 30 (65,22±7,10%) біоптатах, що суттєво не відрізнялося ($p>0,05$). Клітини Пирогова-Лангханса знайдено у I групі у 5 (22,73±9,14%) біоптатах, у II групі – у 16 (34,78±7,10%), що у 1,5 раза більше ($p>0,05$) – табл. 3.18.

За клінічним перебігом захворювання діагноз встановлено у 119 (54,59±3,38%) обстежених.

У першій групі дітей з БЦЖ-оститами матеріал для гістологічного вивчення був отриманий при хірургічному лікуванні 23 (0,018±0,004%) дітей, у другій групі – 4 (0,007±0,003%) дітей. На таблиці 3.20 подаємо частоту гістологічних знахідок у хворих на БЦЖ-остити від загальної кількості вакцинованих по групам.

Частота гістологічних проявів у хворих з БЦЖ-оститами

Виявлені гістологічні ознаки	Перша група		Друга група		
	n	%	n	%	p
Казеозний вміст	21	0,017±0,004%	4	0,007±0,003%	>0,05
Епітеліоїдна інфільтрація	16	0,013±0,003%	3	0,005±0,003%	>0,05
Клітини Пирогова- Лангханса	10	0,008±0,002%	3	0,005±0,003%	>0,05
Неспецифічна інфільтрація	17	0,013±0,003%	3	0,005±0,003%	>0,05
Секвестр	15	0,012±0,003%	3	0,005±0,003%	>0,05

Казеозний вміст був знайдений в обох групах хворих приблизно з однаковою, але недостовірною частотою, у I групі у 21 (0,017±0,004%), а у II групі – у 4 (0,007±0,003%) біоптатах. Секвестри у I групі дітей з ускладненнями виявили у 15 (0,012±0,003%) біоптатах, у II групі – у 3 (0,005±0,003%) – (p>0,05). Інші показники туберкульозного запалення також реєструвалися в обох групах приблизно з однією частотою, а саме: епітеліоїдно-клітинні формування у I групі мали місце у 16 (0,013±0,003%), а у II групі – у 3 (0,005±0,003%) біоптатах (p>0,05). Клітини Пирогова-Лангханса знаходили у I групі у 10 (0,008±0,002%) біоптатах, а у II групі – у 3 (0,005±0,003%), що у 1,7 рази більше (p<0,05). Неспецифічну інфільтрацію у I групі знаходили у 17 (0,013±0,003%) досліджених, у II групі – у 3 (0,005±0,003%) – (p>0,05).

Для експрес-діагностики використовувалося ПЛР-дослідження за допомогою приладів GeneXpert MTB/RIF у 19 (11,11±2,41%) дітей з БЦЖ-лімфаденітами та холодними абсцесами. Поміж них у 11 (6,43±1,88%) обстежених ця методика дала позитивний результат. ДНК МТБ була виявлена за допомогою GeneXpert у

пунктатах 4 ($8,89 \pm 4,29\%$) дітей з БЦЖ-лімфаденітами та холодними абсцесами першої групи, та у 7 ($5,56 \pm 2,05\%$) дітей другої групи – ($p > 0,05$).

Таким чином, при мікроскопічному вивченні пунктатів «місцевих» утворів у першій групі досліджених мікобактерії туберкульозу знайдені у 9 ($10,98 \pm 3,47\%$), а у другій групі – у 22 ($16,18 \pm 3,17\%$), що дещо більше, ніж за даними літератури, що можна пояснити цілеспрямованим вивченням отриманого матеріалу.

При вивченні пунктатів БЦЖ-оститів МБТ виявлені лише у 2 ($0,002 \pm 0,001\%$) першої групи та у 1 ($0,002 \pm 0,002\%$) другої групи.

Разом з тим при вивченні матеріалу, отриманого під час оперативного втручання мікобактерії туберкульозу виявлені у 6 ($0,005 \pm 0,002\%$) першої групи та у 2 ($0,003 \pm 0,002\%$) дітей другої групи. На підставі цього можна зробити висновок, що відкрита (операційна) біопсія за якістю результатів значно перевершує пункційну. З огляду на це, у більшості випадків потрібно бути спрямованим до застосування більш надійних методів верифікації діагнозу, особливо це стосується дітей, оскільки від якості останнього залежить подальша доля обстежених.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З БЦЖ-УСКЛАДНЕННЯМИ

4.1 Лікування дітей з місцевими БЦЖ-ускладненнями

Серед 218 обстежених хворих «місцеві» ускладнення виявлені у 182 дітей (83,49±2,52%). При цьому 51 (28,02±3,34%) дитина відносилася до досліджених першої групи, тобто щеплених вакциною BCG-1 (Росія). Поміж представників другої групи, що отримали вакцину штаму SSI (Данія), «місцеві» ускладнення виникли у 131 (71,98±3,34%) дитини.

Поміж усіх «місцевих» ускладнень БЦЖ-щеплень консервативно проліковано 27 (24,55±4,12%) дітей першої групи та 83 (75,45±4,12%) дитини другої групи. Розподіл консервативно пролікованих «місцевих» ускладнень БЦЖ-вакцинації по групам представлено на табл. 4.1

Таблиця 4.1

Розподіл по групам консервативно пролікованих хворих за частотою місцевих ускладнень БЦЖ-вакцинації

	Лімфаденіти		Гранулеми		Холодні абсцеси	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m
I група	13	48,15±9,80%	2	7,41±5,14%	12	44,44±9,75%
II група	76	91,57±3,07%	1	1,20±1,20%	6	7,23±2,86%
Всього	89	80,91±3,76%	3	2,73±1,56%	18	16,36±3,54%

Після діагностики «місцевих» ускладнень БЦЖ-щеплень в усіх випадках лікування дітей розпочиналося консервативними методами відповідно до

уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги дітям при туберкульозі згідно Наказів МОЗ України № 233, №499, №620, №1091 [48, 49, 50, 53]. В основі останніх було застосування специфічних антибактеріальних препаратів, серед яких превалювали рифампіцин, ізоніазид, етамбутол.

Бачимо, що у I групі найбільше дітей – 13 ($48,15 \pm 9,80\%$) пролікованих консервативно мали лімфаденіти. У II групі з таким ускладненням вакцинації консервативно проліковано також переважна більшість – 76 ($91,57 \pm 3,07\%$) дітей, що у 1,9 рази більше ($t=4,228$, $p<0,001$). У той же час у I групі консервативно проліковано 12 ($44,44 \pm 9,75\%$) дітей з холодними абсцесами, а у II групі – 6 ($7,23 \pm 2,86\%$) досліджених дітей з таким діагнозом, що у 6,2 рази менше ($t=3,662$, $p<0,01$). Гранулематозні враження лікували консервативно у 1 ($1,20 \pm 1,20\%$) дитини II групи та у 2 ($7,41 \pm 5,14\%$) дітей I групи, що у 6,2 рази частіше, але ця різниця не є статистично достовірною ($t=1,177$, $p>0,05$). З 10 дітей, у яких було встановлено діагноз БЦЖ-гранулеми – 7 ($70,00 \pm 15,28\%$) було прооперовано шляхом видалення гранулем з огляду на те, що гранулеми мають щільну капсулу, яка майже непроникна для специфічних препаратів.

Залежно від характеру БЦЖ-лімфаденіту (інфільтративний чи абсцедуючий тип) лікування проводили індивідуально. Так, у 13 дітей з інфільтративною формою лімфаденіту застосовано запропонований нами консервативний спосіб лікування – «Спосіб лікування інфільтративної форми БЦЖ-лімфаденіту» (Патент України на корисну модель UA 114678 U, МПК А61К 31/00, А61К 31/4409 (2006.01), А61N 1/00, А61Р 31/06 (2006.01)).

За даним способом на першому етапі лікування хворий у першій половині дня приймав добову дозу протитуберкульозних препаратів, а саме: перорально ізоніазид 5 мг/кг маси тіла. На наступний день призначали рифампіцин у дозі 10 мг/кг і етамбутол у дозі 15 мг/кг. Добову дозу цих препаратів призначали шляхом аплікації на зону враженого лімфовузла на тлі димексиду (1:10). У другій половині дня хворому на тому ж тлі димексиду (1:10) призначали аплікації з неспецифічних протизапальних розсмоктуючих препаратів: німулід, або німісіл,

дексалгін чи диклофенак натрію. Після проведення аплікацій протягом 6–7 днів відбувалося зменшення розміру запаленого лімфовузла на 1/3. Після цього добову дозу протитуберкульозних препаратів розподіляли порівну згідно маси тіла хворого. Одну половину цієї дози призначали зранку перорально, а другу – шляхом місцевого електрофорезу на лімфовузол (лімфовузли) на тлі 32 ОД лідази (1:10 в ізотонічному розчині натрію хлориду) і неспецифічних розсмоктуючих препаратів (німулід, або німісіл, дексалгін чи диклофенак натрію). Для електрофорезу використовували апарат «Поток-1». Тривалість процедури електрофорезу 10–12 хвилин при 8–10 сеансах. Спосіб застосований у 13 дітей з позитивним результатом: зменшення розмірів запаленого вузла, зникнення болю і болісності, нормалізації картини крові та температури. Суттєвий ефект лікування (зменшення розмірів інфільтрату на 1/3 його діаметру) простежувався вже з 6-7 дня терапії у 9 (69,23±13,32%) хворих.

Локальні ускладнення БЦЖ-щеплень за типом холодних абсцесів лікували шляхом пункцій тонкою голкою з аспірацією вмісту та замінним введенням розчину ізоніазиду у дозі 5 мг/кг. Після маніпуляції на плече накладали давлячу пов'язку з димексидом (розчин 1:10), додаючи у тій же дозі у лімфовузол ізоніазид (5 мг/кг). Подібні аплікації продовжували щоденно до відторгнення ураженої ділянки епідермісу і загоєння рани. Після відторгнення на ранову поверхню накладали пов'язку з 10% розчином вітаміну Е щоденно. У разі додаткового накопичення вмісту у порожнині абсцесу пункцію з аспірацією повторювали. Потреби виконання більше трьох пункцій не було. Загоєння рани відбувалося впродовж 11-19 діб, у середньому – за 14 діб.

На рис. 4.1 представлено клінічний випадок дитина Ш., дата народження: 05.10.13 року, 6 міс, місце мешкання: м.Суми, відомості про вакцину БЦЖ: с. 20, термін придатності 08.2014 р., виробник: ФДУП НВО МІП «МІКРОГЕН», Росія, 13.01.14 року проведена вакцинація БЦЖ у приватному медичному центрі.

Супутня патологія: перинатальна енцефалопатія, при народженні обвиття пуповини навколо шиї, гемолітична хвороба новонароджених за АВО системою, жовтяничний варіант



Рис. 4.1 Дитина Ш, 6 міс, № IX 507, діагноз: ускладнений перебіг післявакцинального періоду БЦЖ у вигляді холодного абсцесу лівого плеча

03.04.2014 р. огляд педіатра міської дитячої поліклініки. На місці БЦЖ папула з набряком до 20 мм діагноз - холодний абсцес? Призначена консультація фтизіатра. Огляд фтизіатра: скарги на припухлість та почервоніння в місці БЦЖ – щеплення. Знак БЦЖ – інфільтрат біля 20 мм, не розм'якшений, зроблено високо. Загальний стан задовільний, збільшення лімфатичних вузлів не відмічається. Призначено примочки з рифампіцином, консультація хірурга. Діагноз: ускладнений перебіг БЦЖ щеплення, інфільтрат по зовнішній поверхні лівого плеча в верхній третині, категорія 5, група 5.4 В 2. призначено сироп ізоніазиду 3,5мл 1 раз в день, галстена по 1 краплі 2 рази в день, кіндер-біовітальгель.

07.04.2014 р. оглянута дитячим хірургом. Остаточний діагноз: ускладнений перебіг післявакцинального періоду БЦЖ у вигляді холодного абсцесу лівого плеча, кат. 5, гр. 5.4 в 2. Абсцес 2,5x2,0 см. Хірургічне лікування проведено в амбулаторному порядку 07.04.14 року в хірургічному відділенні СОДКЛ, аспірація вмісту холодного абсцесу з направленням на дослідження GenExpert, бакскопію та бактеріологічне дослідження. Призначено специфічну терапію: рифампіцин, ізоніазид, повторні пункції не проводились, рана загоїлась за 14 днів.

На рис. 4.2 представлено виконання пункційно-аспіраційної методики лікування холодного абсцесу.



Рис. 4.2 Пункційно-аспіраційна методика лікування холодного абсцесу.

За наявності симптомів нагноєння регіонарних лімфовузлів (почервоніння шкіри, посилення болю, появи флюктуації) переходили до більш активного лікування. При тотальному гнійному розплавленні лімфовузла, що доведено за допомогою УЗД, на першому етапі використовували пункційний метод лікування.

Пункцію здійснювали під контролем УЗ навігації товстою голкою діаметром 1,5 мм під інгалаційним знеболенням (севорановий наркоз). Порожнину гнійника промивали до чистих вод фізіологічним розчином хлориду натрію і водним

розчином бетадину (1:10). Після максимально повної евакуації гнійно-казеозного вмісту і санації гнійної порожнини здійснювали введення одного з протитуберкульозних препаратів у відповідній дозі (ізоніазид 5 мг/кг маси тіла або рифампіцин у дозі 10 мг/кг). Повторні пункції виконували 2-3 рази. Загоєння пункційної рани, зменшення враженого лімфовузла відбувалося протягом 12-20 діб, у середньому – за 15 діб.

У разі незавершеного розплавлення конгломерату лімфатичних вузлів, що було підтверджено на УЗД як рівне співвідношення інфільтрованих ділянок та осередків деструкції тканини вузла, або після трьох неефективних спробах пункційно-аспіраційного методу лікування з замінним введенням антибіотиків у вузол, а також при залишковому діаметрі лімфатичного вузла більше 12 мм визначали показання до операції. Оперативне втручання виконували під загальним комбінованим знеболенням (севорановий інгаляційний наркоз у поєднанні з внутрішньовенним введенням кетаміну). Втручання полягало у розсіченні шкіри над утворенням, пошаровому виділенні та видаленні конгломерату збільшених ненагноєних лімфовузлів та петрифікатів. У разі нагноєння казеозні маси та гнійний вміст вимивали розчинами антисептиків (бетадин, декасан, діоксидин), некротизовані залишки лімфовузлів видаляли шляхом кюретажу ложечкою Фолькмана. Післяопераційну рану дренивали шляхом введення гумового дренажу, встановленого у глибину рани. Перев'язки проводили щоденно, при цьому рану промивали антисептиками, замінювали дренаж, місцево накладали аплікації з розчинами рифампіцину, димексиду, ізоніазидову мазь.

Окрім цього, нами застосовувалася запатентована методика лікування гнійно-некротичних та норицевих форм БЦЖ-лімфаденіту (патент України на корисну модель UA № 114679 U, МПК А61К 31/00, А61К 31/4409 (2006.01), А61N 1/00, А61В 17/22 (2006.01), А61Р 31/06 (2006.01), А61Р 29/00). Даний спосіб використали у 18 хворих з позитивним ефектом. В основу корисної моделі поставлене завдання пришвидшити очищення вражених лімфовузлів від казеозно-некротичних мас та розсмоктування перифокальної інфільтрації. Останнє

досягалося шляхом місцевого електрофорезу за допомогою апарата «Поток-1». Виконувалася маніпуляція наступним чином: присипали марлеві прокладки на відповідних електродах протитуберкульозними препаратами та неспецифічними протизапальними розсмоктуючими засобами, що прискорює загоєння рани, скорочує терміни стаціонарного та загального лікування і, як результат, сприяє покращенню ефективності лікування.

Використання усіх суттєвих ознак способу призводить до пригнічення неспецифічної мікрофлори і швидкому очищенню ран від гнійно-некротичних мас, а призначення місцевого електрофорезу із протитуберкульозними та неспецифічними протизапальними розсмоктуючими засобами на тлі масляного розчину вітаміну Е стимулює місцевий імунітет і сприяє загоєнню рани.

До зменшення розміру враженого лімфовузла на 1/3 (6-7 день для лікування) призначали аплікації на лімфовузол з протитуберкульозними препаратами (ізоніазид + рифампіцин) у дозах на 1 кг маси тіла дитини та НПЗ (німулід, дексалгін, диклофенак натрію) у відповідних дозах на тлі димексиду (1:10). Після розсмоктування перифокального набряку (6 – 7 доба) під внутрішньом'язовим кетаміновим наркозом у дозі, що відповідає масі тіла дитини розсікали шкіру, підшкірну клітковину і за допомогою ложки Фолькмана максимально щадно видаляли лімфовузол, а далі проводили місцевий електрофорез протитуберкульозними препаратами (ізоніазид та рифампіцин) та НПЗ (німулід, дексалгін, диклофенак натрія) на тлі масляного розчину вітаміну Е (10% - 2 мл), що стимулює місцевий імунітет та загоєння ран. Тривалість електрофорезу 20 хвилин. Кількість сеансів після оперативного втручання – 18-20.

Оперативне втручання виконано у 72 (39,56±3,63%) хворих із «місцевими» ускладненнями БЦЖ-щеплень. Поміж них було 24 (33,33±5,59%) дитини першої групи та 48 (66,67±5,59%) дітей другої групи. Так, у 21 (29,17±5,39%) дітей проведена видалення патологічних утворів (лімфовузли, гранулеми), у 8 (11,11±3,73%) – розтин та дренивання ділянок нагноєння, у 43 (59,72±5,82%) – малоінвазивне інтрамуральне пункційно-аспіраційне лікування.

Розподіл прооперованих хворих з «місцевими» БЦЖ-ускладненнями за діагнозами представлено на таблиці 4.2

Табл. 4.2

Розподіл прооперованих хворих з «місцевими» БЦЖ-ускладненнями за діагнозами

	Лімфаденіти		Гранулеми		Холодні абсцеси		Виразка	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m
I група	10	41,67±10,28 %	4	16,67±7,77%	10	41,67±10,28 %	0	0
II група	36	75,00±6,32%	3	6,25±3,53%	8	16,67±5,44%	1	2,08± 2,08%
Всього	46	63,89±5,70%	7	9,72±3,52%	18	25,00±5,14%	1	1,39± 1,39%

Найбільшу частину прооперованих «місцевих» ускладнень у II групі – 36 (75,00±6,32%) дітей склали регіонарні лімфаденіти. Частота таких ускладнень у хворих II групи була у 1,8 рази більшою, ніж у I групі – 10 (41,67±10,28%) дітей ($t=2,762$, $p<0,01$). Холодні абсцеси у досліджених II групи прооперовано у 8 (16,67±5,44%) дітей, а у I групі – у 10 (41,67±10,28%) дітей, що у 2,5 рази частіше ($t=2,149$, $p<0,05$). Гранулеми оперували у 3 (6,25±3,53%) дітей II групи та у 4 (16,67±7,77%) дітей I групи, що у 2,7 рази частіше, але ця різниця недостовірна ($t=1,221$, $p>0,05$).

Розподіл груп дітей з «місцевими» ускладненнями БЦЖ-щеплень за типами виконаних їм операцій представлено на табл. 4.3.

Розподіл прооперованих хворих з «місцевими» БЦЖ-ускладненнями за типами операцій

	Пункційно-аспіраційне лікування		Розтин та дренивання		Видалення утвору	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m
I група	13	54,17±10,39%	4	16,67±7,77%	7	29,17±9,48%
II група	30	62,50±7,06%	4	8,33±4,03%	14	29,17±6,63%
Всього	43	59,72±5,82%	8	11,11±3,73%	21	29,17±5,39%

У першій групі пролікованих проводили видалення патологічних утворів (лімфовузли, гранулеми) – у 7 (29,17±9,48%) дітей, а малоінвазивне пункційно-аспіраційне лікування – у 13 (54,17±10,39%) дітей, що у 1,9 рази частіше, але ця різниця не є статистично достовірною ($t=1,777$, $p>0,05$). Розтин та дренивання гнійного осередку проведено у 4 (16,67±7,77%) дітей, що у 3,3 рази менш часто ніж пункційно-аспіраційне лікування у цій групі ($t=2,890$, $p<0,05$).

У другій групі також переважно проводилося пункційно-аспіраційне лікування – у 30 (62,50±7,06%) дітей. Видалення патологічного утвору – гранулеми або лімфаденектомія проводилося 14 (29,17±6,63%) дітям, що у 2,1 разу менш часто ($t=3,442$, $p<0,01$). Розтин та дренивання гнійника проведено 4 (8,33±4,03%) дітям, що у 7,5 разу менш часто ніж пункційно-аспіраційне лікування ($t=6,664$, $p<0,001$) та у 3,5 раза менш часто ніж видалення утворів ($t=2,686$, $p<0,05$) у цій групі.

Операції по видаленню патологічних утворів (гранулем та лімфатичних вузлів) у першій групі проведені у 7 (29,17±9,48%) дітей, у II групі – у 14 (29,17±6,63%) дітей, що виявилось однаково часто. Розтин гнійника у I групі мав місце у 4 (16,67±7,77%) хворих, у II групі – теж у 4 (8,33±4,03%) дітей, що у 2 рази менш часто, але ця різниця не є статистично достовірною ($t=0,953$, $p>0,05$). Інтрамуральне пункційно-аспіраційне лікування проводилося 13 (54,17±10,39%) хворих I групи та 30 (62,50±7,06%) дітей II групи, що достовірно не відрізнялося ($t=0,663$, $p>0,05$).

Частота оперативних втручань у дітей з «місцевими» ускладненнями БЦЖ-вакцинації у I групі представлена на табл. 4.4.

Табл. 4.4

Розподіл прооперованих дітей I групи з «місцевими» БЦЖ-ускладненнями

	Пункційно-аспіраційне лікування		Розтин та дренажування		Видалення утвору	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m
Лімфаденіти	5	50,00±16,67%	2	20,00±13,33%	3	30,00±15,28%
Гранулеми	0	0	0	0	4	100%
Холодні абсцеси	8	80,00±13,33%	2	20,00±13,33%	0	0

У I групі переважно застосовували малоінвазивну пункційно-аспіраційну методику лікування: у 5 (50,00±16,67%) дітей з лімфаденітами та 8 (80,00±13,33%) дітей з холодними абсцесами, що у 1,6 раз частіше, але ця різниця не є статистично достовірною ($t=1,406$, $p>0,05$). Пункційне лікування холодних

абсцесів у 8 ($80,00 \pm 13,33\%$) дітей застосовано у 4 рази частіше, ніж їх розтин та дренування у 2 ($20,00 \pm 13,33\%$) дітей цієї групи ($t=3,183$, $p<0,05$). Розтин та дренування патологічних утворів у першій групі виконано з однаковою частотою 2 хворим з лімфаденітами та 2 хворим з холодними абсцесами ($20,00 \pm 13,33\%$). Операції по видаленню патологічних утворів проведені 3 ($30,00 \pm 15,28\%$) хворим з лімфаденітами та усім 4 дітям цієї групи з гранулемами, що у 3,3 рази частіше ($t=4,581$, $p<0,01$).

Частота оперативних втручань у дітей з «місцевими» ускладненнями БЦЖ-вакцинації у II групі представлена на табл. 4.5.

Табл. 4.5

Розподіл прооперованих дітей II групи з «місцевими» БЦЖ-ускладненнями

	Пункційно-аспіраційне лікування		Розтин та дренування		Видалення утвору	
	n	% \pm m	n	% \pm m	n	% \pm m
Лімфаденіти	22	61,11 \pm 8,24%	4	11,11 \pm 5,31%	10	27,78 \pm 7,57%
Гранулеми	0	0	0	0	3	100%
Холодні абсцеси	8	100%	0	0	0	0
Виразка	0	0	0	0	1	100%

У II групі найбільшій кількості дітей – 22 ($61,11 \pm 8,24\%$) дітям з лімфаденітами, проведено пункційно-аспіраційне лікування. Видалення лімфатичних вузлів виконано 10 ($27,78 \pm 7,57\%$) дітям, що у 2,2 рази менш часто,

ніж пункційне лікування ($t=2,979$, $p<0,01$). Розтин та дренування лімфатичного вузла виконано 4 ($11,11\pm 5,31\%$) дітям другої групи, що у 5,5 раз менш часто, ніж пункційно-аспіраційне лікування лімфаденітів цієї групи ($t=5,101$, $p<0,001$). Усі 8 дітей другої групи з холодними абсцесами проліковані методом пункції з аспірацією вмісту та введенням специфічних препаратів. Гранулеми у всіх 3 випадках їх реєстрації у II групі видалені з обов'язковим висіченням капсули та подальшим направленням матеріалу на гістологічне дослідження. Виразка, що була виявлена у однієї дитини також хірургічно видалена.

На рис 4.3 зображено клінічний випадок: дитина В, 2010 р.н., 7 міс, місце мешкання: Білопільський район, село, відомості про вакцину БЦЖ: серія 110016 В, придатна до 09.2012, виробництво Данія, 18.10.2010 року проведена вакцинація БЦЖ у пологовому будинку Білопілья.

Супутні захворювання: ГРЗ, гострий бронхіт, ринофарингіт, трахеобронхіт

У 4 місяці педіатр помітив інфільтрат $1,7\times 1,5$ см у лівій пахвовій ділянці. Післявакцинальний рубчик загоївся без ускладнень. Діагноз ускладнений перебіг післявакцинального періоду БЦЖ у вигляді лівобічного пахвового лімфаденіту. Консультований фтизіатром, діагноз: ускладнений перебіг післявакцинального періоду БЦЖ у вигляді пахвового БЦЖ-лімфаденіту зліва. Призначено лікування: 3 місяці ізоніазід у вікових дозах – результат негативний. У динаміці лімфатичний вузол збільшився у розмірах, турбує дитину. Проведена пункційна біопсія лімфатичного вузла, виявлені кислотостійкі бактерії. Враховуючи негативний ефект консервативного лікування прийнято рішення оперативно видалити лімфатичний вузол. Під загальним знеболенням – видалення лімфатичного вузла з гістологічним дослідженням отриманого матеріалу. Діагноз: лівобічний БЦЖ-лімфаденіт, стадія інфільтрації. Післяопераційна терапія: рифампіцин, ізоніазид. Результат лікування гарний.

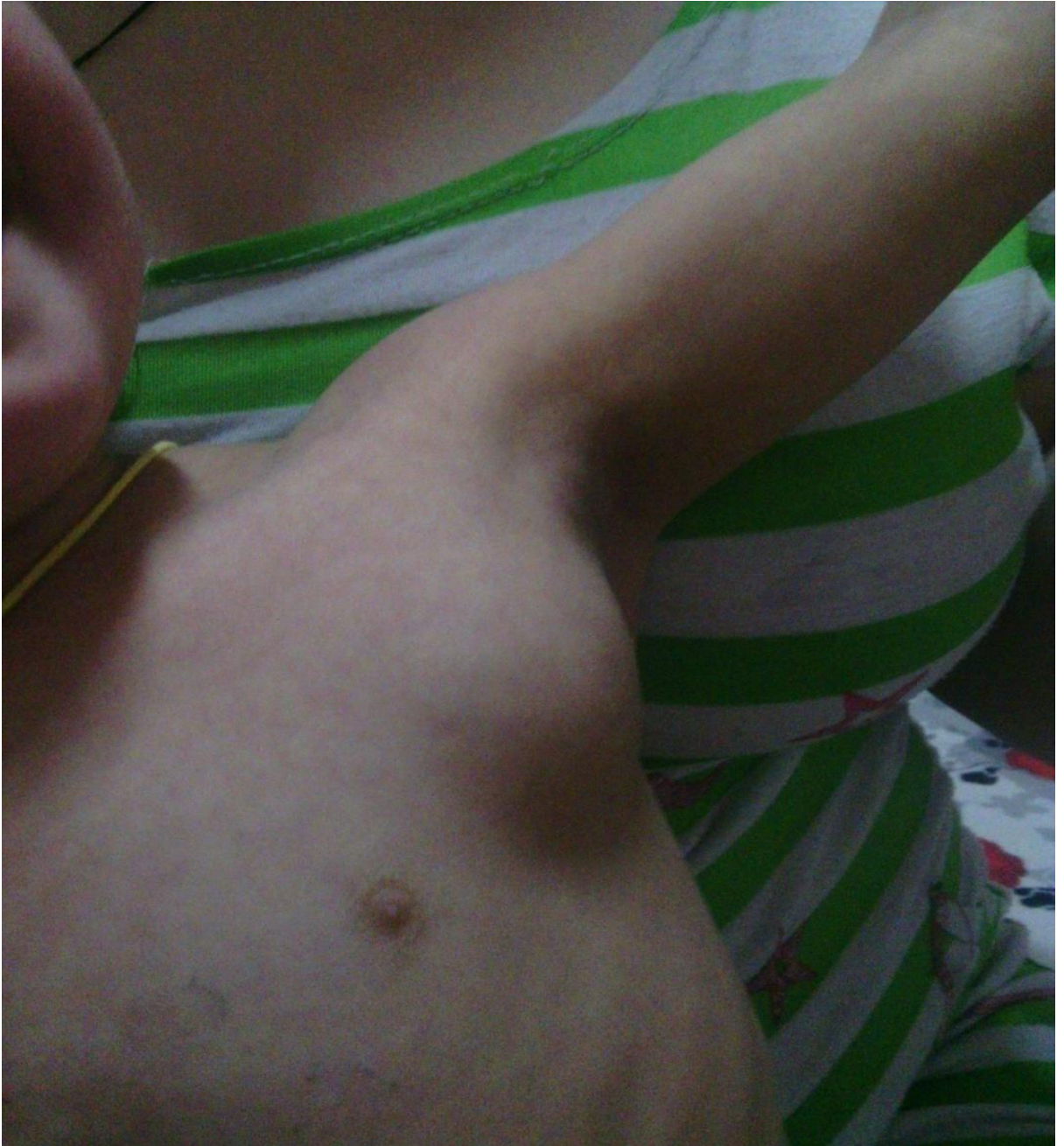


Рис 4.3 Дитина В, 7 міс, № IX 1638, діагноз: ускладнений перебіг післявакцинального періоду БЦЖ у вигляді лівобічного пахвового лімфаденіту.

Загалом оперативне втручання виконано у 72 ($39,56 \pm 3,63\%$) хворих із «місцевими» ускладненнями БЦЖ-щеплень. Поміж них було 24 ($33,33 \pm 5,59\%$) дитини першої групи та 48 ($66,67 \pm 5,59\%$) дітей другої групи. За нашими даними найбільшу частину прооперованих «місцевих» ускладнень у II групі – 36 ($75,00 \pm 6,32\%$) дітей склали регіонарні лімфаденіти. Частота таких ускладнень у хворих II групи була у 1,8 рази більшою, ніж у I групі – 10 ($41,67 \pm 10,28\%$) дітей

($t=2,762$, $p<0,01$). Холодні абсцеси у досліджених II групи прооперовано у 8 ($16,67\pm 5,44\%$) дітей, а у I групі – у 10 ($41,67\pm 10,28\%$) дітей, що у 2,5 рази частіше ($t=2,149$, $p<0,05$).

Серед операцій перевагу віддавали малоінвазивним пункційно-аспіраційним методикам. Так, у 21 ($29,17\pm 5,39\%$) дитини проведено видалення патологічних утворів (лімфовузли, гранулеми), у 8 ($11,11\pm 3,73\%$) – розтин та дренивання ділянок нагноєння, а у 43 ($59,72\pm 5,82\%$) – малоінвазивне інтрамуральне пункційно-аспіраційне лікування. У I групі застосовували пункційно-аспіраційну методику лікування у 5 ($50,00\pm 16,67\%$) дітей з лімфаденітами та 8 ($80,00\pm 13,33\%$) дітей з холодними абсцесами. Пункційне лікування холодних абсцесів у 8 ($80,00\pm 13,33\%$) дітей застосовано у 4 рази частіше, ніж їх розтин та дренивання у 2 ($20,00\pm 13,33\%$) дітей цієї групи ($t=3,183$, $p<0,05$).

Показами до оперативного видалення лімфатичних вузлів виступали наступні фактори: незавершене розплавлення конгломерату лімфатичних вузлів, що було підтверджено на УЗД як рівне співвідношення інфільтрованих ділянок та осередків деструкції тканини вузла, три неефективні спроби пункційно-аспіраційного методу лікування з замінним введенням антибіотиків у вузол, а також залишковий діаметр лімфатичного вузла більше 12 мм, що негативно впливав на васкуляризацію та іннервацію оточуючих тканин. З 10 дітей, у яких було встановлено діагноз БЦЖ-гранулеми – 7 ($70,00\pm 15,28\%$) було прооперовано шляхом видалення гранулем з огляду на те, що гранулеми мають щільну капсулу, яка майже непроникна для специфічних препаратів.

4.2 Лікування дітей з БЦЖ-оститами

За звітний період російською вакциною (BCG-1 – I група) було щеплено 126853 дітей, датською (SSI – II група) – 58920 дітей. У I групі БЦЖ-остити виникли у 31 ($0,024\pm 0,004\%$) дитини, у II групі це ускладнення розвинулося у 5 ($0,008\pm 0,004\%$) дітей, що достовірно нижче ніж у I групі у 3 рази ($t=2,828$, $p<0,01$).

Загалом нами проліковано 36 дітей з кістково-суглобовими ускладненнями БЦЖ-вакцинації. Виключно консервативними методами лікували 7 ($0,004 \pm 0,001\%$) дітей. Поміж них було 6 ($0,005 \pm 0,002\%$) дітей першої групи і 1 ($0,002 \pm 0,002\%$) дитина – другої групи. Також консервативна терапія специфічними протитуберкульозними препаратами у відповідності з протоколами МОЗ України призначалася у предопераційний та післяопераційний період.

Більшості хворим на БЦЖ-остит (29 дітей – $80,56 \pm 6,69\%$) було проведено оперативне лікування. Показами до оперативного лікування слугували такі об'єктивні дані: м'якотканинні ускладнення оститів у вигляді флегмон та артритів; деструктивні зміни кісток на рентгенограмах, а саме діаметр порожнин розплавлення кістки більше 5 мм з наявністю секвестрів; відсутність позитивної клінічної та рентгенологічної динаміки впродовж 4 тижнів консервативної терапії.

Слід зауважити, що необхідність оперативних втручань з приводу БЦЖ оститів була достовірно вищою у I групі ($0,02 \pm 0,004\%$), у порівнянні з II групою ($0,007 \pm 0,003\%$) ($t=2,298$, $p<0,05$). Здебільшого це пов'язано із більшою кількістю дисемінованих ускладнень БЦЖ вакцинації у даній групі. Дітям I групи у лікуванні БЦЖ-оститів оперативне втручання застосоване у 25 ($0,02 \pm 0,004\%$) досліджених, що у 4 рази більше, ніж відсоток пролікованих консервативно 6 ($0,005 \pm 0,002\%$) дітей цієї групи ($t=3,354$, $p<0,01$). Поміж дітей II групи, що були вакциновані датською вакциною, оперативне втручання виконане 4 ($0,007 \pm 0,003\%$) щепленим, що у 3,5 рази частіше, ніж консервативне лікування у 1 ($0,002 \pm 0,002\%$) дитини, але ця різниця недостовірна ($t=1,387$, $p>0,05$).

Вибір операції визначався особливостями перебігу оститів. Дітям виконувалися наступні хірургічні втручання: розтин та дренивання флегмони м'яких тканин, остеотомія з некрсеквестректомією осередків деструкції кістки, остеотомія з некрсеквестректомією доповнені пластикою дефектів кісток, пункційно-аспіраційне лікування артритів.

Розподіл прооперованих хворих з дисемінованими ускладненнями БЦЖ-вакцинації за типами операцій представлено на таблиці 4.3.

Розподіл прооперованих хворих з БЦЖ-оститами за типами операцій

	Пункційно-аспіраційне лікування		Розтин та дренивання флегмони		Остеотомія з некрсеквестректомією		Остеотомія, некрсеквестректомія з пластикою	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m
I група	4	0,003±0,002%	7	0,006±0,002%	6	0,005±0,002%	12	0,009±0,003%
II група	0	0	0	0	0	0	4	0,007±0,003%
Всього	4	0,002±0,001%	7	0,004±0,001%	6	0,003±0,001%	16	0,009±0,002%

Найбільше було проведено остеотомій з некрсеквестректомією доповнених пластикою дефектів кісток – 16 (0,009±0,002%) дітям. Остеотомія з некрсеквестректомією осередків деструкції кістки без пластики проведена 6 (0,003±0,001%) хворим, що у 3 рази менше, ніж операцій з пластикою ($t=2,683$, $p<0,05$). Розтин та дренивання флегмони проведено 7 (0,004±0,001%) хворим, що у 2,5 рази менш часто, ніж остеотомія з пластикою ($t=2,236$, $p<0,05$). Пункційно-аспіраційне лікування артритів застосовано у 4 (0,002±0,001%) дітей, що у 4,5 рази менш часто, ніж остеотомія з пластикою ($t=3,131$, $p<0,01$). Розтин та дренивання флегмони м'яких тканин, остеотомія з некрсеквестректомією без пластики, пункційно-аспіраційне лікування артритів використані виключно при лікуванні дітей I групи. При оперативному лікуванні дітей II групи з БЦЖ-оститами остеотомія в усіх випадках доповнена пластикою порожнини деструкції.

Розтин флегмони виконувався при виникненні м'якотканинних проявів чи ускладнень власне оститів. Під загальним комбінованим знеболенням (севоран+кетамін) у ділянці найбільшого набряку, гіперемії та флюктуації робилися розрізи шкіри з розшаруванням підшкірної клітковини, подальшим

розведенням м'яких тканин та розтином гнійної порожнини і затьоків. З метою мікроскопічного вивчення наявності МБТ відразу після розтину робили мазок і відправляли матеріал у бактеріологічну лабораторію для дослідження. З метою морфологічного дослідження забирали гострим шляхом тканини по внутрішній поверхні розтину. Забір матеріалу проводили у 3-4 місцях. Підшкірна клітковина промивалася розчинами антисептиків після забору матеріалу. Для промивання застосовували декасан, діоксидин, бетадин. У гнійну порожнину вводили гумовий дренаж.

Пункцію та аспірацію вмісту призначали за наявності суглобових проявів БЦЖ-оститів. Артротомію не виконували з огляду на травматичність та високу вірогідність розвитку небажаних ускладнень процедури. Пункції та аспірації суглобів виконувались лише у першій групі у трьох дітей зі вторинними гонітами та однієї дитини при кокситі. У останньої дитини з огляду на прогресування запального процесу підтвердженого на УЗД у вигляді деструкції хряща, неефективність консервативної терапії з триразовим застосуванням пункції суглобу, було виконано дренивання кульшового суглобу за Сельдінгером. Порожнина суглобу промивалася розчинами декасану, діоксидину з замінним введенням специфічних протитуберкульозних препаратів (ізоніазид 5 мг/кг маси тіла або рифампіцин у дозі 10 мг/кг).

Остеотомія з некрсеквестрэктомією виконувалася також під загальним знеболенням у вікових дозах сеvorану та кетаміну. Доступ встановлювали згідно з даними КТ чи рентгенографії. При доступі до проксимального метафізу великогомілкової кістки перевагу надавали боковим розрізам з огляду на краще їх загоєння. Кістка розтиналася повздовжнім розрізом періосту, після чого проводився кюретаж порожнини деструкції ложечкою Фолькмана з видаленням усіх некротичних тканин і секвестрів. При цьому особливо дбайливо ставились до метаепіфізарної зони намагаючись її не травмувати, через можливість порушення росту кістки у віддалений післяопераційний період. Відразу після остеотомії робили мазок для визначення МБТ та забирали матеріал для морфологічного вивчення. Дефекти кісток діаметром до 5 мм виповнювалися власними

тканинами, тому пластика у цих випадках не проводилася. Наведене оперативне втручання виконано 6 ($0,003 \pm 0,001\%$) дослідженим виключно першої групи.

У 16 ($44,44 \pm 8,40\%$) прооперованих хворих з БЦЖ-оститами некрсеквестрентомію доповнювали одноетапною пластикою кісткових дефектів. Показами для проведення названої операції вважали наступне: діаметр ділянки деструкції більше 5 мм, що не мав тенденції до зменшення, а також обов'язковою була відсутність гнійних м'якотканинних ускладнень. Таке втручання виконано у 12 ($0,009 \pm 0,003\%$) дітей I групи та у 4 ($0,007 \pm 0,003\%$) дітей II групи.

Дефекти кісток, що утворювалися після некрсеквестрентомії і кюретажу заповнювали пластичним матеріалом біологічним гідроксиапатитом з додаванням максимальної разової дози протитуберкульозних антибактеріальних препаратів (рифампіцин).

Біологічний гідроксиапатит – комбінований матеріал, що отримують шляхом поєднання склофазу з біологічним апатитом тваринного походження. Даний матеріал наділений остеокондуктивними та біодеградаційними властивостями і є абсолютно біосумісним.

Нами було обрано для операцій саме цей матеріал з огляду на той факт, що він добре переноситься, гіпоалергенний, забезпечує повне і швидке відновлення структури кістки після пластики.

Операційне лікування дітей з БЦЖ-оститами супроводжувалося проведенням специфічної хіміотерапії, що тривала 10-12 міс від встановлення діагнозу. У перші 2-3 міс дітям призначалася схема лікування трьома препаратами (рифампіцин, ізоніазид та етамбутол). Наступні 5-7 міс діти отримували терапію двома препаратами з урахуванням отриманих результатів чутливості, частіш за все – рифампіцин та ізоніазид.

У післяопераційному періоді всім дітям з БЦЖ-оститами проводилась іммобілізація кінцівок гіпсовими лонгетами упродовж 1-2 міс з метою запобігання патологічних переломів.

Таким чином, виключно консервативними методами лікували 7 ($0,004 \pm 0,001\%$) дітей з БЦЖ-оститами специфічними протитуберкульозними

препаратами у відповідності з протоколами МОЗ України. Поміж них було 6 (0,005±0,002%) дітей першої групи і 1 (0,002±0,002%) дитина – другої групи.

Більшості хворим на БЦЖ-остит (29 дітей – 80,56±6,69%) було проведено оперативне лікування. Показами до оперативного лікування вважалися: м'якотканинні ускладнення оститів у вигляді флегмон та артритів; деструктивні зміни кісток на рентгенограмах діаметром більше 5 мм з наявністю секвестрів; відсутність позитивної клінічної та рентгенологічної динаміки впродовж 4 тижнів консервативної терапії. В той же час загальна частота оперативних втручань у I групі склала (0,02±0,004%) і була майже у 3 рази вищою ніж у II групі (0,007±0,003%) – $t=2,298$, $p<0,05$. Дітям I групи у лікуванні БЦЖ-оститів оперативне втручання застосоване у 25 (0,02±0,004%) досліджених, що у 4 рази більше, ніж відсоток пролікованих консервативно 6 (0,005±0,002%) дітей цієї групи ($t=3,354$, $p<0,01$).

При виборі типу операції враховували особливості перебігу БЦЖ-оститів. Перевага віддавалась остеотоміям з некрсеквестректомією та пластикою дефектів кісток – 16 (0,009±0,002%) дітям. Остеотомія з некрсеквестректомією осередків деструкції кістки без пластики виконана 6 (0,003±0,001%) хворим, що у 3 рази менше, ніж операцій з пластикою ($t=2,683$, $p<0,05$). Розтин та дренивання флегмони проведено 7 (0,004±0,001%) хворим, що у 2,5 рази менш часто, ніж остеотомія з пластикою ($t=2,236$, $p<0,05$). Пункційно-аспіраційне лікування артритів застосовано у 4 (0,002±0,001%) дітей, що у 4,5 рази менш часто, ніж остеотомія з пластикою ($t=3,131$, $p<0,01$). Розтин та дренивання флегмони м'яких тканин, остеотомія з некрсеквестректомією без пластики, пункційно-аспіраційне лікування артритів використані виключно при лікуванні дітей I групи. При оперативному лікуванні дітей II групи з БЦЖ-оститами остеотомія в усіх випадках доповнена пластикою порожнини деструкції. Для пластики кісток використовували біологічний гідроксіапатит з додаванням протитуберкульозних препаратів. Обов'язковим є проведення іммобілізації враженої кінцівки у післяопераційному періоді.

РОЗДІЛ 5

ВІДДАЛЕНІ РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ДІТЕЙ З БЦЖ-УСКЛАДНЕННЯМИ

За Наказом МОЗ України від 21.12.2012 №1091 діти з післявакцинальними БЦЖ-ускладненнями відносяться до 5.4 групи диспансерного нагляду. Вони спостерігаються і оглядаються фтизіатрами не менше 1 разу на 3 місяці протягом одного року при «місцевих» ускладненнях і 3 роки – при БЦЖ-оститах.

З метою оцінки віддалених результатів лікування дітей з БЦЖ-ускладненнями нами проведено анкетування пролікованих хворих протягом 3 років після його завершення. Анкети було розроблено на кафедрі загальної хірургії, радіаційної медицини та фтизіатрії СумДУ сумісно із фахівцями фтизіопедіатрами. Анкети було розіслано батькам реконвалесцентів та дільничним лікарям-педіатрам. У анкеті оцінювалися показники, які визначають групу здоров'я на час опитування.

Усім реконвалесцентам із ускладненнями БЦЖ-щеплень були розіслані 218 анкет-опитувальників. Від 122 (55,96±3,37%) хворих, пролікованих консервативно у зворотному напрямку отримали 83 (68,03±4,24%) анкети-відповіді, від 96 (44,04±3,37%) прооперованих прийшло 73 (76,04±4,38%) відповіді. Від батьків 82 дитини, щепленої у I групі отримали відповіді від 68 (83,95±4,10%) щеплених. Від 136 хворих, щеплених у II групі отримали відповіді у зворотному направленні від 108 (78,83±3,50%) щеплених.

Віддалені результати лікування хворих з БЦЖ-ускладненнями оцінювалися по групам: перша – діти, що були щеплені російською вакциною, друга – діти, що щеплені датською вакциною.

Стан здоров'я дітей, від батьків яких не отримали відповіді, вивчали за амбулаторними картами диспансерного спостереження. Відповідно до зібраних даних оцінювалася група здоров'я дітей з першої по четверту.

Розподіл дітей з місцевими ускладненнями по групам здоров'я представлено на табл.5.1.

Розподіл дітей з місцевими ускладненнями по групам здоров'я

Тривалість лікування	1-й рік				2-й рік				3-й рік			
	I	II	III	IV	I	II	III	IV	I	II	III	IV
I група (BCG-1)	34 41,46±5,47 %	9 10,98±3,47 %	0	0	38 46,34±5,54 %	5 6,10±2,66 %	0	0	43	0	0	0
II група (SSI)	81 59,56±4,22 %	21 15,44±3,11 %	0	0	96 70,59±3,92 %	6 4,41±1,77 %	0	0	102	0	0	0

У 1-й рік спостереження поміж 82 реконвалесцентів I групи (щеплених BCG-1 вакциною), у першу «групу здоров'я» було віднесено 34 (41,46±5,47%) дитини, у яких були місцеві ускладнення, а поміж 136 дітей II групи (щеплених SSI-вакциною), у яких були місцеві ускладнення, у цю «групу здоров'я» віднесено 81 (59,56±4,22%) реконвалесцент, що у 1,4 рази більше ($t=2,620$, $p<0,05$). До другої «групи здоров'я» на 1-й рік було віднесено 9 (10,98±3,47%) реконвалесцентів з місцевими ускладненнями, що було наслідком щеплення російською вакциною. Після щеплення датською вакциною до другої «групи здоров'я» віднесено 21 (15,44±3,11%) реконвалесцент ($t=0,957$, $p>0,05$). До третьої та четвертої «груп здоров'я» жодна дитина з місцевими ускладненнями як у першій групі досліджених, так і у другій віднесена не була.

На 2-й рік спостереження після встановлення діагнозу «місцевих» БЦЖ-ускладнень у першій «групі здоров'я» перебувало 38 (46,34±5,54%) реконвалесцентів першої групи досліджених (BCG-1), а з другої групи (SSI) – 96 (70,59±3,92%) реконвалесцентів, що у 1,5 рази більше ($t=3,573$, $p<0,001$). Поміж дітей з «місцевими» ускладненнями на 2-й рік спостереження внаслідок щеплення

російською вакциною до другої «групи здоров'я» віднесено 5 ($6,10 \pm 2,66\%$) реконвалесцентів, а після данської вакцини – 6 ($4,41 \pm 1,77\%$) реконвалесцентів, що у 1,4 рази менше, але ця різниця недостовірна ($t=0,529$, $p>0,05$).

На 3-й рік спостереження усі реконвалесценти обох груп досліджених були віднесені до першої «групи здоров'я».

Розподіл дітей з післявакцинальними БЦЖ-оститами по групах здоров'я представлено на таблиці 5.2.

Таблиця 5.2

Розподіл дітей з БЦЖ-оститами по групах здоров'я

Тривалість лікування	Групи здоров'я	I група (BCG-1)	II група (SSI)
1-й рік	I	5 $6,10 \pm 2,66\%$	2 $1,47 \pm 1,04\%$
	II	15 $18,29 \pm 4,30\%$	2 $1,47 \pm 1,04\%$
	III	4 $4,88 \pm 2,39\%$	1 $0,74 \pm 0,74\%$
	IV	2 $2,44 \pm 1,71\%$	0
2-й рік	I	15 $18,29 \pm 4,30\%$	4 $2,94 \pm 1,45\%$
	II	8 $9,76 \pm 3,30\%$	1 $0,74 \pm 0,74\%$
	III	3 $3,66 \pm 2,09\%$	0
	IV	0	0
3-й рік	I	26 $31,71 \pm 5,17\%$	5 $3,68 \pm 1,62\%$
	II	0	0
	III	0	0
	IV	0	0

Поміж 82 дітей I групи, щеплених BCG-1 вакциною у першу «групу здоров'я» віднесено 5 ($6,10 \pm 2,66\%$) дітей, які перенесли дисеміновані ускладнення (остити), а поміж 136 досліджених II групи (SSI-вакцина) у дану «групу здоров'я» віднесено 2 ($1,47 \pm 1,04\%$) реконвалесцентів, що у 4,2 рази менше

($p > 0,05$). Поміж дітей з оститами внаслідок щеплення BCG-1 вакциною у другій «групі здоров'я» перебували – 15 ($18,29 \pm 4,30\%$) реконвалесцентів, а після щеплення SSI-вакциною – 2 ($1,47 \pm 1,04\%$) реконвалесценти, що у 12 раз менше ($t=3,802$, $p < 0,01$). За цією групою знову бачимо менш виражений негативний вплив данської вакцини у порівнянні з російською вакциною, оскільки ця «група здоров'я» є менш сприятливою за своїми характеристиками.

Останнє є свідченням менш негативного впливу вакцини SSI на подальший стан здоров'я щеплених, оскільки дана «група здоров'я» є найбільш гармонійною. Можливо це можна пояснити не лише змінами у вражених кістках, а загальною дією на весь організм щеплених штаму BCG-1.

Разом з тим поміж реконвалесцентів з БЦЖ-оститами після вакцинації BCG-1 вакциною на 1-й рік спостереження у третю «групу здоров'я» було віднесено 3 ($3,66 \pm 2,09\%$) дитини, а внаслідок щеплення SSI-вакциною – 1 ($0,74 \pm 0,23\%$) реконвалесцент, що у 4,9 раз менше ($p > 0,05$).

У четверту «групу здоров'я» віднесено 2 ($2,44 \pm 1,71\%$) реконвалесцентів першої групи з дисемінованими ускладненнями внаслідок вакцинації російською вакциною. Реконвалесцентів вакцинованих данською вакциною у четвертій «групі здоров'я» у цей рік спостереження не було, що на нашу думку можна віднести на рахунок меншої агресивності цієї вакцини (SSI).

На 2-й рік спостереження внаслідок щеплення російською вакциною (BCG-1) із встановленим діагнозом БЦЖ-остит до I групи здоров'я віднесено 15 ($18,29 \pm 4,30\%$) реконвалесцентів, а внаслідок щеплення данською вакциною – 4 ($2,94 \pm 1,45\%$) реконвалесцентів, що у 6,2 рази менше ($t=3,383$, $p < 0,01$).

У цей рік спостереження внаслідок щеплення російською вакциною зі встановленим діагнозом БЦЖ-остит до другої «групи здоров'я» віднесено 8 ($9,76 \pm 3,30\%$) реконвалесцентів, а внаслідок щеплення данською вакциною – 1 ($0,74 \pm 0,74\%$) реконвалесцент, що у 13 раз менше ($t=2,667$, $p < 0,05$), що на нашу думку свідчить за меншу загальну агресивність цього штаму вакцини.

На 2-й рік спостереження внаслідок щеплення російською вакциною до третьої «групи здоров'я» віднесено 3 ($3,66 \pm 2,09\%$) реконвалесценти, а внаслідок

щеплення датською вакциною у цій «групі здоров'я» реконвалесцентів не було. Нам здається, що перелічене свідчить за більш виражений загальний негативний вплив вакцини BCG-1.

Також проведений аналіз віддалених результатів лікування дітей з ускладненим перебігом післявакцинального періоду за тривалістю основної терапії, тривалістю знаходження дітей на диспансерному обліку та за результатами проб Манту. Отримані дані демонструє таблиця 5.3.

Таблиця 5.3

Прогностична значимість розподілу пацієнтів за групами здоров'я з результатами проб Манту

Групи хворих		І група (BCG-1)		ІІ група (SSI)	
		Місцеві	Остити	Місцеві	Остити
Тривалість основної терапії	3 місяці	43 52,44±5,55%	26 31,71±5,17%	102 75,00±3,73%	5 3,68±1,62%
	6 місяців	20 24,39±4,77%	26 31,71±5,17%	23 16,91±3,23%	5 3,68±1,62%
	9 місяців	11 13,41±3,79%	20 24,39±4,77%	6 4,41±1,77%	4 2,94±1,45%
	12 місяців	4 4,88±2,39%	6 7,32±2,89%	0	1 0,74±0,23%
Тривалість «Д» обліку	1 рік	43 52,44±5,55%	26 31,71±5,17%	102 75,00±3,73%	5 3,68±1,62%
	2 роки	4 4,88±2,39%	26 31,71±5,17%	6 4,41±1,77%	5 3,68±1,62%
	3 роки	0	26 31,71±5,17%	0	5 3,68±1,62%
Проба Манту	5-9 мм	26 31,71±5,17%	6 7,32±2,89%	71 52,21±4,30%	1 0,74±0,23%
	10-16 мм	13 15,85±4,06%	8 9,76±3,30%	27 19,85±3,43%	2 1,47±1,04%
	≥17 мм	4 4,88±2,39%	11 13,41±3,79%	4 2,94±1,45%	2 1,47±1,04%

Встановлено, що у I і II групах на активному обліку протягом 1-го року перебували усі діти з «місцевими» ускладненнями. На 2-й рік поміж реконвалесцентів на диспансерному обліку із першої групи досліджених було 4 ($4,88 \pm 2,39\%$) дітей, із другої групи – 6 ($4,41 \pm 1,77\%$). Реконвалесценти з БЦЖ-оститами, незалежно від групи досліджених, перебували на диспансерному обліку протягом 3 років.

Протягом 6 міс після виписки із клініки між досліджених першої групи (BCG-1) з «місцевими» ускладненнями продовжували лікування 20 ($24,39 \pm 4,77\%$) дітей, а поміж досліджених другої групи (SSI) – 23 ($16,91 \pm 3,23\%$) дитини ($t=1,299$, $p>0,05$). Протягом 9 міс продовжували лікування 11 ($13,41 \pm 3,79\%$) дітей із першої групи щеплених і 6 ($4,41 \pm 1,77\%$) – із другої групи вакцинованих, що менше у 3,0 рази ($t=2,152$, $p<0,05$). Протягом 12 міс з «місцевими» ускладненнями продовжували терапію 4 ($4,88 \pm 2,39\%$) дітей із першої групи, а між другої групи – на лікуванні не було нікого, оскільки таке завершилося на попередньому етапі (9 міс).

Усі 100% дітей з БЦЖ-оститами перебували на основній терапії протягом 6 міс. Протягом 9 міс лікувалися 20 ($24,39 \pm 4,77\%$) дітей із I групи досліджених з БЦЖ-оститами (BCG-1) та 4 ($2,94 \pm 1,45\%$) дитини із II групи досліджених (SSI), що менш часто у 8,3 рази ($t=4,303$, $p<0,001$). Протягом 12 міс отримували терапію 6 ($7,32 \pm 2,89\%$) дітей із першої групи досліджених і 1 ($0,74 \pm 0,74\%$) дитина із другої групи досліджених ($t=2,206$, $p>0,05$).

«Місцеві» ускладнення БЦЖ-щеплень внаслідок застосування російської та датської вакцин проліковано успішно без небажаних наслідків, у т.ч. без формування в'ялогранулюючих ран, норниць, келоїдних чи гіпертрофічних рубців. Сформовані післявакцинальні та післяопераційні рубці були м'які, безболісні, без деформації прилеглих тканин, мали світле забарвлення.

Окрім перерахованого оцінювали результати проб Манту. У I групі з «місцевими» ускладненнями БЦЖ-вакцинації проба Манту на рівні 5-9 мм була у 26 ($31,71 \pm 5,17\%$) дітей, у II групі – у 71 ($52,21 \pm 4,30\%$) дитини ($t=3,049$, $p<0,01$). Проба Манту у межах 10-16 мм у I групі з «місцевими» ускладненнями БЦЖ-

вакцинації була у 13 ($15,85 \pm 4,06\%$) дітей, у II групі – у 27 ($19,85 \pm 3,43\%$) дитини ($t=0,753$, $p > 0,05$). Результати проби Манту, що дорівнювали або були більші за 17 мм у I групі з «місцевими» БЦЖ-ускладненнями виявлено у 4 ($4,88 \pm 2,39\%$) дітей, у II групі – у 4 ($2,94 \pm 1,45\%$) дітей, що у 2,5 рази менше ($t=0,694$, $p > 0,05$). Результати проби Манту на рівні 5-9 мм після оститів викликаних російською вакциною виявлені у 6 ($7,32 \pm 2,89\%$) дітей, після датської вакцини – у 1 ($0,74 \pm 0,23\%$) дитини ($t=2,27$, $p > 0,05$). Проба Манту на рівні 10-16 мм після оститів викликаних російською вакциною спостерігалася у 8 ($9,76 \pm 3,30\%$) дітей, після датської вакцини – у 2 ($1,47 \pm 1,04\%$) дітей, що у 6,6 рази менше ($t=2,396$, $p < 0,05$). Результати проби Манту ≥ 17 мм у I групі з БЦЖ-оститами виявлені у 11 ($13,41 \pm 3,79\%$) дітей, у II групі – у 2 ($1,47 \pm 1,04\%$) дітей, що у 9 раз менше ($t=3,038$, $p < 0,05$).

Результати оперативного лікування дітей з БЦЖ-оститами розподілялися за трьома групами: гарні, задовільні та незадовільні. Оцінювання результатів лікування проводилося через 3 міс після початку лікування, коли дитина закінчувала отримувати основну специфічну хіміотерапію протитуберкульозними препаратами.

До гарних відносили результати лікування дітей, у яких були відсутні клінічні прояви захворювання (загальні та місцеві), та не знаходили рентгенологічні симптоми (порожнини деструкції, періостальну реакцію, склероз). Задовільними вважалися результати лікування дітей, у яких через 3 міс спостерігалася зменшення клінічних проявів захворювання, але залишалися рентгенологічні симптоми оститу (залишкові порожнини деструкції кістки, ознаки періоститу, наявність остеосклерозу). До незадовільних результатів відносили випадки лікування дітей, у яких клініко-рентгенологічна картина захворювання залишалася без змін після проведеної хіміотерапії впродовж 3 міс.

Частота розвитку віддалених клінічних проявів, що враховувалися при оцінці результатів лікування БЦЖ-оститів через 3 міс специфічної протитуберкульозної хіміотерапії подані у табл.5.4

Частота віддалених клінічних проявів БЦЖ-оститів по групах

	Порушення функції		Атрофія м'язів		Формування нориці		Болі у спокої	
	n	%±m	n	%±m	n	%±m	n	%±m
I група	9	10,98±3,47%	2	2,44±1,71%	3	3,66±2,09%	4	4,88±2,39%
II група	1	0,74±0,23%	0	0	0	0	1	0,74±0,23%
Всього	10	4,59±1,42%	2	0,92±0,65%	3	1,38±0,79%	5	2,29±1,02%

Порушення функції враженої кінцівки через 3 міс специфічної терапії зберігалася у 10 (4,59±1,42%) дітей, серед них 9 (10,98±3,47%) дітей першої групи та 1 (0,74±0,23%) дитина з другої групи ($t=2,945$, $p<0,05$). Атрофія м'язів враженої кінцівки зберігалася після основної терапії лише у двох (2,44±1,71%) дітей першої групи. Після 3 міс основного протитуберкульозного лікування відмічалася формування нориць у 3 (3,66±2,09%) дітей першої групи. Атрофія м'язів та формування нориць не відмічалася у дітей другої групи. Болі у спокої та при навантаженні після трьохмісячного курсу лікування зберігалися у 5 (2,29±1,02%) дітей: у 4 (4,88±2,39%) дітей першої групи та 1 (0,74±0,23%) дитини другої групи ($t=1,724$, $p>0,05$). Тобто, частота незадовільних результатів лікування оститів вище у першій групі.

У всіх обстежених дітей з БЦЖ-оститами була досягнута ліквідація специфічного процесу і попереджено розвиток тяжких ортопедичних ускладнень: не відбувалося прогресування процесу з розвитком деструктивного артриту і метатуберкульозного артрозу, не відмічалася кутових деформацій і вкорочення сегментів кінцівок, не встановлено стійких контрактур у суміжних суглобах – клінічний випадок на рис. 5.1-5.2.



Рис. 5.1 Хворий Т, 1,5 роки, № IX 5748, БЦЖ-остит лівої променевої кістки



Рис. 5.2 Хворий Т, 5 років, віддалений результат лікування БЦЖ-оститу через 3 роки

На рис. 5.1 демонструється клінічний випадок: дитина Т, 2003 р.н., 1,5 роки, № IX 5748, місце мешкання: місто Суми, відомості про вакцину БЦЖ: с. 20 придатна до 07.2005, ФДУП « НВО Мікроген» Росія, 09.2003 року проведена вакцинація БЦЖ.

У дитини спостерігалась супутня патологія: часті вірусно-бактеріальні інфекції. У 1,5 роки огляд фтизіатра: у верхній третині лівого передпліччя інфільтрат розміром 30×25 мм, нерухомий, безболісний, шкіра над ним не змінена. Функція ліктьового суглобу порушена, рухи у суглобі обмежені, викликають неспокій дитини. Загальний стан не порушений. Рентгенобстеження: множинні ділянки деструкції проксимального епіфізу лівої променевої кістки 15×10 мм з секвестроподібними тінями всередині та мінімальною реакцією періосту. Діагноз ускладнений перебіг БЦЖ-щеплення, БЦЖ-остит, інфільтрат у верхній третині лівого передпліччя. Призначено специфічну хіміотерапію: рифампіцин, ізоніазид, етамбутол, місцеві примочки з рифампіцином. Консультація хірурга: діагноз – ускладнений перебіг післявакцинального періоду БЦЖ у вигляді БЦЖ-оститу. Операція – остеотомія, некрсеквестрэктомія з пластикою матеріалом «ОстАп» (гідроксиапатит). Призначено рифампіцин, ізоніазид, етамбутол, галстена, кіндер біовіталь гель, лікування стаціонарне. За даними гістології: специфічні туберкульозні гранулеми, що складаються з епітеліоїдних клітин, неспецифічних макрофагів, мононуклеарів та плазмоцитів, гігантських багатоядерних клітин Пирогова-Лангханса, дані можуть відповідати БЦЖ-оститу. Мікроскопічно мікобактерії туберкульозу не виявлені. Віддалені результати гарні, заміщення порожнини деструкції повне, функція прилеглих суглобів не порушена. Контрольні знімки представлені на рис.5.2.

Таким чином, віддалені результати і особливості перебігу перенесених «місцевих» та дисемінованих ускладнень відрізнялися по групам відповідно типам вакцин. Ці розбіжності демонструє розподіл дітей по групам здоров'я. У 1-й рік спостереження поміж 82 реконвалесцентів I групи (щеплених VCG-1 вакциною), у першу «групу здоров'я» було віднесено 34 (41,46±5,47%) дитини, у

яких були місцеві ускладнення, а поміж 136 дітей II групи (щеплених SSI-вакциною), у яких були місцеві ускладнення, у цю «групу здоров'я» віднесено 81 ($59,56 \pm 4,22\%$) реконвалесцент, що у 1,4 рази більше ($t=2,620$, $p<0,05$). На 2-й рік спостереження у першій «групі здоров'я» перебувало 38 ($46,34 \pm 5,54\%$) реконвалесцентів першої групи досліджених (BCG-1), а з другої групи (SSI) – 96 ($70,59 \pm 3,92\%$) реконвалесцентів, що у 1,5 рази більше ($t=3,573$, $p<0,001$).

Відновлення дітей із оститами викликаних датською вакциною також відбувалося швидше, ніж у дітей, щеплених російською вакциною. На перший рік спостереження серед обстежених з оститами після щеплення BCG-1 вакциною у другій «групі здоров'я» перебували – 15 ($18,29 \pm 4,30\%$) реконвалесцентів, а після щеплення SSI-вакциною – 2 ($1,47 \pm 1,04\%$) реконвалесценти, що у 12 раз менше ($t=3,802$, $p<0,01$). У четверту «групу здоров'я» віднесено 2 ($2,44 \pm 1,71\%$) реконвалесцентів першої групи з дисемінованими ускладненнями внаслідок вакцинації російською вакциною. Реконвалесцентів вакцинованих датською вакциною у четвертій «групі здоров'я» у цей рік спостереження взагалі не було, що на нашу думку можна віднести на рахунок меншої агресивності цієї вакцини.

На 2-й рік спостереження внаслідок щеплення російською вакциною із встановленим діагнозом БЦЖ-остит до I групи здоров'я віднесено 15 ($18,29 \pm 4,30\%$) реконвалесцентів, а внаслідок щеплення датською вакциною – 4 ($2,94 \pm 1,45\%$) реконвалесцентів, що у 6,2 рази менше ($t=3,383$, $p<0,01$). У цей рік спостереження внаслідок щеплення російською вакциною до другої «групи здоров'я» віднесено 8 ($9,76 \pm 3,30\%$) реконвалесцентів БЦЖ-оститів, а внаслідок щеплення датською вакциною – 1 ($0,74 \pm 0,74\%$) реконвалесцент, що у 13 раз менше ($t=2,667$, $p<0,05$), що на нашу думку знов-таки свідчить за меншу загальну агресивність цього штаму вакцини.

На 2-й рік спостереження внаслідок щеплення російською вакциною до третьої «групи здоров'я» віднесено 3 ($3,66 \pm 2,09\%$) реконвалесценти, а внаслідок щеплення датською вакциною у цій «групі здоров'я» реконвалесцентів не було. Нам здається, що перелічене свідчить за більш виражений загальний негативний вплив вакцини BCG-1.

При аналізі тривалості основної терапії місцевих ускладнень виявлено, що протягом 9 міс продовжували лікування 11 ($13,41 \pm 3,79\%$) дітей із першої групи щеплених і 6 ($4,41 \pm 1,77\%$) – із другої групи вакцинованих, що менше у 3,0 рази ($t=2,152$, $p<0,05$). Протягом 12 міс з «місцевими» ускладненнями продовжували терапію 4 ($4,88 \pm 2,39\%$) дітей із першої групи, а у другій групі лікування усіх дітей вже було завершено.

Усі діти обох груп з БЦЖ-оститами перебували на основній терапії протягом перших 6 міс. Протягом 9 міс лікувалися 20 ($24,39 \pm 4,77\%$) дітей із I групи досліджених з БЦЖ-оститами та 4 ($2,94 \pm 1,45\%$) дитини із II групи, що менш часто у 8,3 рази ($t=4,303$, $p<0,001$). Протягом 12 міс отримували терапію 6 ($7,32 \pm 2,89\%$) дітей із першої групи і 1 ($0,74 \pm 0,74\%$) дитина із другої групи ($t=2,206$, $p>0,05$).

З огляду на отримані результати встановлено, що лікування місцевих ускладнень та оститів внаслідок щеплення російською вакциною тривало довше.

Оцінка контрольних проб Манту також засвідчила більш агресивну реакцію на російську вакцину. Результати проби Манту ≥ 17 мм у I групі з БЦЖ-оститами виявлені у 11 ($13,41 \pm 3,79\%$) дітей, у II групі – у 2 ($1,47 \pm 1,04\%$) дітей, що у 9 разів менше ($t=3,038$, $p<0,05$).

При оцінці віддалених наслідків перенесених БЦЖ-оститів виявлено, що порушення функції враженої кінцівки через 3 міс специфічної терапії зберігалось у 10 ($4,59 \pm 1,42\%$) дітей, серед них у 9 ($10,98 \pm 3,47\%$) дітей першої групи та 1 ($0,74 \pm 0,23\%$) дитина з другої групи ($t=2,945$, $p<0,05$). Атрофія м'язів враженої кінцівки зберігалася після основної терапії лише у двох ($2,44 \pm 1,71\%$) дітей першої групи. Після 3 міс основного протитуберкульозного лікування відмічалось формування нориць у 3 ($3,66 \pm 2,09\%$) дітей першої групи. Атрофія м'язів та формування нориць не відмічалось у дітей другої групи. Таким чином, частота незадовільних результатів лікування оститів вище у першій групі.

Усі перераховані результати свідчать про більш агресивні властивості російської вакцини БЦЖ, а тому і більш затяжний термін лікування викликаних вказаною вакциною ускладнень як місцевого характеру, так і оститів.

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Поширення туберкульозної інфекції у всьому світі залишається актуальним питанням медицини сьогодення, незважаючи на значні зусилля медичної спільноти та урядів [164, 187]. Вже понад 80 років БЦЖ щеплення залишається найдієвішим способом боротьби з туберкульозом. Особливо важливо, що щеплення БЦЖ захищає від ускладнених та генералізованих форм захворювання [157, 164, 174].

Зважаючи на найбільшу вразливість до розвитку туберкульозу осіб раннього віку, що зумовлено анатомо-фізіологічними та імунологічними особливостями немовлят, профілактичні щеплення застосовуються з періоду новонародженості у більшості країн світу. При цьому рівень БЦЖ-імунізації перевищує 80% дитячого населення [5, 10].

Однак останнім часом з'являються все більше повідомлень щодо зростання кількості ускладнень БЦЖ-вакцинації [28; 50, 61, 62]. З огляду на це питання клінічної безпеки вакцинації набуває особливої актуальності [6, 44].

У більшості повідомлень підкреслюється розвиток «місцевих» побічних реакцій у зоні введення вакцини та у регіонарних лімфатичних вузлах [8, 68, 144]. Поряд із цим досить часто описуються поствакцинальні ураження кісток, які за класифікацією ВООЗ розглядаються як тяжкі [67, 136, 144].

Аналіз структури захворюваності на кістково-суглобовий туберкульоз у дитячому віці показує, що вагому частку поміж таких хворих складають діти з БЦЖ-остеомієлітами [64]. Так, частка післявакцинальних БЦЖ-оститів поміж хворих на туберкульозний остеомієліт у дитячому віці за даними російських авторів складає 46% [28].

Складнощів у діагностиці та своєчасному лікуванні післявакцинальних ускладнень БЦЖ-вакцинації додає їх відтермінований розвиток [8].

На даний час активно обговорюється вірогідність зв'язку між частотою розвитку ускладнень вакцинації та біологічними властивостями штамів БЦЖ, особливо кількістю життєздатних мікобактерій у дозі на одне щеплення,

порушеннями техніки виконання вакцинації, помилками при відборі дітей для вакцинації, зокрема, віком, порушеннями імунного статусу дитини, наявністю супутніх патологічних станів [4, 31, 60, 63, 184].

Особливості національних програм імунізації дозволяють прослідити зв'язок між типами штамів вакцин та частотою розвитку ускладнень після БЦЖ-щеплень [144, 162]. В Україні дисертаційних досліджень БЦЖ-ускладнень, пов'язаних зі зміною національних програм імунізації до цього часу не проводилося. Цей факт зумовив вибір теми, формулювання мети та завдань дисертаційного дослідження.

Дисертантом проведено аналіз особливостей перебігу та частоти ускладнень БЦЖ-вакцинацій у Сумській області протягом 2001-2014 років. За цей період було виявлено 218 дітей з ускладненим перебігом БЦЖ-вакцинації та проведено ретроспективний і безпосередній аналіз їх лікування на базі хірургічного відділення Сумської обласної дитячої клінічної лікарні (СОДКЛ) та у Сумському обласному клінічному протитуберкульозному диспансері (СОКПТД). Поміж усіх дітей з ускладненим перебігом БЦЖ-вакцинації було виявлено 182 ($83,49 \pm 2,52\%$) особи з місцевими ускладненнями БЦЖ-щеплень та 36 ($16,51 \pm 2,52\%$) дітей – з БЦЖ-оститами. Встановлено, що протягом досліджуваного періоду у Сумській області використовували два штами вакцин БЦЖ: з 2001 по 2007 р.р. та 2013-2014 р.р. – російська вакцина (BCG-1), а з 2008 по 2012 р.р. – данська вакцина (SSI). Ця обставина була викликана зміною національної програми вакцинації, що дозволяє вивчити вплив штаму вакцини на частоту та структуру ускладнень БЦЖ-вакцинації. Оскільки це питання є надзвичайно важливим для запобігання тяжких післявакцинальних ускладнень, таких як БЦЖ-остити, при виконанні нашої роботи усіх досліджених дітей з ускладненим перебігом БЦЖ-вакцинації було розподілено на дві групи: перша група – діти, що вакциновані штамом BCG-1 (Росія); друга група – діти, що були щеплені вакциною штаму SSI (Данія).

У першу групу було включено 82 ($37,61 \pm 3,29\%$) дослідженого. У 51 ($62,20 \pm 5,39\%$) дитини з цієї групи виникли «місцеві» ускладнення. Дисемінований тип ускладнень (БЦЖ-остити) мав місце у 31 ($37,80 \pm 5,39\%$) щеплених.

До другої групи увійшло 136 (62,39±3,29%) дітей. У 131 (96,32±1,62%) з них щеплення супроводжувалося розвитком «місцевих» ускладнень, у 5 (3,68±1,62%) – мав місце розвиток БЦЖ-оститів.

У процесі виконання роботи нами оцінювався загальний соматичний та неврологічний статус, динаміка «місцевих» змін. У досліджених дітей виконували загальні аналізи крові та сечі, проводили бактеріальний посів вмісту вогнищ запалення у т.ч. методом GeneXpert, виконували ультразвукове дослідження різних органів та систем, а також рентгенологічне обстеження вражених ділянок тіла.

Клінічне обстеження проводилось з урахуванням даних акушерського та гінекологічного анамнезу матерів, особливостей перебігу вагітностей, вивчення історій пологів, карток новонароджених, об'єктивного статусу дітей, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження. При проведенні роботи вивчався загальний та «туберкульозний» сімейний анамнез, та анамнез близького оточення обстежених дітей.

З метою діагностики, диференційної діагностики та визначення активності туберкульозного процесу у дітей застосовувалася проба Манту.

При проведенні кількісної оцінки проби виділяли загальноприйняті її типи.

Гіперергічною реакцією у дітей вважали розмір папули від 17 мм, а також будь-які його розміри, за наявності везикуло-некротичних реакцій, лімфангіту чи дочірніх висипів. Віражем туберкулінової проби вважали перехід негативної проби у позитивну чи збільшення діаметра папули на 6 мм і більше у порівнянні з результатом попереднього дослідження.

Проводився ретельний огляд зони вакцинації (ліве плече) та регіонарних лімфатичних вузлів (навколоключичних, шийних, підщелепних, пахвових). Вивчення вузлів проводили як візуально, так і пальпаторно. Звертали увагу на їх болісність та рухливість.

Особлива увага приділялася скаргам та клінічним проявам, які могли стосуватися «місцевих» та дисемінованих ускладнень вакцинації. До «місцевих» ускладнень відносили внутришньошкірні та підшкірні холодні абсцеси, виразки

будь-яких розмірів у діаметрі на місці внутрішньошкірного введення вакцини; лімфаденіти регіонарних лімфатичних вузлів. Особливу увагу надавали наявності вузлів від 1,5 см у діаметрі м'якоеластичної консистенції, чи у стадії флуктуації, чи кальцинації; келоїдних рубців розміром 10 мм і більше у діаметрі на місці введення вакцини чи загоєної вакцинальної норичі.

За підозри на можливі дисеміновані ускладнення щеплень при клінічному обстеженні оцінювали зміну кольору шкіряних покривів, наявності набряку чи ущільнення. Визначали можливу флуктуацію м'яких тканин, болісність, зниження рухової активності та м'язового тонуусу кінцівок, місцеве підвищення температури. Визначали рівень загальної гіпертермії, наявність ознак інтоксикації (блідість, синці під очима, загальмованість чи збудження на тлі зниження апетиту), зменшення добової надбавки маси тіла.

При лабораторному дослідженні проводились типові клінічні аналізи крові, сечі, біохімічні аналізи крові. При дослідженні крові визначали кількість лейкоцитів, вираховували лейкоцитарну формулу за уніфікованим методом морфологічних досліджень формених елементів крові з диференційованим підрахунком окремих елементів. Звертали увагу на абсолютну і відносну кількість лімфоцитів та моноцитів.

Усім хворим виконувалася пункція патологічних утворів з аспірацією їх вмісту з метою цитологічного, бактеріологічного та гістологічного досліджень. Діагностична пункція виконувалася під місцевим знеболенням сухим шприцом, лікувальна – під загальним внутрішньовенним знеболенням. При мікроскопічному дослідженні вивчали наявність та кількісну оцінку у мазку кислотостійких паличок. Проводили культуральні дослідження, при яких визначали можливий ріст збудників на рідкому середовищі і твердому середовищі Левенштейна-Йенсена. Виявлення мікобактерій при посіві на середовище Левенштейна-Йенсена можливе за наявності у 1 мл досліджуваного матеріалу 20-100 особин збудника. Звичайно результат росту мікобактерій визначали через 4-6 тижнів. Окрім цього проводили молекулярно-генетичне дослідження методом

GeneXpert, яке дає можливість визначити не лише наявність мікобактерій туберкульозу, а й чутливість до рифампіцину.

При гістологічному дослідженні біопсійного матеріалу уражених лімфовузлів вивчали характер вмісту, що був аспірований з лімфовузлів. Окрім того вивчали біопсійний операційний матеріал. Досліджуючи отримані «зразки», у більшості випадків знаходили лімфоцити і моноцити, відшуковуючи на їхньому тлі елементи туберкульозної гранульоми. До останніх відносили епітеліоїдні клітини та клітини Пирогова-Лангханса. Визначали наявність сухого некрозу, який на відміну від інших гранульом характеризує туберкульозну гранульому.

Проводилося ультразвукове дослідження (УЗД) уражених та суміжних груп лімфовузлів, за необхідності – рентгенографія органів грудної клітки і кісток.

УЗД поодиноких чи множинних уражених лімфатичних вузлів проводили за допомогою цифрового ультразвукового сканування у комбінації з режимами кольорового і енергетичного доплерівського картування, при цьому використовували лінійний мультичастотний датчик з режимом розгорнутої апертури. Сканування проводили в трьох взаємно перпендикулярних площинах. Визначали загальні розміри вузлів чи конгломератів, їхню кількість і якісні характеристики. За підозри на дисеміноване враження кісток окрім сонографічних методів дослідження застосовували традиційні променеві методи, серед яких перевагу надавали рентгенологічним.

При ультразвуковому дослідженні БЦЖ-оститів виявляли нориці, абсцеси м'яких тканин, що клінічно не завжди діагностувалися, а також ділянки враження епі- та метафізарної зон росту враженої кінцівки.

Традиційне рентгенологічне обстеження скелету вражених ділянок тіла проводили у двох проекціях на рентгенівському апараті Opera T90cs з параметрами експозиції відповідно до конституції пацієнта. Після встановлення кісткових змін променевими методами виконували пункцію знайдених утворів під місцевою анестезією чи внутрішньом'язовим кетаміновим наркозом. Отриманий пунктат досліджували мікроскопічним та гістологічним методами. При першому встановлювали наявність бактеріального штаму з кісткового вогнища, наявність

кислотостійких бактерій у кістковому вогнищі чи їхню асоціацію. При гістологічному дослідженні виявляли зміни специфічного запального характеру – хаотично розташовані епітеліоїдні клітини та клітини Пирогова-Лангханса.

Для оцінки віддалених результатів лікування дітей з БЦЖ-ускладненнями нами проведено анкетування пролікованих хворих протягом 3-5 років після його завершення. Анкети було розіслано батькам реконвалесцентів та дільничним лікарям-педіатрам.

Віддалені результати лікування хворих з БЦЖ-ускладненнями оцінювалися по групам: перша – діти, що отримали російську вакцину, друга – діти, що отримали датську вакцину. Відповідно зібраних даних оцінювалася група здоров'я дітей.

Для оцінки статистичних відмінностей між двома групами, що не має нормального розподілу, був використаний непараметричний критерій Манна-Уїтні та критерій χ^2 -квадрат. Якщо рівень значущості (p) був меншим або дорівнював 0,05, то нульову гіпотезу з ймовірністю 95% відкидали. Статистична обробка результатів проводилася за допомогою програми Microsoft Office Excel 2007.

Аналіз результатів БЦЖ-вакцинації в Сумській області за період спостереження показав, що було виконано 185773 вакцинації БЦЖ, серед яких післявакцинальні ускладнення діагностовано у 218 ($0,12 \pm 0,01\%$) дітей. Загальна частота БЦЖ-ускладнень склала 117,4 на 100 тис щеплень. Така частота ускладнень співпадає з даними досліджень проведених у різних країнах. [111, 120, 125].

З метою встановлення ймовірного впливу штаму вакцини на розвиток ускладнень, було проведено порівняння груп хворих.

За вивчений період російською вакциною VCG-1 (I група хворих) було щеплено 126853 дітей. ПВУ розвинулися у 82 щепленої дитини. Питома вага усіх ускладнень у даній групі склала $0,06 \pm 0,01\%$. Датською вакциною SSI (II група хворих) було щеплено 58920 дітей, а ПВУ виявленні у 136 дітей. Питома вага діагностованих ускладнень у цій групі склала $0,23 \pm 0,02\%$. Отже, у II групі досліджених ПВУ трапилися у 3,8 рази частіше, ніж у першій ($t=7,603$, $p<0,001$).

Після проведеного аналізу наслідків щеплень, встановлено, що ускладнення у групах відрізнялися за своїм характером та наслідками.

Так, «місцеві» ускладнення зафіксовані у 51 ($62,20 \pm 5,39\%$) дитини першої групи. У другій групі хворих щеплених датською вакциною, «місцеві» ускладнення мали місце у 131 ($96,32 \pm 1,62\%$) дитини, що частіше, ніж у щеплених першої групи у 1,6 рази ($t=6,062$, $p<0,001$). З іншого боку, російська вакцина спричинила розвиток генералізованого типу ускладнень у вигляді БЦЖ-оститів у 31 ($37,80 \pm 5,39\%$) дітей. У той же час, розвиток БЦЖ-оститів спостерігався у II групі після щеплення датською вакциною у 5 ($3,68 \pm 1,62\%$) дітей, що менш часто, ніж поміж дітей першої дослідженої групи (російська вакцина) у 10,3 рази ($t=6,062$, $p<0,001$). Отже, російська вакцина зі значно більшою ймовірністю призводила до розвитку набагато тяжчих і небезпечних ускладнень у вигляді післявакцинальних БЦЖ-остеомієлітів.

Вивчено фактор ймовірного впливу місця мешкання дітей на розвиток у них післявакцинальних ускладнень. Виявлено, що поміж усіх щеплених дітей із ускладненим перебігом післявакцинального періоду мешканцями міст було 166 ($76,15 \pm 2,89\%$) особи, а сільськими мешканцями виявилось лише 52 ($23,85 \pm 2,89\%$) дітей, що у 3,2 рази менш часто – $t=12,796$, $p<0,001$. Таке співвідношення ми виявили в обох досліджених групах. Поміж дітей I групи встановлено 62 ($75,61 \pm 4,77\%$) мешканці міст і 20 ($24,39 \pm 4,77\%$) мешканців сел. Таким чином, міських мешканців серед дітей з ускладненнями БЦЖ-щеплень у I групі було більше у 3,1 рази ($t=7,593$, $p<0,001$). При аналізі II групи дітей виявлено, що у містах мешкало 104 ($76,47 \pm 3,65\%$) дитини, а у селах – 32 ($23,53 \pm 3,65\%$) особи. Як і у першій групі, мешканців міст між дітей другої групи з ускладненим перебігом БЦЖ-вакцинації було більше у 3,1 рази ($t=10,256$, $p<0,001$).

При аналізі кількості дітей з «місцевими» БЦЖ-ускладненнями встановлено, що 138 ($75,82 \pm 3,18\%$) дітей були міськими мешканцями, а 44 ($24,18 \pm 3,18\%$) – сільськими, що менше у 3,1 рази ($t=11,483$, $p<0,001$). Подібне співвідношення виявлено і у вакцинованих дітей з БЦЖ-оститами, а саме: мешканцями міст було

28 (77,78±7,03%), а сільськими мешканцями – 8 (22,22±7,03%) дітей, що у 3,5 рази менше ($t=5,589$, $p<0,001$).

Перелічене може вказувати на недостатній рівень діагностики післявакцинальних ускладнень у сільському регіоні. З іншого боку, результати дослідження підтверджують відомий факт негативного впливу несприятливих екологічних чинників міст на частоту розвитку будь-яких хвороб у новонароджених дітей. Ця теза стосується і ускладнень щеплення, незалежно від виробника вакцини. Додатково дане твердження підтверджує той факт, що найбільша кількість ускладнень – у 127 (58,26±3,35%) щеплених дітей – мешкала на сході Сумської області. За нашими спостереженнями у першій групі таких дітей було 62 (75,61±4,77%), а у другій групі – 65 (47,79±4,30%) дітей, що у 1,6 раз менш часто, ніж у I групі ($t=4,332$, $p<0,001$), а у порівнянні з іншими районами нашої області – суттєво більше. За даними екологів даний регіон вважається найбільш забрудненим у нашій області викидами приватного та суспільного транспорту і промисловими відходами.

Проведене дослідження щодо ймовірного впливу певної статі новонародженої дитини на можливий розвиток ускладнень БЦЖ-вакцинації, показало, що поміж таких дітей з ускладненим перебігом післявакцинального періоду БЦЖ щеплень у нашій області дещо переважали хлопчики – 118 (54,13±3,38%) осіб, а дівчаток було 100 (45,87±3,38%) осіб. Між дітей, що отримали щеплення російським штамом БЦЖ-вакцини, «місцеві» ускладнення спостерігали частіше у дівчаток (у 1,3 рази), а поміж дітей щеплених датським штамом БЦЖ-вакцини «місцеві» ускладнення частіше мали місце у хлопчиків (у 1,3 рази), але ця різниця недостовірна. Дисеміновані ускладнення у вигляді БЦЖ-оститів між хлопчиків першої групи, що були щеплені російською вакциною виявлені у 18 (58,06±9,01%) осіб, а поміж дівчаток – у 13 (41,94±9,01%) осіб, що у 1,5 рази менш часто ($t=1,265$, $p>0,05$). У хлопчиків другої групи, які отримали датську вакцину БЦЖ-остити встановлено у 3 (60,00±24,49%) обстежених, а у дівчаток – у 2 (40,00±24,49%) осіб, що у 1,4 рази менш часто ($t=1,265$, $p>0,05$). Отже, достовірної різниці між групами хворих у частоті розвитку місцевих та

дисемінованих ускладнень БЦЖ-щеплень за гендерною ознакою у результаті нашого дослідження виявлено не було.

Крім того вивчався вік щеплених дітей, які були найбільш вразливими до розвитку ускладнень щеплень БЦЖ-вакциною. Встановлено, що кількість ускладнень була максимальною протягом перших 6 місяців після вакцинації: поміж дітей, що щеплені російською вакциною – у 46 ($56,10 \pm 5,51\%$) дитини, а поміж дітей, щеплених датською вакциною – у 113 ($83,09 \pm 3,23\%$) осіб, що у 1,5 разів частіше ($t=4,226$, $p<0,001$). Наші результати співпадають з даними літератури, за якими ускладнення частіше проявляються протягом перших 6 місяців після вакцинації, але можуть реєструватися і у віці до 12 місяців [104, 123, 182].

За результатами наших досліджень найбільш небезпечним віком для розвитку ускладнень БЦЖ-щеплень виявився вік 3-4 місяці життя: у першій групі ускладнення розвинулися у 21 ($25,61 \pm 4,85\%$), а у другій групі – у 46 ($33,82 \pm 4,07\%$) дітей цього віку ($t=1,297$, $p>0,05$). Більш стійкими були немовлята у перші 2 місяці життя: поміж дітей першої групи у цьому віці захворіли 15 ($18,29 \pm 4,30\%$) дітей, а поміж дітей другої групи – 41 ($30,15 \pm 3,95\%$) дитина, що у 1,7 рази частіше ($t=2,031$, $p<0,05$). Ще стійкішими виявилися діти у віці 5-6 місяців після вакцинації. У першій групі щеплених у цьому віці ускладнення зафіксовані у 10 ($12,20 \pm 3,64\%$), а у другій групі – у 26 ($19,12 \pm 3,38\%$) дітей ($t=1,393$, $p>0,05$). Звертає на себе увагу, що до 6 міс у обох групах щеплених превалювали ускладнення, що виникали після застосування датського штаму вакцини, а серед них – «місцеві» ускладнення.

Наслідком дослідження виявлено, що після 9 місяця грудного віку розподіл ускладнень корінним чином змінювався і їхня кількість перерозподілялася за рахунок збільшення внаслідок щеплень російською вакциною VCG-1 – у 31 ($37,80 \pm 5,39\%$) дитини, а після датської вакцини ускладнення виявили у 10 ($7,35 \pm 2,25\%$) дітей, що у 5,2 раз менш часто ($t=5,213$, $p<0,001$). Особливо показово виглядає ця різниця на 1-2 роках життя. Між дітей першої групи дітей, що були щеплені вакциною штаму VCG-1 ускладнення мали місце у 12 ($14,63 \pm 3,93\%$)

дітей, а між немовлят, щеплених вакциною штаму SSI – у 5 ($3,68 \pm 1,62\%$) дітей, що частіше у 3,3 рази ($t=2,576$, $p<0,05$). У 3-4 роки ускладнення від російського штаму вакцини БЦЖ-1 мали місце у 7 ($8,54 \pm 3,10\%$), а у 5-6 років – у 4 ($4,88 \pm 2,39\%$) обстежених. У другій групі після вакцинації датським штамом SSI ускладнень після 2 років виявлено не було.

Загалом більшості випадків характерним ускладненням БЦЖ-вакцинації був розвиток «місцевих» змін – у 182 ($83,49 \pm 2,52\%$) щеплених дітей, БЦЖ-остити мали місце у 36 ($16,51 \pm 2,52\%$) дітей. Найбільш притаманною особливістю усіх ускладнень БЦЖ-вакцинації був їх стертий перебіг. У випадках розвитку «місцевих» ускладнень порушення загального стану дитини місця не мало. Температура тіла залишалася нормальною, симптоми інтоксикації були відсутні. Спостерігалися лише місцеві симптоми насамперед у вигляді збільшення лімфатичних вузлів різного розміру. Останні були безболісними, рухливими, без помітних змін шкірного покриву.

Отже, поміж «місцевих» ускладнень здебільшого траплялися лімфаденіти – у 135 ($74,18 \pm 3,25\%$) досліджених. БЦЖ-лімфаденіт частіше виникав через 1-4 місяці після вакцинації, що зафіксовано у 92 ($68,15 \pm 4,02\%$) дітей, у першій групі – у 14 ($60,87 \pm 10,14\%$), у другій групі – у 78 ($69,64 \pm 4,36\%$) дітей. Здебільшого траплялися враження пахвових лімфовузлів зліва регіонарних до місця введення вакцини – у 124 ($91,85 \pm 2,36\%$) дітей.

Обмежене інфільтративно-ексудативне «осумковане» запалення м'яких тканин у зоні введення вакцини на лівому плечі чи на місці її введення (холодні абсцеси) мало місце у 36 ($19,78 \pm 2,96\%$) дітей. Холодні абсцеси найчастіше виявляли через 1-4 місяці після вакцинації – у 21 ($58,33 \pm 8,33\%$) дітей, у першій групі – у 15 ($68,18 \pm 10,16\%$), у другій групі – у 6 ($42,86 \pm 13,73\%$) дітей.

У 10 ($5,49 \pm 1,69\%$) щеплених поряд із місцем введення вакцини були виявлені ущільнення, інтимно зрощені зі шкірою, рухливі разом з нею, до 7-8 мм у діаметрі з гладенькою поверхнею, правильної «горохоподібної» форми. Цим специфічним утворам було дано назву БЦЖ-гранулем.

Встановлено, що різні штами вакцин БЦЖ визивають ускладнення, які суттєво відрізняються. Так, у першій групі вакцинованих (штам БЦЖ російського походження) частота розвитку холодних абсцесів та лімфаденітів були майже однаковими – у 22 ($43,14 \pm 7,00\%$) та у 23 ($45,10 \pm 7,04\%$) дітей відповідно. У другій групі холодні абсцеси трапилися у 14 ($10,69 \pm 2,71\%$) дітей, що було достовірно значно рідше, ніж у першій групі у 4 рази ($t=4,323$, $p<0,001$). За даними літератури, найбільш поширеним ускладненням у дітей віком до 6 місяців вважається холодний абсцес діаметром понад 1 см, який розвивається у місці ін'єкції вакцини протягом 30 днів після щеплення [177]. У другій групі превалював розвиток лімфаденітів – 112 ($85,50 \pm 3,09\%$) обстежених, тоді як у першій групі вони трапилися у 23 ($45,10 \pm 7,04\%$) дітей, що було достовірно менш часто, ніж у другій групі у 1,9 рази ($t=5,255$, $p<0,001$). Гранулеми виявлено у 6 ($11,76 \pm 4,56\%$) дітей I групи та у 4 ($3,05 \pm 1,51\%$) дітей II групи, що у 3,9 рази менше, але ця різниця недостовірна ($t=1,813$, $p>0,05$).

За нашими спостереженнями, як і за даними літератури, загальні прояви інтоксикаційного процесу при БЦЖ-оститах невиражені [17, 78, 102, 120]. Загальний стан дітей у більшості випадків не страждав. Підвищення температури до субфебрильних цифр спостерігалось лише у 4 ($11,11 \pm 5,31\%$) щеплених. Локальні прояви у вигляді помірного набряку м'яких тканин без зміни кольору шкіри виявляли у 11 ($30,56 \pm 7,79\%$) обстежених, невиражену больову реакцію на пальпацію – у 4 ($11,11 \pm 5,31\%$) дітей. Порушення функції прилеглого суглобу у вигляді обмеження рухів у ньому знайдено у 7 ($19,44 \pm 6,69\%$) дітей. Малосимптомність клінічних проявів у більшості випадків негативно впливала на своєчасність встановлення правильного діагнозу. Діагностичний процес у щеплених дітей з БЦЖ-оститами тривав від 2 до 6 міс. Під час цього періоду дітей лікували від різноманітних захворювань: травм, неспецифічних оститів та артритів, припускали диспластичні, пухлиноподібні ураження та пухлини кісток.

Діагноз БЦЖ-остита виставляли на підставі таких ознак: 1) вік дитини до 6-ти років; 2) наявність післявакцинального рубчика на лівому плечі; 3) наявність будь-яких кістково-суглобових скарг; 4) позитивна проба Манту протягом усього

періоду після щеплення без переходу у від'ємну; 5) різко позитивна, або гіперергічна проба Манту у даний час; 6) наявність ознак запалення кістки, суглоба чи м'яких тканин: збільшення в об'ємі, набряк чи наплив оточуючих тканин при мінімальній болісності патологічного утвору; 7) відсутність контакту із хворими на туберкульоз; 8) знаходження МБТ у пунктаті патологічного утвору чи лімфоцитів за відсутності нейтрофілів; 9) позитивний результат гістологічного дослідження біоптату (наявність епітеліоїдних клітин та клітин Пирогова-Лангханса і казеозу); 10) рентгенологічні зміни у кістках: порушення архітекτονіки у зоні метафіза чи епіфізів довгих трубчастих кісток, а також порушення архітекτονіки пласких кісток, наявність періостальної реакції, деструкція кісток із наявністю секвестрів, заупнення у м'яких тканинах [21].

У нашому дослідженні, як і у багатьох джерелах літератури, виявлено, що ділянки деструкції при БЦЖ-остеомієлітах у більшості випадків локалізувалися в метафізах та епіфізах довгих трубчастих кісток [78, 102, 120]. Найбільш часто ми спостерігали враження стегнової кістки – у 15 ($41,67 \pm 2,60\%$) досліджених, дещо рідше траплялося враження гомілкових кісток – у 11 ($30,56 \pm 2,43\%$) дітей. Специфічне враження кісток плеча при БЦЖ-остеомієлітах було встановлено у 5 ($13,89 \pm 1,83\%$) досліджених, передпліччя – у 4 ($11,11 \pm 1,66\%$) дітей. Запалення пласких кісток виявили у 7 ($19,44 \pm 2,09\%$) щеплених, а коротких трубчастих – у 1 ($2,78 \pm 0,87\%$) хворого. Отже, довгі трубчасті кістки, як ускладнення щеплень БЦЖ дисемінованого характеру були вражені у більшості випадків, що нагадує локалізацію запальних процесів цих кісток неспецифічного генезу.

Таким чином, враження довгих кісток нижніх кінцівок мало місце у 26 ($72,22 \pm 2,36\%$) дітей, враження верхніх кінцівок – у 9 ($25,0 \pm 2,29\%$) дітей, що менш часто у 2,9 рази ($t=4,484$, $p<0,001$).

При БЦЖ-оститах також оцінювалися зміни у лабораторних даних, а саме у клінічному аналізі крові на початку та через 2 тижні від початку лікування по групам хворих. Порівнювалися наступні показники: рівень лейкоцитів, еритроцитів, лімфоцитів, паличкоядерних нейтрофілів, гемоглобін та швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ). Враховуючи той факт, що стартовий середній

рівень ШОЕ у першій групі у 1,8 рази був більшим, ніж у другій групі, а саме $21,39 \pm 2,73$ мм/г проти $11,8 \pm 1,09$ мм/г відповідно ($t=3,262$, $p<0,01$), можна зробити висновок, що запальний процес у дітей першої групи мав більш активний характер. Цей показник через 2 тижні від початку лікування у першій групі склав $10,19 \pm 1,94$ мм/г, у другій групі – $4,2 \pm 0,2$ мм/г, що у 2,4 рази менше ($t=3,071$, $p<0,01$). Тобто БЦЖ-остити у першій групі частіше призводили до хронізації процесу.

В ході роботи проведено аналіз ймовірного зв'язку між розвитком ускладнень та характером вигодовування дітей. Встановлено, що більшість дітей знаходилась на природному вигодовуванні, особливо ця різниця помітна у II групі. Материнським молоком у цій групі вигодовувалися 77 ($56,62 \pm 4,27\%$) дітей, адаптованими сумішами – 35 ($25,74 \pm 3,76\%$) дітей, що у 2,2 рази менше ($t=5,428$, $p<0,001$). Також встановлено, що діти, які знаходились на природному вигодовуванні мали здебільшого місцеві ускладнення щеплень. Так у першій групі 30 ($36,59 \pm 5,35\%$) дітей на природному вигодовуванні мали місцеві ускладнення, а у II групі – 76 ($55,88 \pm 4,27\%$) дітей, що у 1,5 рази більше ($t=2,818$, $p<0,01$). У першій групі всього 8 ($9,76 \pm 3,30\%$) дітей на штучному вигодовуванні мали місцеві ускладнення, що у 3,8 раз менше, ніж 30 ($36,59 \pm 5,35\%$) дітей цієї групи на природному вигодовуванні з аналогічними ускладненнями ($t=4,268$, $p<0,001$). У II групі аналогічні ускладнення встановлено у 33 ($24,26 \pm 3,69\%$) дітей на штучному вигодовуванні, що у 2,3 рази рідше, ніж 76 ($55,88 \pm 4,27\%$) дітей на грудному молоці ($t=5,603$, $p<0,001$).

Остити, навпаки, більше виникали у дітей на штучному вигодовуванні: у першій групі у 19 ($23,17 \pm 4,69\%$) дітей, що у 3,8 раз більше, ніж серед 5 ($6,10 \pm 2,66\%$) дітей на природному вигодовуванні ($t=3,166$, $p<0,01$).

Виявлено, що серед матерів дітей, у яких розвинулися ускладнення 181 ($83,03 \pm 2,55\%$) мали супутні захворювання, а 88 ($40,37 \pm 3,33\%$) із них – навіть по декілька супутніх хвороб і тільки 37 ($16,97 \pm 2,55\%$) були здорові. Найбільша кількість – 99 ($45,41 \pm 3,38\%$) матерів мали супутні вірусно-бактеріальні

захворювання, з них 29 (35,37±5,31%) матерів дітей першої групи та 70 (51,47±4,30%) – другої групи, що у 1,5 рази частіше ($t=2,356$, $p<0,05$).

Упродовж дослідження встановлено, що 176 (80,73±2,68%) дітей, у яких розвинулися ускладнення, мали різноманітні супутні захворювання, а 29 (13,3±2,31%) із них – навіть по декілька. Так, у 23 (28,05±4,99%) дітей першої групи виявлена анемія I-III ст. На другому місці серед супутніх захворювань були різноманітні вірусно-бактеріальні захворювання (ГРВІ, ринофарингіт, отит, кон'юнктивіт, мастит, омфаліт), які зафіксовано у 18 (21,95±4,60%) щеплених. Алергічні патологічні процеси виявлено у 12 (14,63±3,93%) дітей. Вроджені захворювання (вади розвитку, генетичні аномалії, кили, новоутвори, обвиття пуповини) – у 10 (12,2±3,64%) досліджених; неврологічні порушення (гіпоксично-ішемічні ураження ЦНС, крововиливи, синдром пригнічення, збудження) – у 9 (10,98±3,47%) дітей.

У 38 (27,94±3,86%) щеплених дітей II групи встановлено анемію; у 36 (26,47±3,80%) діагностовано вірусно-бактеріальні захворювання; супутні вроджені захворювання виявлено у 22 (16,18±3,17%) дітей; алергічні патологічні процеси – у 21 (15,44±3,11%) дитини; неврологічні захворювання – у 19 (13,97±2,98%) дітей.

Таким чином, у обох групах загальна кількість супутніх анемії виявлена у 61 (27,98±3,05%) щепленого, вірусно-бактеріальні захворювання – у 54 (24,77±2,93%) дітей, алергію діагностовано у 33 (15,14±2,43%) дітей, вроджені захворювання – у 32 (14,68±2,40%), неврологічні захворювання встановлені у 28 (12,84±2,27%) дітей.

Отже, особливості харчування та усі перераховані супутні захворювання у цілісному організмі людини тим чи іншим чином впливають на імунологічну реактивність щеплених, змінюючи її у напрямку зниження, що й сприяє можливості послаблених штамів БЦЖ подолати опір організму і визвати в одних випадках «місцеві» ускладнення, а у інших – «дисеміновані».

Після застосування з профілактичною метою російського штаму вакцини BCG-1 ускладнення виникли у 82 (37,61±3,29%) дитини, щодо загальної кількості

щеплених становило $0,065 \pm 0,07\%$, або 64,6 на 100 тис вакцинованих. За даними російської періодичної літератури [3, 66] ускладнення траплялися у 21,1 на 100 тис щеплених, або $0,021\%$, отримані нами дані у 3 рази перебільшують такі російської статистики. Питома вага ускладнень місцевого характеру у I групі становила $0,040 \pm 0,006\%$ у 51 дитини, питома вага ускладнень дисемінованого характеру у цій групі становила $0,024 \pm 0,004\%$ у 31 дитини.

Застосування вакцини датського виробництва викликало ускладнення – у 136 ($62,39 \pm 3,29\%$) дітей, що до загальної кількості щеплених склало $0,23 \pm 0,02\%$, або 23,3 на 100 тис вакцинованих. Кількість дітей із дисемінованими ускладненнями було 5 ($0,008 \pm 0,004\%$, або 8,5 на 100 тис. щеплених). «Місцевих» ускладнень було 131 ($0,222 \pm 0,019\%$) або 222,3 на 100 тис. щеплених. Частота «місцевих» ускладнень після застосування вакцини штаму SSI за Європейськими джерелами складає $0,02-0,36\%$ і збігається з нашими результатами. Можлива частота БЦЖ-оститів (10 на 100000 вакцинацій), зазначена в анотації вакцини BCG SSI також майже співпадає з нашими результатами [123].

Таким чином, при застосуванні вакцини штаму BCG-1 дисеміновані ускладнення трапилися у 3 рази частіше, ніж при застосуванні штаму SSI: 31 ($0,024 \pm 0,004\%$) і 5 ($0,008 \pm 0,004\%$) відповідно. З іншого боку, внаслідок щеплень дітей датською вакциною «місцеві» ускладнення трапилися частіше у 5,6 рази ($t=9,134$, $p<0,001$), ніж при застосуванні вакцини російського штаму: 131 ($0,222 \pm 0,019\%$) і 51 ($0,040 \pm 0,006\%$) відповідно.

У нашому дослідженні ключову роль при встановленні діагнозу та у вирішенні питання вибору алгоритму лікувальної тактики при «місцевих» ускладненнях, особливо БЦЖ-лімфаденітах мала ультразвукова діагностика. Метод сонографії допомагав виявити втягнені у патологічний процес збільшені лімфатичні вузли, які не були доступні для мануального підтвердження. Цей діагностичний метод можна вважати найбільш позитивним у пошуку як поверхнево розташованих, так і глибоких лімфатичних вузлів, які не піддаються візуальному чи мануальному виявленню. У деяких дослідженнях додатково використовувався метод доплерографії, який є особливо інформативним для визначення ступеня

порушення кровотоку та встановлення співвідношення васкуляризованих та аваскуляризованих ділянок лімфатичних вузлів і вивчення ступеню деструктивних змін вузла. За результатами УЗД ставили покази до оперативного лікування БЦЖ-лімфаденітів.

Ультразвукове дослідження лімфатичних вузлів було застосовано у 143 (78,57±3,05%) дітей, поміж яких було 42 (29,37±3,82%) дитини з I групи та 101 (70,63±3,82%) – з II групи. Збільшені глибокі вузли знайдено у 57 (39,86±4,11%) дітей: у першій групі – у 8 (19,05±6,13%) дітей, що частіше у 2,6 раза, ніж у другій групі – у 49 (48,51±5,00%) дітей ($t=3,724$, $p<0,001$). Метод доплерографії застосовувався для встановлення ступеня порушення кровотоку та наявності гнійної деструкції лімфатичних вузлів. БЦЖ-лімфаденіти в стадії інфільтрації знайдені у 29 (20,42±3,40%) дітей: 8 (19,05±6,13%) – I групи, а 21 (20,79±4,06%) дитина – II групи. У 48 (33,80±3,98%) спостерігалися явища абсцедування, анехогенні лімфатичні вузли виявлені у 19 (45,24±7,88%) дітей I групи та 29 (28,71±4,52%) дітей II групи ($p>0,05$). Деструкція встановлена у 29 (20,42±3,40%) дітей з поверхневими лімфовузлами, та у 19 (13,38±2,87%) дітей при глибокому розташуванні вузлів. У 23 (16,20±3,10%) дітей вузли мали гіперехогенні включення, серед них 6 (14,29±5,46%) дітей I групи, а 17 дітей (16,83±3,74%) II групи.

При враженнях кісток рентгенологічно оцінювалися такі показники: наявність остеопорозу, вогнища деструкції, склерозу, наявність секвестрів, періоститу, артрити та деструкції хряща. При порівнянні знахідок по групам встановлено, що у першій групі ознаки остеопорозу мали місце у 20 (0,016±0,004%) дітей, що у 5,3 раза частіше, ніж у II групі – у 2 (0,003±0,002%) дітей ($t=2,907$, $p<0,01$). Вогнища деструкції було знайдено у всіх дітей II групи (0,003±0,002%), а у I групі – у 26 (0,02±0,004%) хворих, що у 6,7 раз частіше ($t=3,801$, $p<0,001$). Деструкція хряща також у 4 рази частіше реєструвалася у I групі – у 15 (0,012±0,003%) щеплених, ніж у II групі – у 2 (0,003±0,002%) дітей ($t=2,496$, $p<0,05$). Таким чином максимальна кількість рентгенологічних змін була

zareєстрована у щеплених першої групи, оскільки дисеміновані враження превалюючим чином траплялися у дітей, щеплених російським штамом БЦЖ-1.

Отже, за нашими спостереженнями БЦЖ-остити внаслідок щеплень датською вакциною рентгенологічно діагностувалися переважно за ознаками деструкції кісткової тканини, періостальної реакції та за наявністю секвестрів. Поряд із цим БЦЖ-остеомієліти у щеплених російською вакциною рентгенологічно констатували здебільшого за ознаками остеопорозу, вогнищ деструкції та деструкції хряща.

На підставі результатів мікроскопічних досліджень МБТ були знайдені у пунктатах лімфаденітів та холодних абсцесів у 31 ($14,22 \pm 2,37\%$) дослідженого, що дало підґрунтя верифікувати діагноз. Загалом же мікобактерії туберкульозу у обстежених першої групи виявлені у 9 ($10,98 \pm 3,47\%$) дітей, а поміж дітей другої групи – у 22 ($16,18 \pm 3,17\%$) – ($p > 0,05$). При вивченні пунктатів БЦЖ-оститів МБТ знайдені у 2 ($0,002 \pm 0,001\%$) першої групи та у 1 ($0,002 \pm 0,002\%$) дитини другої групи. Вивчення матеріалу, отриманого під час оперативного втручання, виявило МБТ у 6 ($0,005 \pm 0,002\%$) першої групи та у 2 ($0,003 \pm 0,002\%$) дітей другої групи, що частіше у 2 рази, але ця різниця недостовірна ($p < 0,05$). На підставі цього можна зробити висновок, що відкрита біопсія за якістю результатів значно перевершує пункційну.

За допомогою висновків гістологічних досліджень діагноз підтверджено у 96 ($44,04 \pm 3,37\%$) хворих. Найхарактернішу ознаку туберкульозного враження специфічні міліарні гранульоми, було знайдено у всіх 96 (100%) біоптатах.

При гістологічному дослідженні 27 зразків-біоптатів БЦЖ-оститів обох груп казеоз був знайдений в обох групах хворих приблизно з однаковою, але недостовірною частотою, у I групі у 21 ($0,017 \pm 0,004\%$), а у II групі – у 4 ($0,007 \pm 0,003\%$) біоптатах. Секвестри у I групі дітей з ускладненнями виявили у 15 ($0,012 \pm 0,003\%$) біоптатах, у II групі – у 3 ($0,005 \pm 0,003\%$) – ($p > 0,05$). Інші показники туберкульозного запалення також реєструвалися в обох групах приблизно з однією частотою, а саме: епітеліоїдно-клітинні формування у I групі мали місце у 16 ($0,013 \pm 0,003\%$), а у II групі – у 3 ($0,005 \pm 0,003\%$) біоптатах

($p > 0,05$). Клітини Пирогова-Лангханса знаходили у I групі у 10 ($0,008 \pm 0,002\%$) біоптатах, а у II групі – у 3 ($0,005 \pm 0,003\%$), що у 1,7 рази більше ($p < 0,05$). Неспецифічну інфільтрацію у I групі знаходили у 17 ($0,013 \pm 0,003\%$) досліджених, у II групі – у 3 ($0,005 \pm 0,003\%$) – ($p > 0,05$). Отримані нами морфологічні результати, як і дані інших наукових робіт вказують на те, що BCG-остеомієліт характеризується специфічною продуктивно-інфільтративною запальною реакцією, що в якісному відношенні ідентична туберкульозному остеомієліту [17, 32, 59].

Для експрес-діагностики використовувалося ПЛР-дослідження за допомогою приладів GeneXpert MTB/RIF у 19 ($11,11 \pm 2,41\%$) дітей з БЦЖ-лімфаденітами та холодними абсцесами. Поміж них у 11 ($6,43 \pm 1,88\%$) обстежених ця методика дала позитивний результат. ДНК МТБ була виявлена за допомогою GeneXpert у пунктатах 4 ($8,89 \pm 4,29\%$) дітей першої групи, та у 7 ($5,56 \pm 2,05\%$) дітей другої групи – ($p > 0,05$).

Після діагностики «місцевих» ускладнень БЦЖ-щеплень в усіх випадках лікування дітей розпочиналося консервативними методами. В основі останніх було застосування специфічних антибактеріальних препаратів у вікових дозах, серед яких превалювали рифампіцин, ізоніазид, етамбутол.

Поміж усіх «місцевих» ускладнень БЦЖ-щеплень консервативно проліковано 27 ($24,55 \pm 4,12\%$) дітей першої групи та 83 ($75,45 \pm 4,12\%$) дитини другої групи. У першій групі найбільше дітей – 13 ($48,15 \pm 9,80\%$) пролікованих консервативно мали лімфаденіти. У II групі з таким ускладненням вакцинації консервативно проліковано також переважна більшість – 76 ($91,57 \pm 3,07\%$) дітей, що у 1,9 рази більше ($t = 4,228$, $p < 0,001$). У той же час у I групі консервативно проліковано 12 ($44,44 \pm 9,75\%$) дітей з холодними абсцесами, а у II групі – 6 ($7,23 \pm 2,86\%$) досліджених дітей з таким діагнозом, що у 6,2 рази менше ($t = 3,662$, $p < 0,01$). Гранулематозні враження лікували консервативно у 1 ($1,20 \pm 1,20\%$) дитини II групи та у 2 ($7,41 \pm 5,14\%$) дітей I групи, що у 6,2 рази частіше, але ця різниця не є статистично достовірною ($t = 1,177$, $p > 0,05$). З 10 дітей, у яких було встановлено діагноз БЦЖ-гранулеми – 7 ($70,00 \pm 15,28\%$) було прооперовано

шляхом видалення гранулем з огляду на те, що гранулеми мають щільну капсулу, яка майже непроникна для специфічних препаратів.

У 13 дітей з інфільтративною формою лімфаденіту успішно застосовано запропонований нами консервативний спосіб лікування – «Спосіб лікування інфільтративної форми БЦЖ-лімфаденіту» (Патент України на корисну модель UA 114678 U, МПК А61К 31/00, А61К 31/4409 (2006.01), А61N 1/00, А61Р 31/06 (2006.01)).

За наявності симптомів нагноєння регіонарних лімфовузлів (почервоніння шкіри, посилення болю, появи флюктуації) переходили до хірургічного лікування. При тотальному гнійному розплавленні лімфовузла, що доведено за допомогою УЗД, на першому етапі використовували пункційний метод лікування з промиванням до чистих вод фізіологічним розчином хлориду натрію і водним розчином бетадину (1:10) та введенням ізоніазиду 5 мг/кг маси тіла або рифампіцину у дозі 10 мг/кг. Повторні пункції виконували 5-7 разів. Загоєння пункційної рани, зменшення враженого лімфовузла відбувалося протягом 12-20 діб, у середньому – за 15 діб.

У разі незавершеного розплавлення конгломерату лімфатичних вузлів або неефективності використання пункційного методу визначали показання до операції. Втручання полягало у розсіченні шкіри над утворенням, поширеному виділенні та видаленні конгломерату збільшених ненагноєних лімфовузлів та петрифікатів. У разі нагноєння казеозні маси та гнійний вміст вимивали розчинами антисептиків (бетадин, декасан, діоксидин), некротизовані залишки лімфовузлів видаляли шляхом кюретажу ложечкою Фолькмана. Післяопераційну рану дренивали шляхом введення гумового дренажу. Перев'язки проводили щоденно, при цьому рану промивали антисептиками, замінювали дренаж, місцево накладали аплікації з розчинами рифампіцину, димексиду, ізоніазидову мазь.

Окрім цього, нами застосовувалася запатентована методика лікування гнійно-некротичних та норицевих форм БЦЖ-лімфаденіту (патент України на корисну модель UA № 114679 U, МПК А61К 31/00, А61К 31/4409 (2006.01), А61N 1/00, А61В 17/22 (2006.01), А61Р 31/06 (2006.01), А61Р 29/00).

Оперативне втручання виконано у 72 (39,56±3,63%) хворих із «місцевими» ускладненнями БЦЖ-щеплень. Поміж них було 24 (33,33±5,59%) дитини першої групи та 48 (66,67±5,59%) дітей другої групи. Так, у 21 (29,17±5,39%) дітей проведена видалення патологічних утворів (лімфовузли, гранулеми), у 8 (11,11±3,73%) – розтин та дренивання ділянок нагноєння, у 43 (59,72±5,82%) – малоінвазивне інтрамуральне пункційно-аспіраційне лікування.

За нашими даними найбільшу частину прооперованих «місцевих» ускладнень у II групі – 36 (75,00±6,32%) дітей склали регіонарні лімфаденіти. Частота таких ускладнень у хворих II групи була у 1,8 рази більшою, ніж у I групі – 10 (41,67±10,28%) дітей ($t=2,762$, $p<0,01$). Холодні абсцеси у досліджених II групи прооперовано у 8 (16,67±5,44%) дітей, а у I групі – у 10 (41,67±10,28%) дітей, що у 2,5 рази частіше ($t=2,149$, $p<0,05$).

Серед операцій перевагу віддавали малоінвазивним пункційно-аспіраційним методикам. Так, у 21 (29,17±5,39%) дитини проведено видалення патологічних утворів (лімфовузли, гранулеми), у 8 (11,11±3,73%) – розтин та дренивання ділянок нагноєння, а у 43 (59,72±5,82%) – малоінвазивне інтрамуральне пункційно-аспіраційне лікування. У I групі застосовували пункційно-аспіраційну методику лікування у 5 (50,00±16,67%) дітей з лімфаденітами та 8 (80,00±13,33%) дітей з холодними абсцесами. Пункційне лікування холодних абсцесів у 8 (80,00±13,33%) дітей застосовано у 4 рази частіше, ніж їх розтин та дренивання у 2 (20,00±13,33%) дітей цієї групи ($t=3,183$, $p<0,05$).

Показами до оперативного видалення лімфатичних вузлів виступали наступні фактори: незавершене розплавлення конгломерату лімфатичних вузлів, що було підтверджено на УЗД як рівне співвідношення інфільтрованих ділянок та осередків деструкції тканини вузла, три неефективні спроби пункційно-аспіраційного методу лікування з замінним введенням антибіотиків у вузол, а також залишковий діаметр лімфатичного вузла більше 12 мм, що негативно впливав на васкуляризацію та іннервацію оточуючих тканин. З 10 дітей, у яких було встановлено діагноз БЦЖ-гранулеми – 7 (70,00±15,28%) було прооперовано

шляхом видалення гранулем з огляду на те, що гранулеми мають щільну капсулу, яка майже непроникна для специфічних препаратів.

Поміж 36 дітей з кістково-суглобовими ускладненнями БЦЖ-вакцинації виключно консервативно проліковано 7 ($0,004 \pm 0,001\%$) дітей. Поміж них було 6 ($0,005 \pm 0,002\%$) дітей першої групи і 1 ($0,002 \pm 0,002\%$) дитина – другої групи. Також консервативна терапія специфічними протитуберкульозними препаратами у відповідності з протоколами МОЗ України призначалася у предопераційний та післяопераційний період.

Більшості хворим на БЦЖ-остит (29 дітей – $80,56 \pm 6,69\%$) було проведено оперативне лікування. Показами до оперативного лікування слугували такі об'єктивні дані: м'якотканинні ускладнення оститів у вигляді флегмон та артритів; деструктивні зміни кісток на рентгенограмах, а саме діаметр порожнин розплавлення кістки більше 5 мм з наявністю секвестрів; відсутність позитивної клінічної та рентгенологічної динаміки впродовж 4 тижнів консервативної терапії.

Слід зауважити, що необхідність оперативних втручань з приводу БЦЖ оститів була достовірно вищою у I групі ($0,02 \pm 0,004\%$), у порівнянні з II групою ($0,007 \pm 0,003\%$) ($t=2,298$, $p<0,05$). Здебільшого це пов'язано із більшою кількістю дисемінованих ускладнень БЦЖ вакцинації у даній групі. Дітям I групи у лікуванні БЦЖ-оститів оперативне втручання застосоване у 25 ($0,02 \pm 0,004\%$) досліджених, що у 4 рази більше, ніж відсоток пролікованих консервативно 6 ($0,005 \pm 0,002\%$) дітей цієї групи ($t=3,354$, $p<0,01$). Поміж дітей II групи, що були вакциновані датською вакциною, оперативне втручання виконане 4 ($0,007 \pm 0,003\%$) щепленим, що у 3,5 рази частіше, ніж консервативне лікування у 1 ($0,002 \pm 0,002\%$) дитини, але ця різниця недостовірна ($t=1,387$, $p>0,05$).

Вибір операції визначався особливостями перебігу оститів. Дітям виконувалися наступні хірургічні втручання: розтин та дренивання флегмони м'яких тканин, остеотомія з некрсеквестректомією осередків деструкції кістки, остеотомія з некрсеквестректомією доповнені пластикою дефектів кісток, пункційно-аспіраційне лікування артритів.

Перевага віддавалась остеотоміям з некрсеквестректомією та пластикою дефектів кісток – 16 ($0,009 \pm 0,002\%$) дітям. Остеотомія з некрсеквестректомією осередків деструкції кістки без пластики виконана 6 ($0,003 \pm 0,001\%$) хворим, що у 3 рази менше, ніж операцій з пластикою ($t=2,683$, $p<0,05$). Розтин та дренивання флегмони проведено 7 ($0,004 \pm 0,001\%$) хворим, що у 2,5 рази менш часто, ніж остеотомія з пластикою ($t=2,236$, $p<0,05$). Пункційно-аспіраційне лікування артритів застосовано у 4 ($0,002 \pm 0,001\%$) дітей, що у 4,5 рази менш часто, ніж остеотомія з пластикою ($t=3,131$, $p<0,01$). Розтин та дренивання флегмони м'яких тканин, остеотомія з некрсеквестректомією без пластики, пункційно-аспіраційне лікування артритів використані виключно при лікуванні дітей I групи. При оперативному лікуванні дітей II групи з БЦЖ-оститами остеотомія в усіх випадках доповнена пластикою порожнини деструкції. Для пластики кісток використовували біологічний гідроксіапатит з додаванням протитуберкульозних препаратів. Обов'язковим є проведення іммобілізації враженої кінцівки у післяопераційному періоді.

Для оцінки віддалених результатів лікування дітей з БЦЖ-ускладненнями нами проведено анкетування пролікованих хворих протягом 3-5 років після його завершення. Встановлено, що віддалені результати і особливості перебігу перенесених «місцевих» та дисемінованих ускладнень відрізнялися по групам відповідно типам вакцин. Ці розбіжності демонструє розподіл дітей по групам здоров'я. У 1-й рік спостереження поміж 82 реконвалесцентів I групи (щеплених BCG-1 вакциною), у першу «групу здоров'я» було віднесено 34 ($41,46 \pm 5,47\%$) дитини, у яких були місцеві ускладнення, а поміж 136 дітей II групи (щеплених SSI-вакциною), у яких були місцеві ускладнення, у цю «групу здоров'я» віднесено 81 ($59,56 \pm 4,22\%$) реконвалесцент, що у 1,4 рази більше ($t=2,620$, $p<0,05$). На 2-й рік спостереження у першій «групі здоров'я» перебувало 38 ($46,34 \pm 5,54\%$) реконвалесцентів першої групи досліджених (BCG-1), а з другої групи (SSI) – 96 ($70,59 \pm 3,92\%$) реконвалесцентів, що у 1,5 рази більше ($t=3,573$, $p<0,001$).

Відновлення дітей із оститами викликаних датською вакциною також відбувалося швидше, ніж у дітей, щеплених російською вакциною. На перший рік

спостереження серед обстежених з оститами після щеплення BCG-1 вакциною у другій «групі здоров'я» перебували – 15 ($18,29 \pm 4,30\%$) реконвалесцентів, а після щеплення SSI-вакциною – 2 ($1,47 \pm 1,04\%$) реконвалесценти, що у 12 раз менше ($t=3,802$, $p<0,01$). У четверту «групу здоров'я» віднесено 2 ($2,44 \pm 1,71\%$) реконвалесцентів першої групи з дисемінованими ускладненнями внаслідок вакцинації російською вакциною. Реконвалесцентів вакцинованих датською вакциною у четвертій «групі здоров'я» у цей рік спостереження взагалі не було, що на нашу думку можна віднести на рахунок меншої агресивності цієї вакцини.

На 2-й рік спостереження внаслідок щеплення російською вакциною із встановленим діагнозом БЦЖ-остит до I групи здоров'я віднесено 15 ($18,29 \pm 4,30\%$) реконвалесцентів, а внаслідок щеплення датською вакциною – 4 ($2,94 \pm 1,45\%$) реконвалесцентів, що у 6,2 рази менше ($t=3,383$, $p<0,01$). У цей рік спостереження внаслідок щеплення російською вакциною до другої «групи здоров'я» віднесено 8 ($9,76 \pm 3,30\%$) реконвалесцентів БЦЖ-оститів, а внаслідок щеплення датською вакциною – 1 ($0,74 \pm 0,74\%$) реконвалесцент, що у 13 раз менше ($t=2,667$, $p<0,05$), що на нашу думку знов-таки свідчить за меншу загальну агресивність цього штаму вакцини.

На 2-й рік спостереження внаслідок щеплення російською вакциною до третьої «групи здоров'я» віднесено 3 ($3,66 \pm 2,09\%$) реконвалесценти, а внаслідок щеплення датською вакциною у цій «групі здоров'я» реконвалесцентів не було. Нам здається, що перелічене свідчить за більш виражений загальний негативний вплив вакцини BCG-1.

При аналізі тривалості основної терапії місцевих ускладнень виявлено, що протягом 9 міс продовжували лікування 11 ($13,41 \pm 3,79\%$) дітей із першої групи щеплених і 6 ($4,41 \pm 1,77\%$) – із другої групи вакцинованих, що менше у 3,0 рази ($t=2,152$, $p<0,05$). Протягом 12 міс з «місцевими» ускладненнями продовжували терапію 4 ($4,88 \pm 2,39\%$) дітей із першої групи, а у другій групі лікування усіх дітей вже було завершено.

Усі діти обох груп з БЦЖ-оститами перебували на основній терапії протягом перших 6 міс. Протягом 9 міс лікувалися 20 ($24,39 \pm 4,77\%$) дітей із I групи

досліджених з БЦЖ-оститами та 4 ($2,94 \pm 1,45\%$) дитини із II групи, що менш часто у 8,3 рази ($t=4,303$, $p<0,001$). Протягом 12 міс отримували терапію 6 ($7,32 \pm 2,89\%$) дітей із першої групи і 1 ($0,74 \pm 0,74\%$) дитина із другої групи ($t=2,206$, $p>0,05$).

З огляду на отримані результати встановлено, що лікування місцевих ускладнень та оститів внаслідок щеплення російською вакциною тривало довше.

Оцінка контрольних проб Манту також засвідчила більш агресивну реакцію на російську вакцину. Результати проби Манту ≥ 17 мм у I групі з БЦЖ-оститами виявлені у 11 ($13,41 \pm 3,79\%$) дітей, у II групі – у 2 ($1,47 \pm 1,04\%$) дітей, що у 9 разів менше ($t=3,038$, $p<0,05$).

При оцінці віддалених наслідків перенесених БЦЖ-оститів виявлено, що порушення функції враженої кінцівки через 3 міс специфічної терапії зберігалася у 10 ($4,59 \pm 1,42\%$) дітей, серед них у 9 ($10,98 \pm 3,47\%$) дітей першої групи та 1 ($0,74 \pm 0,23\%$) дитина з другої групи ($t=2,945$, $p<0,05$). Атрофія м'язів враженої кінцівки зберігалася після основної терапії лише у двох ($2,44 \pm 1,71\%$) дітей першої групи. Після 3 міс основного протитуберкульозного лікування відмічалася формування нориць у 3 ($3,66 \pm 2,09\%$) дітей першої групи. Атрофія м'язів та формування нориць не відмічалася у дітей другої групи. Таким чином, частота незадовільних результатів лікування оститів вище у першій групі.

Усі перераховані результати свідчать про більш агресивні властивості російської вакцини БЦЖ, а тому і більш затяжний термін лікування викликаних вказаною вакциною ускладнень як місцевого характеру, так і оститів.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена вирішенню актуальної наукової задачі дитячої хірургії – підвищити ефективність лікування хворих дітей з ускладненнями БЦЖ-вакцинації шляхом проведення порівняльного аналізу ролі штаму БЦЖ-вакцини та ряду факторів ризику щодо розвитку ускладнень щеплень, оцінки особливостей діагностики та впливу різних способів їх лікування, у тому числі й хірургічних на основі запропонованих оригінальних методик.

1. Поміж ендогенних факторів розвитку ускладнень БЦЖ-вакцинації вирішальну роль відігравали: знижений імунітет та супутні захворювання дитини (хронічні вогнища запалення та інфекції ($24,77 \pm 2,93$)%, анемія ($27,98 \pm 3,05$)%, вроджені вади ($14,68 \pm 2,40$)%, алергійні ($15,14 \pm 2,43$)% та неврологічні захворювання ($12,84 \pm 2,27$)%. З боку матерів найбільший вплив на виникнення ускладнень щеплення мали вірусно-бактеріальні захворювання ($45,41 \pm 3,38$)%. Між екзогенних факторів вплив на розвиток ускладнень мали значення місце проживання дитини (у мешканців сел ускладнення виникали у 52 ($23,85 \pm 2,89$)%, а у мешканців міст – 166 ($76,15 \pm 2,89$)% осіб, що у 3,2 разу частіше), несприятливі екологічні умови (найбільша кількість ускладнень БЦЖ-вакцинації зареєстрована на сході Сумської області, який є найбільш екологічно забрудненим регіоном – у $58,26 \pm 3,35$ % дітей).

2. Питома вага всіх ускладнень у I групі (вакцина російського виробництва) становила 0,06%, у II групі (вакцина данська) – 0,23%. У II групі ускладнення трапилися у 3,8 разу частіше, ніж у першій ($p < 0,001$). Проте, російська вакцина стала причиною розвитку дисемінованого типу ускладнень у $37,80 \pm 5,39$ % щеплених дітей, а при щепленні данською вакциною такі ускладнення мали місце у $3,68 \pm 1,62$ % досліджених дітей ($p < 0,001$).

3. Особливістю клінічного перебігу місцевих та дисемінованих ускладнень БЦЖ-вакцинації була відтермінованість їхньої маніфестації та атиповість клінічного перебігу, що змушувало звертатися за допомогою на стадії абсцедування (33,8%) та деструкції (20,42%). У I групі переважав розвиток

холодних абсцесів ($43,14 \pm 7,00$)%, у II групі – розвиток пахвових лімфаденітів ($85,50 \pm 3,09$)%. При БЦЖ-оститах переважало враження стегнових кісток – у $41,67 \pm 2,60$ % досліджених, гомілкових кісток – у ($30,56 \pm 2,43$)% дітей. Враження променевих і ліктьових кісток верхніх кінцівок трапилося у 9 ($25,0 \pm 2,29$)% дітей, що у 2,9 разу менш часто, ніж кісток нижніх кінцівок у 26 ($72,22 \pm 2,36$)% дітей ($p < 0,001$).

4. Ультразвукове дослідження лімфатичних вузлів з доплерографією виявляло БЦЖ-лімфаденіти глибокого розташування, які недосяжні для мануального дослідження у стадії інфільтрації у $20,42 \pm 3,40$ % дітей, явища абсцедування у $33,80 \pm 3,98$ % дітей, деструкцію у $20,42 \pm 3,40$ % дітей. Ступінь виявленої деструкції визначав покази до оперативного лікування таких ускладнень. При діагностиці БЦЖ-оститів найбільшу цінність мали рентгенологічні ознаки: деформація архітектоники, наявність остеопорозу, ділянки деструкції кістки та хряща. Максимальна кількість рентгенологічних змін була зареєстрована у щеплених I групи.

5. Поміж дітей з «місцевими» ускладненнями консервативно проліковано 24 ($33,33 \pm 5,59$)% дитини I групи та 48 ($66,67 \pm 5,59$)% дітей II групи. У I групі кількість прооперованих дітей з холодними абсцесами та лімфаденітами були однаковими по ($41,67 \pm 10,28$)%. Найбільше дітей II групи прооперовано з регіонарними лімфаденітами ($75,00 \pm 6,32$)%. Перевага віддавалася малоінвазійним пункційно-аспіраційним методикам ($59,72 \pm 5,82$)%. Більшості хворих на БЦЖ-остит (29 дітей – $80,56 \pm 6,69$ %) було проведено оперативне лікування. Загальна частота оперативних втручань у I групі була майже у 3 разу більшою ніж у II групі ($p < 0,05$), а оперативне втручання дітям I групи при лікуванні БЦЖ-оститів застосоване у 4 рази частіше, ніж відсоток пролікованих консервативно ($p < 0,01$). Перевага віддавалася остеотоміям з некрсеквестректомією та пластикою дефектів кісток. Для пластики кісток використовували біологічний гідроксіапатит з додаванням протитуберкульозних препаратів.

6. Встановлено, що лікування місцевих ускладнень та оститів у дітей, щеплених російською вакциною тривало довше. Це засвідчує більшу агресивність

цього штаму, що підтверджують результати контрольних проб Манту: папула ≥ 17 мм у I групі – $(13,41 \pm 3,79)\%$ дітей, у II групі – у $(1,47 \pm 1,04)\%$ дітей, що у 9 разів менш часто ($p < 0,05$). При оцінці віддалених наслідків перенесених БЦЖ-оститів виявлено, що порушення функції враженої кінцівки через 3 міс специфічної терапії зберігалася у $(10,98 \pm 3,47)\%$ дітей I групи та $(0,74 \pm 0,23)\%$ дітей II групи ($p < 0,05$), атрофія м'язів зберігалася лише у дітей I групи $(2,44 \pm 1,71)\%$, нориці формувалися лише у щеплених I групи $(3,66 \pm 2,09)\%$. Перелічене свідчить за більш агресивні властивості штаму російської вакцини БЦЖ, що зумовлює і більш затяжний термін лікування ускладнень як місцевого характеру, так і оститів, викликаних цією вакциною.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою зниження частоти післявакцинальних ускладнень БЦЖ-щеплень важливо враховувати анамнез щодо здоров'я матерів, перебігу вагітності, пологів, вивчати наявність вроджених вад, виявляти особливості здоров'я дитини.

2. З огляду на перелічене рекомендовано після 2 міс з часу щеплення проводити активне спостереження за вакцинованими дітьми на предмет можливого розвитку БЦЖ-ускладнень.

3. Для швидкого і безболісного уточнення діагнозу місцевих ускладнень БЦЖ-вакцинації необхідне обов'язкове використання ультразвукової діагностики з доплерографією. У діагностиці БЦЖ-оститів не втрачає актуальності рентгенодіагностика кісток у двох проєкціях, а у виключних випадках – комп'ютерна томографія. Покази до цих методик мають бути достатньо зваженими.

4. При лікуванні ускладнень БЦЖ-щеплень перевагу необхідно віддавати малотравматичним методикам. При місцевих ускладненнях потрібно вдаватися до пункційних методик лікування під контролем УЗД. Холодні абсцеси та абсцедуючі лімфаденіти рекомендуємо лікувати шляхом пункції та введення ізоніазиду 5 мг/кг або рифампіцину 10 мг/кг у порожнину. При відмежованій інфільтративній формі лімфаденіту, після трьох неефективних спробах пункційно-аспіраційного методу, а також при залишковому діаметрі лімфатичного вузла понад 12 мм рекомендуємо видалення вузлів у межах здорових тканин; при гранулематозних ускладненнях – видалення гранулеми.

5. При БЦЖ-оститах за наявності кісткових дефектів, що перевершують 5 мм у діаметрі, показана некрсеквестрэктомія з одноетапною пластикою дефектів біологічним гідроксіапатитом з додаванням місцевих протитуберкульозних препаратів.

6. Враховуючи більш частий розвиток важких дисемінованих ускладнень внаслідок щеплень російською вакциною штаму VCG-1 та їх триваліший перебіг, необхідно надавати перевагу іншим вакцинам. З іншого боку,

данська вакцина також схильна викликати доволі часті місцеві ускладнення. З огляду на перелічене необхідно запровадити державну програму по відновленню розробки ефективної та безпечної вітчизняної вакцини БЦЖ.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Абаев Ю. К. Костные осложнения вакцинопрофилактики туберкулеза / Ю. К. Абаев // *Здравоохранение (Минск)*. – 2016. – №3. – С.44-50.
2. Аксенова В. А. Вакцинопрофилактика туберкулеза: значение и проблемы / В. А. Аксенова, Д. Т. Леви, Е. В. Фолина // *Проблемы туберкулеза и болезней легких*. – 2009. – № 1. – С.10-16.
3. Аксенова В. А. Очаг туберкулезной инфекции и его значение в развитии туберкулеза у детей / В. А. Аксенова, Н. И. Клевно, С. М. Кавтарашвили // *Туберкулез и болезни легких*. – 2015. – №1. – С.19-24.
4. Аксёнова В. А. Туберкулёз у детей и подростков / В. А. Аксёнова, Т. А. Севастьянова // *Лечащий врач* – 2013. – №1. – С.35-39.
5. Александрова Е. Н. Туберкулез у детей в ранних возрастных группах и подростков в Саратовской области / Е. Н. Александрова, Т. И. Морозова, Н. П. Докторова // *Туберкулез и болезни легких*. – 2016. – № 6. – С. 25-30.
6. Аронов А. М. Биоконпозиты на основе фторполимеров с гидроксиапатитом для интрамедуллярных имплантантов / А. М. Аронов [и др.] // *Мед. Техника*. – 2010. – № 3. – С. 35-41.
7. Барбова А. І. Порядок використання молекулярно-генетичних методів у лабораторіях з діагностики туберкульозу в Україні: методичні рекомендації / А. І. Барбова, О. А. Журило, Н. М. Жеребко, А. О. Чайка. – Київ, 2014. – 17 с.
8. Білогорцева О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей в Україні та шляхи удосконалення надання протитуберкульозної допомоги дітям / О. І. Білогорцева // *Современная педиатрия*. – 2014. – № 5 (61). – С. 22-26.
9. Біломеря Т. А. Ускладнення у дітей після БЦЖ-вакцинації / Т. А. Біломеря, Г. М. Коломійцева, Т. А. Кирилова // *Інфекційні хвороби*. – 2011. – № 1. – С. 53-55.
10. Бобровицкая А. И. Особенности общего реактивного потенциала организма у детей раннего возраста при БЦЖ-лимфаденитах / А. И. Бобровицкая, Т. Ф. Голубова, В. В. Суходольская, Л. А. Захарова // *Актуальная инфектология*. – 2014. – №4(5). – С. 16-19.

11. Болотникова В. А. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулеза у детей первого года жизни / В. А. Болотникова, К. М. Яворский, В. К. Олейник [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 18-19.
12. Бондарчук О. Б. Ускладнення після вакцинації та ревакцинації БЦЖ // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2007. – №3 (08). – С. 54-56.
13. Васильева Е. Б. Выявление, диагностика и клиническое течение туберкулеза у детей с ВИЧ-инфекцией / Е. Б. Васильева, М. Э. Лозовская, Л. В. Ключкова, Ю. А. Яровая // Туберкулез и болезни легких. – 2018. – №96(1). – С.31-34.
14. Гинда С. С. Характеристика типа иммунного ответа у детей с различными осложнениями после вакцинации и ревакцинации вакциной БЦЖ / С. С. Гинда, К. М. Яворский, С. С. Кульчицкая // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 24-25.
15. Голка Г. Г. Роль і значення полімеразної ланцюгової реакції в діагностиці кістково-суглобового туберкульозу / Г.Г. Голка, І.М. Калмикова, О.Г. Фадєєв [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2016. – №3(26). – С.28-32.
16. Грицай М. П. Особливості перебудови імплантатів при заміщенні кісткових дефектів у дітей з БЦЖ-оститом / М. П. Грицай, В. М. Цокало, А. Р. Баран // Літопис травматології та ортопедії. – 2014. – № 1-2. – С. 244-245.
17. Давиденко В. Б. Підсумки 40-річних наукових досліджень харківської клініки дитячої хірургії щодо покращення лікування гострих гнійно-запальних захворювань у дітей / В. Б. Давиденко, Ю. В. Пашенко, Н. В. Давиденко // Хірургія дитячого віку: науково-практичний журнал. – 2017. – №1 (54). – С. 19-25.
18. Дужий І. Д. БЦЖ-остити у дітей дошкільного віку із захворюваннями кісток / І. Д. Дужий, М. Ю. Шевченко, Ю. Ю. Шевченко [та ін.] // Хірургія дитячого віку: науково-практичний журнал. – 2014. – №1-2(42-42). – С. 56-60.
19. Дужий І. Д. Особливості БЦЖ-оститів у дітей дошкільного віку / І. Д. Дужий, М. Ю. Шевченко, Д. В. Овечкін, А. В. Гнашко // Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина. – 2012. – №2. – С. 133-137.

20. Дужий І. Д. Особливості БЦЖ-ускладнень у дітей раннього віку / І. Д. Дужий, М. Ю. Шевченко, Ю. Ю. Шевченко, А. В. Гнашко // Туберкульоз в сучасному світі – частота, симптоми, лікування. – 2013. – №1. – С. 105-112.
21. Дужий І. Д. До клінічного перебігу і діагностики туберкульозних оститів / І. Д. Дужий, О. І. Дужа-Еластал, Л. А. Бондаренко, І. Я. Гресько // Актуальные проблемы медицины и биологии. – 2007. – №1 (35). – С. 78-83.
22. Дужий І. Д. Чинники ризику розвитку ускладнень БЦЖ-вакцинацій / І. Д. Дужий, М. Ю. Шевченко, Ю. Ю. Шевченко [та ін.] // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – № 4. – С. 37-41.
23. Дужий І. Д. Штам вакцини БЦЖ як чинник розвитку післявакцинальних ускладнень / І. Д. Дужий, В. А. Сміянов, М. Ю. Шевченко [та ін.] // Лікарська справа. Врачебное дело. – 2016. – № 3-4. – С. 33-39.
24. Затолочина К. Э. Зарубежные системы мониторинга безопасности вакцин / К. Э. Затолочина, И. И. Снегирева, Н. А. Озерецковский [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2013. – № 4(71). – С. 89-94.
25. Казьмина Е.А. Особенности эпидемиологии, диагностики и хирургического лечения БЦЖ-оститов у детей: автореф. дис. на соиск. научн. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.16 “Фтизиатрия” / Е. А. Казьмина – СПб, 2007 – 20с.
26. Камаева Н. Г. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулезных оститов у детей, вакцинированных БЦЖ / Н. Г. Камаева, Ю. П. Чугаев, Л. М. Гринберг [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 1. – С. 16-20.
27. Камаева Н. Г. Костные осложнения противотуберкулезной вакцинации у детей Свердловской области / Н. Г. Камаева, Ю. П. Чугаев, Л. М. Гринберг [и др.] // Фтизиатрия и пульмонология – 2011. – № 2 (2) – С. 80-81.
28. Кирилова Е. С. Оптимизация лучевой диагностики при туберкулезных оститах у детей младшего возраста: автореф. дис. на соиск. научн. степени канд. мед. наук: спец. 14.00.26 “Фтизиатрия” / Е. С. Кирилова. – СПб., 2006. – 21 с.

29. Киселевич О. К. Диагностика осложнений после БЦЖ-вакцинации у детей раннего возраста в современных условиях / О. К. Киселевич, А. Н. Юсубова, Е. В. Богданова, Т. А. Севостьянова // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2012. – N 4. – С. 10-14.

30. Киселевич О. К. Значение вакцинации БЦЖ в развитии генерализованных форм туберкулеза у детей раннего возраста / О. К. Киселевич, Т. А. Севостьянова, Е. В. Богданова [и др.] // Вакцинология 2010. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней. Тез. докл. – М.: 2010 – С. 58.

31. Климов В. В. Иммунная система и основные формы иммунопатологии / В. В. Климов. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. – 224 с.

32. Коваленко К. Н. Деструктивные поражения костей при микобактериальных процессах у детей с первичными иммунодефицитами (клинико-диагностические и тактические особенности) / К. Н. Коваленко, А. Ю. Мушкин, Е. В. Галкина [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 10(3). – С. 60-64.

33. Коноплицький В. С. Перебіг БЦЖ-лімфаденітів у дітей / В. В. Погорілий, В. С. Коноплицький, О. Г. Якименко // Хірургія дитячого віку: Науково-практичний медичний журнал. – 2014. – N 1/2. – С. 51-55.

34. Костинов М. П. Клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты / М.П Костинов, В.А Аксенова. – М., 2004. – С. 61-67.

35. Костроміна В. П. БЦЖ-вакцинація у дітей та її можливі ускладнення / В. П. Костроміна, В. О. Стриж // Здоров'я України. – 2008. – № 4/1. – С. 54-55.

36. Костроміна В. П. Ефективність первинної вакцинації та ревакцинації вакциною БЦЖ штаму VCG-1 Росія / В. П. Костроміна, О. Ю. Летц // Український пульмонологічний журнал. – 2009. – № 1. – С. 25-28.

37. Ксьонз І. В. Регіонарний специфічний лімфаденіт після щеплення БЦЖ у дітей. Погляд на проблему. Хірургічний менеджмент / І.В. Ксьонз [та ін.] // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – № 2. – С. 41-45.

38. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Меньшиков В. В. М.: Медицина, – 1987 год – 368 с.
39. Лакоткина Е.А. Поствакцинальные осложнения (клиника, диагностика, лечение, профилактика): Пособие для практического врача / Под редакцией чл-корр. РАМН д.м.н., проф.В.В. Ивановой. – СПб: Санкт-Петербургский медицинский информационно-аналитический центр, 2004. – 79 с.
40. Леви Д. Т. Исследование защитного действия противотуберкулезных вакцин в эксперименте / Д. Т. Леви, Н. В. Александрова, Е. В. Лебединская, А. В. Наконечная // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2017. – Т.17. – №4. – С. 253-257.
41. Левицкий А. Ф. Радикально-восстановительные операции при туберкулезном остите у детей с применением биоимплантантов / А. Ф. Левицкий, Н. П. Кисель, Е. А. Мельник, А. С. Приходько // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2012. – №1 – С. 41-43.
42. Лепшина С. М. Результаты мониторинга осложнений вакцинации БЦЖ / С. М. Лепшина // Здоровье ребенка. – 2015. – №1 (60) – С. 7-10.
43. Лобач Ю.Б. Імунологічні порушення в тканинах ясен у дітей з запальними неспецифічними захворюваннями під нижньощелепних лімфатичних вузлів та патогенетичне обґрунтування їх корекції в комплексному лікуванні: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.22 “Стоматологія” / Ю. Б. Лобач. – Полтава, 2015. – 22 с.
44. Медуницин Н. В. Вакцинология / Н. В. Медуницин. – М.: Триада-Х. – 2010. – 512с.
45. Мельник В. П. Щеплення вакциною VCG. За чи проти? / В. П. Мельник // Український пульмонологічний журнал. – 2008. – №3, додаток. – С. 159-160.
46. Миронов А. Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть первая / А. Н. Миронов. – М.: Гриф и К, 2012. – 536 с.

47. Миронов А. Н. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая / А. Н. Миронов. – М.: Гриф и К, 2012. – 212 с.

48. Наказ МОЗ України від 29.07.96р. №233 «Про затвердження Інструкції щодо надання медико-санітарної допомоги хворим на туберкульоз».

49. Наказ МОЗ України від 04.09.2014 № 620 "Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі".

50. Наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1091 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при туберкульозі». Туберкульоз: Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги. – Київ, 2012. – 166 с.

51. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 30.10.2009 № 787 «Інструкція про застосування БЦЖ вакцини SSI».

52. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 07.07.2008 г. № 366 «Про затвердження програми переходу до протитуберкульозного щеплення вакциною БЦЖ SSI (данський штам) в Україні».

53. Наказ від 28.10.2003 № 499 «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легенів».

54. Нізова Н. М. Туберкульоз в Україні (Аналітично-статистичний довідник за 2004-2014) / Відповідальні редактори: Н. М. Нізова, М. В. Голубчиков Київ, 2015. – 116с.

55. Норейко Б. В. Поствакцинальные изменения подмышечных лимфатических узлов у подростков в отдаленные сроки после первичной вакцинации БЦЖ / Б. В. Норейко, Т. М. Шумляева, Д. А. Грейлих // Здоровье ребенка. – 2010. – №5. – С. 110-112.

56. Озерецковский Н. А. Национальный календарь профилактических прививок – основа системы иммунопрофилактики инфекционных болезней / Н. А.

Озерецковский, К. Э. Затолочина, С. Г. Алексина // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2013. – №4. – С.82-88.

57. Охват иммунизацией [Электронный ресурс]. – Женева: Информационный бюллетень ВОЗ, 2014. – №378. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs378/ru/>.

58. Піскур З. І. Поєднання туберкульозу мозкових оболонок і центральної нервової системи з туберкульозом органів дихання у дітей / З. І. Піскур // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. – 2015. – №4 (23). – С. 53-57.

59. Поворознюк В. С. Проблемы диагностики и хирургического лечения туберкулезного остеомиелита (БЦЖ-остита) у детей раннего возраста / В. С. Поворознюк, Л. Н. Егорова, А. В. Мангов, Т. И. Такоева // Хірургія дитячого віку. – 2005. – № 2. – С. 21-27.

60. Позднякова А. С. Современные аспекты диагностики и дифференциальной диагностики осложнений после вакцинации БЦЖ / А. С. Позднякова, М. В. Альварес, Л. К. Суркова [и др.] // Туберкулез и болезни легких – 2010 – № 6 – С. 25-28.

61. П'ятночка І. Т. Поствакцинні БЦЖ-ускладнення у дітей / І. Т. П'ятночка, С. І. Корнага, Ю. В. Довбуш [та ін.] // Здоров'я і суспільство. – 2012. – №5. – С. 54-57.

62. Севостьянова Т. А. Анализ причин осложнений после вакцинации БЦЖ / Т. А. Севостьянова, Д. Т. Леви, Н. В. Александрова, В. А. Аксенова // Туберкулез и болезни легких – 2013 – № 6 – С. 80-81.

63. Севостьянова Т. А. Мониторинг осложнений вакцинации БЦЖ, БЦЖ-М в Российской Федерации / Т. А. Севостьянова, В. А. Аксенова, А. В. Гордина // Фтизиатрия и пульмонология. – 2011 – № 2 (2) – С.86-87.

64. Севостьянова Т. А. Оказание фтизиатрической помощи детям раннего возраста с костно-суставным туберкулезом и осложнениями VCG- вакцинации / Т. А. Севостьянова, А. В. Алаторцев // Фтизиатрия и пульмонология. – 2011 – № 2 (2) – С. 99-100.

65. Скрыгина Е. М. Молекулярно-генетический метод в диагностике осложненной БЦЖ-вакцинации у детей / Е. М. Скрыгина, О. М. Залуцкая, М. И. Дюсьмикеева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013 – № 10 – С. 23-28.
66. Сорокман Т. В. Проблема вакцинації дітей та підлітків / Т. В. Сорокман, Т. П. Груба, Д. М. Бешега, Л. В. Швигар // Буковинський медичний вісник – 2011. – Т.15, №1 (57) – С.187-190.
67. Таточенко В. К. Иммунопрофилактика-2011 (справочник) / В. К. Таточенко, Н. А. Озерецковский, А. М. Федоров. – М.: ИПК Континент – пресс, 2011. – 198 с.
68. Учайкин В. Ф. Руководство по клинической вакцинологии / В. Ф. Учайкин, О. В. Шамшева. – М.: Гэотар-Медиа, 2006. – 592 с.
69. Фещенко Ю. І. Особливості епідеміологічної ситуації щодо туберкульозу у дітей в Україні / Ю. І. Фещенко, В. М. Мельник, О. І. Білогорцева [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2016. – №4. – С. 5-7.
70. Фомичева Н. И. Проблемы дифференциальной диагностики осложненной вакцинации БЦЖ / Н. И. Фомичева, Т. А. Хижняк, М. В. Дышко [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 5. – С. 14-16.
71. Фтизиатрия: Национальное руководство / Под ред. М.И. Перельмана. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 512 с.
72. Фтизіатрія у схемах, таблицях та рисунках: навч.-метод. посібник / О.С. Шевченко, О.І. Чопорова, С.Л. Матвеева [та ін.] – Харків: ХНМУ, 2016. – 176 с.
73. Цокало В. М. Про недоцільність довготривалого консервативного лікування туберкульозного та БЦЖ-оститу кісток кінцівок у дітей раннього віку / В. М. Цокало, М. П. Грицай // Вісник ортопедії, травматології та протезування – 2012. – №4. – С.34-40.
74. Чугаев Ю. П. Противотуберкулезная вакцинация БЦЖ: "за" и "против" / Ю. П. Чугаев, Д. Н. Голубев, Н. Г. Камаева [и др.] // Фтизиатрия и пульмонология. – 2011 – №1. – С.90-97.

75. Шевченко С. Ю. Случай тяжелого распространенного внелегочного туберкулеза / С. Ю. Шевченко, Е. В. Кульчавеня, Д. Т. Холтобин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2016. – №10. – С. 73-75.
76. Aghoutane E. M. Tuberculosis of the wrist in children: A rare manifestation / E. M. Aghoutane, T. Salama, R. El Fezazi // *Int J Mycobacteriol.* – 2017. – V. 6(1). – P. 106-107.
77. Aeras T. B. Vaccine Research and Development: A Business Case for Investment. Rockville: Aeras; 2014. Available at: <http://bit.ly/1EodJBj>
78. Al-Azri M. S. Bacille Calmette-Guérin Vaccine-Induced Tuberculous Hip Osteomyelitis in an Infant: Case report / M. S. Al-Azri, J. Manarang, Y. Al-Mufargi // *Sultan Qaboos University Medical Journal.* – 2017 – V.17(3). – P. 358-362.
79. Al-Hajoj S. Molecular confirmation of bacillus Calmette Guerin vaccine related adverse events among / S. Al-Hajoj, Z. Memish, N. Abuljadayel, R. AlHakeem, F. AlRabiah, B. Varghese // *Saudi Arabian children. PLoS One.* – 2014. – V. 9. – P.1-5. - e113472.
80. Al-Maqbali A. A. The Adverse Events, Signs, and Management of Neonatal Bacillus Calmette-Guérin Vaccine Overdose / A. A. Al-Maqbali, A. S. Al-Maani // *Oman Medical Journal.* – 2016. – V. 31(4). – P. 315-317.
81. Alzomor O. Unusual Presentation of Bacille Calmette-Guérin (BCG) Osteomyelitis in Immunocompetent Saudi Child: A Case Report / O. Alzomor, E. E. Bukhari, A. Alfrayh // *International Multispecialty Journal of Health.* – 2016. – V.2. – P. 17-21.
82. Anonymous. BCG vaccine. WHO position paper // *Wkly Epidemiol Rec.* – 2004. – V. 79. – P. 27-38.
83. Arnaoutakis D. Cranioplasty using a mixture of biologic and nonbiologic agents / D. Arnaoutakis, A. Bahrami, E. Jason [et al] // *JAMA Facial Plastic Surgery.* – 2018. – V.20(1). – P. 9-13.
84. Ayazi P. Effect of oral cephalexin in the treatment of BCG lymphadenitis./ P. Ayazi, A. Mahyar, A. Taremiha, N. Ghorani, N. Esmailzadehha // *Infez Med.* – 2014. – V. 22(2). – P. 112-117.

85. Baek S. O. BCG vaccination-induced suppurative lymphadenitis: four signs to pay attention to / S. O. Baek, H. S. Ko, H. H. Han // *Int Wound J.* – 2017. – doi:10.1111/iwj.12755
86. Bahri A. Disseminated BCG infection: a four case study / A. Bahri, T. Boudawara, S. Makni, M. Kharrat, A. Triki [et al] // *Med Mal Infect.* – 2001. – V. 31. – P. 519-553.
87. Barari-Savadkouhi R. A study of the incidence of BCG vaccine complications in infants of Babol, Mazandaran (2011-2013) / R. Barari-Savadkouhi, A. Shour, J. Masrour-Roudsari // *Caspian J Intern Med.* – 2016. – V. 7(1). – P. 48-51.
88. BCG VACCINE SSI — Summary of Product Characteristics. [http://www.ssi.dk/English/Vaccines/BCG Vaccine Danish Strain Discription](http://www.ssi.dk/English/Vaccines/BCG%20Vaccine%20Danish%20Strain%20Discription).
89. Behjati B. Post BCG, lymphadenitis in vaccinated infants in Yazd, Iran / B. Behjati, J. Ayatoollahi // *Iran J Pediatr.* – 2008. – V. 18. – P. 351-356.
90. Behr M. A. Correlation between BCG genomics and protective efficacy / M. A. Behr // *Scand J Infect Dis.* – 1999. – V. 33. – P. 249-252.
91. Behr M. A. A historical and molecular phylogeny of BCG strains / M. A. Behr, P. M. Small // *Vaccine.* – 1999. – V. 17. – P. 915-922.
92. Behr M. A. Has BCG attenuated to impotence? / M. A. Behr, P. M. Small // *Nature.* – 1997. – V. 389. – P. 133-134.
93. Bobrovytska A. I. Organism`s main reactive potential specialities of young children by BCG-lymphadenitis / A. I. Bobrovytska, T. F. Holubova, V. V. Sukhodolska // *Інфекційні хвороби.* – 2015. – V. 1. – P. 45-48.
94. Bolger T. Complications associated with the bacille Calmette-Guérin vaccination in Ireland / T. Bolger, M. O'Connell, A. Menon, K. Butler // *Arch. Dis. Child.* – 2006. – V. 91(7). – P. 594-597.
95. Bonah C. Packaging BCG: Standardizing an Anti-Tuberculosis Vaccine in Interwar Europe / C. Bonah // *Science in Context.* – 2008. – V. 21(2). – P. 279-310.
96. Borgdorff M.W. The re-emergence of tuberculosis: what have we learnt from molecular epidemiology? / M. W. Borgdorff, D. van Soolingen // *Clinical Microbiology and Infection.* – 2013. – Vol. 19 – Issue 10. – P.889-901.

97. Bolursaz M. R. Bacillus Calmette-Guérin vaccine complications in Iranian children at a University Hospital / M. R. Bolursaz, F. Lotfian, A. A. Velayati // *Allergol Immunopathol (Madr)*. – 2017. – V. 45(4). – P. 356-361.
98. Brewer T. F. Preventing tuberculosis with bacillus Calmette-Guerin vaccine: a meta-analysis of the literature / T. F. Brewer // *Clin Infect Dis*. – 2000. – V. 31. – P. 64-67.
99. Bukhari E. Bacillus calmette e gaerin lymphadenitis: a 6- year experience in two saudi hospitals / E. Bukhari, M. Alzahrani, S. ALSubaie, A. Alrabiaah, F. Alzamil // *Indian J Pathol Microbiol*. – 2012. – V.55. – P.202-205.
100. Bunch-Christensen K., The virulence of some strains of BCG for golden hamsters / K. Bunch-Christensen, A. Ladefoged, J. Guld // *Bull World Health Organ*. – 1968. – V. 39. – P. 821-828.
101. Cagalayan S. Management of suppuration in regional lymph nodes secondary to BCG vaccination / S. Cagalayn, A. Aarikan, I. Yaprak [et al.]. // *Acta Paediatr Jpn*. – 1991. – V. 33. – P. 699-702.
102. Cagalayan S. Is medical therapy effective for regional lymphadenitis following BCG vaccination? / S. Cagalayan, O. Yegin, K. Kayran [et al.]. // *Am J Dis Child*. – 1987. – V. 141. – P. 1213-1214.
103. Calmette A. Preventive Vaccination Against Tuberculosis with BCG. / A. Calmette // *Proc R Soc Med*. – 1931 – V. 24. – P. 1481-1490.
104. Chang E. C. Mycobacterium bovis Bacillus Calmette-Guérin vaccination-associated osteomyelitis, arthritis, and tenosynovitis on the thumb of a 2-year-old boy / E. C. Chang, C. C. Liu, Y. C. Lee // *J Hand Surg Eur*. – 2016. – V. 41(09). – P. 997-998
105. Chan P. K. Bacille Calmette-Guérin osteomyelitis of the proximal femur / P. K. Chan, K. W. Bobby, C. Y. Wong // *Hong Kong Med J*. – 2010. – V. 16. – P. 223-226
106. Chan W. M. Management of Bacillus Calmette-Guérin lymphadenitis / W. M. Chan, Y. W. Kwan, C. W. Leung // *HK J Paediatr*. – 2011. – V. 16. – P. 85-94.
107. Chandra S. R. Factors determining the clinical spectrum, course and response to treatment, and complications in seronegative patients with central nervous

system tuberculosis / S. R. Chandra, S. Advani, R. Kumar, C. Prasad, A. R. Pai // *Neurosci Rural Pract.* – 2017. – V.8. – P. 241-248.

108. Chaves-Carballo E. Regional lymphadenitis following BCG vaccination (BCGitis). Clinical based upon 25 instances among 1295 children / E. Chaves-Carballo, G. A. Sanchez. // *Clin Pediatr (Phila).* – 1972. – V.11. – P. 693-697.

109. Chen Y. C. Recurrent Bacille Calmette–Guérin osteomyelitis with ankle joint involvement in a toddler: gait analysis and rehabilitation experience / Chen, Yen-Chun; Wen, Hsin-Chiao // *Journal of Pediatric Orthopaedics B.* – 2017. – V. 26 (2). – P. 184-188.

110. Chiu N. C. Mycobacterium bovis BCG–Associated Osteomyelitis/Osteitis, Taiwan. / N. C. Chiu, M. C. Lin, W. L. Lin [et al] // *Emerging Infectious Diseases.* – 2015. – V. 21(3). – P. 539-540.

111. Clothier H. J., Hosking L., Crawford, N.W. et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Vaccine Adverse Events in Victoria, Australia: Analysis of Reports to an Enhanced Passive Surveillance System *Drug Saf* (2015) 38: 79. doi:10.1007/s40264-014-0248-6

112. Colditz G. A. 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, T. F. Brewer, M. E. Wilson, E. Burdick [et al]. // *Pediatrics.* – 1995. – V. 96. – P. 29-35.

113. Comstock G. W. Identification of an effective vaccine against tuberculosis / G. W. Comstock // *Am Rev Respir Dis.* – 1988. – V. 138. – P.479-480.

114. Corbel M. J. Report of an International collaborative study to establish the first WHO reference reagents for BCG vaccines of three different sub-strains / M. J. Corbel, M. M. Ho, K. Markey, P. Rigsby, J. Hockley // *Vaccine.* – 2011. – V. 29(3). – P. 512-518.

115. Cuello-García C. A. Treating BCG-induced disease in children / C. A. Cuello-García, G. Pérez-Gaxiola, C. Jiménez Gutiérrez // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2013. – Issue 1. – P. 36.

116. Daei Parizi M. Evaluating clinical course of BCG lymphadenitis and factors affect on it during a 5-year period in Kerman, Iran. / M. Daei Parizi, A Kardoust Parizi, S. Izadipour // *Trop Pediatr* – 2014. – V. 60. – P. 148-153.
117. Daneshjou Kh. BCG osteitis / Kh. Daneshjou, M. Farzan, M.R. Giti, A. Zamani. // *Acta Medica Iranica*. – 2004. – V. 42 – №1. – P. 73-77.
118. De Abhishek. BCG-Induced Disseminated Mycobacterial Infection of Skin and Bone in an Otherwise Immunocompetent Child / De Abhishek et al. // *Indian Journal of Dermatology* – 2017. – V. 62 – №5. – P. 519-523.
119. Demangel C. Differential effects of prior exposure to environmental mycobacteria on vaccination with *Mycobacterium bovis* BCG or a recombinant BCG strain expressing RD1 antigens / C. Demangel, T. Garnier, I. Rosenkrands, S. T. Cole // *Infect Immun*. – 2005. – V. 73. – P. 2190-2196.
120. Department of Immunization, Vaccines & Biologicals. Mortality reduction. – Geneva: World Health Organization, 2012.
121. Dinh A. Breast abscess due to *Bacillus Calmette-Guérin* / A. Dinh, C. Duran, B. Davido, R. Calin, A. L. Roux, J. Salomon // *Int J Infect Dis*. – 2017. – V. 59. – P. 137-138.
122. El Houmami N. Primary subacute epiphyseal osteomyelitis caused by *Mycobacterium* species in young children: a modern diagnostic approach / N. El Houmami, P. Minodier, C. Bouvier [et al.]. // *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. – 2017. – V. 36. – P. 771-777.
123. Elsidig N. *Bacillus Calmette-Guerin* vaccine related lymphadenitis in children: management guidelines endorsed by the Saudi Pediatric Infectious Diseases Society (SPIIDS) / N. Elsidig, D. Alsharani, M. Alsherhi // *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2015. – V.2 – P. 89-95.
124. Engelis A. BCG-SSI® vaccine-associated lymphadenitis: Incidence and management / A. Engelis, M. Kakar, R. Meikšāns, A. Petersons // *Medicina*. – 2016. – V.52 – P. 187-191.

125. Fatma D. A. Hummaida. Surgical management of BCG Vaccine – induced regional lymph nodes adverse effects / D. A. Fatma, I. H. Tarig // *Annals of Pediatric Surgery*. – 2009. – V. 5 (3). – P. 187-193.
126. Fine P. E. Delayed-type hypersensitivity, mycobacterial vaccines and protective immunity / P. E. Fine, J.A. Sterne, J. M. Ponnighaus, R. J. Rees // *Lancet*. – 1994. – V. 344. – P. 1245-1249.
127. Garcia-Basteiro A. L. Point of care diagnostics for tuberculosis / A. L. Garcia-Basteiro, A. DiNardo, B. Saavedra [et al.] // *Pulmonology*. – 2018. <https://doi.org/10.1016/j.rppnen.2017.12.002>.
128. Gharehdaghi M. Bacille Calmette-Guérin Osteomyelitis. / M. Gharehdaghi, M. Hassani, E. Ghodsi, A. Khooei, A. Moayedpour // *Archives of Bone and Joint Surgery*. – 2015. – V. 3(4). – P. 291-295.
129. Global vaccine safety blueprint. [Электронный ресурс]. – Geneva: World Health Organization, 2012 – Режим доступа: http://whqlibdoc.who.int/hq/2012/WHO_IVB_12.04_eng.pdf?ua=1
130. Gonzalez B. Clinical presentation of Bacillus Calmette-Guérin infections in patients with immunodeficiency syndromes / B. Gonzalez, S. Moreno, R. Burdach [et al.] // *Pediatr Infect Dis J*. – 1989. – V. 8. – P. 201-206
131. Goraya J. S. Bacille calmette-guerin lymphadenitis / J. S. Goraya, V. S. Viridi // *Postgrad Med J*. – 2002. – V. 78. – P. 327-329.
132. Grange J. M. Complications of bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccination and immunotherapy and their management / J. M. Grange // *Commun Dis Public Health*. – 1998. – V. 1. – P. 84-88.
133. Helmick C. G. An outbreak of severe BCG axillary lymphadenitis in Saint Lucia, 1982-1983 / C. G. Helmick, A. J. D'Souza, R. N. Goddard // *West Indies Med J*. – 1986. – V. 35. – P. 12-17.
134. Hengster P. Surgical treatment of bacillus Calmette Guérin lymphadenitis / P. Hengster, B. Sölder, M. Fille, G. Menardi // *World J Surg*. – 1997. – V. 21(5). – P. 520-523.

135. Hoshina T. Analysis of 27 patients with BCG osteomyelitis. / T. Hoshina, H. Takada, Y. Sasaki, K. Kusuhara, T. Hara // *The Journal of Pediatric Infectious Disease and Immunology*. – 2011. – V. 23(3). – P. 227-232.
136. Hsing C. T. Local complications of BCG vaccination in preschool children and newborn babies / C. T. Hsing // *Bull World Health Organ*. – 1954. – V. 11. – P. 1023-1029.
137. Immunization Safety Surveillance Guidelines for immunization programme managers on surveillance of adverse events following immunization. – WHO – 2013.
138. Johnson C. M. Adequate expression of protective immunity in the absence of granuloma formation in *Mycobacterium tuberculosis*-infected mice with a disruption in the intracellular adhesion molecule 1 gene / C. M. Johnson, A. M. Cooper, A. A. Frank, I. M. Orme // *Infect Immun*. – 1998. – V. 66. – P. 1666-1670.
139. Jun L. BCG vaccines, their mechanisms of attenuation and impact on safety and protective efficacy / Liu Jun, Vanessa Tran, Andrea S. Leung, David C. Alexander, Baoli Zhu. // *Human vaccines*. – 2009. – Vol. 5 (2). – P. 70-78.
140. Khazaei S. Adverse Events Following Immunization (AEFI) in Children under 7-year of Age during 2014 in Hamedan Province / S. Khazaei, Sh. Rezaeian, M. Razani, A. Zahiri, M. Saatchi, S. Khazaei [et al.]. // *Iran. Int J Pediatr*. – 2016. – V. 4(5). – P. 1697-1703.
141. Khan S. Nonresponding osteomyelitis in a two-year-old boy / S. Khan, J. Stimec, I. Kitai // *Canadian Medical Association Journal*. – 2015. – V. 187(12). – P. 901-904.
142. Kheir AEM. Osteitis of the radius following Bacillus Calmette–Guérin vaccination at birth: a case report / AEM Kheir, SA Ibrahim, A Abdelsatir, ME Bahar // *Journal of Medical Case Reports*. – 2017. – V. 11. – P.283.
143. Kido J. Idiopathic disseminated bacillus Calmette–Guerin infection in three infants / J. Kido, T. Mizukami, O. Ohara, H. Takada, M. Yanai // *Pediatr Int*. – 2015. – V. 57. – P.750-753.
144. Kjærgaard J. Lack of a Negative Effect of BCG-Vaccination on Child Psychomotor Development: Results from the Danish Calmette Study - A Randomised

Clinical Trial. / J. Kjærgaard, L. G. Stensballe, N. M. Birk, T. N. Nissen, K. T. Foss, L. M. Thøstesen [et al.]. // PLoS ONE. – 2016. – 11(4): e0154541. doi:10.1371/journal.pone.0154541

145. Kobashi Y. BCG-associated osteomyelitis: A case report / Y. Kobashi, Y. Munetomo, A. Baba, S. Yamazoe, T. Mogami // *Pediatr Neonatal Nurs Open J.* – 2016. – V. 3(1). – P. 1-3.

146. Korppi M, Teräsjärvi J, Liehu-Martiskainen M, et al. Haplotype of the Interleukin 17A gene is associated with osteitis after Bacillus Calmette-Guerin vaccination. *Scientific Reports.* 2017;7:11691. doi:10.1038/s41598-017-12113-z.

147. Kroger L. Osteitis after newborn vaccination with three different Bacillus Calmette-Guerin vaccines: twenty-nine years of experience / L. Kroger, E. Brander, M. Korppi [et al.]. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1994. – Vol. 13, N 2. – P. 113-116.

148. Ladefoged A. The protective effect in bank voles of some strains of BCG / A. Ladefoged, K. Bunch-Christensen, J. Guld // *Bull World Health Organ.* – 1970. – V. 43. – P. 71-90.

149. Ladefoged A. Tuberculin sensitivity in guinea-pigs after vaccination with varying doses of BCG of 12 different strains / A. Ladefoged, K. Bunch-Christensen, J. Guld // *Bull World Health Organ.* – 1976. – V. 53. – P. 435-443.

150. Laxer RM, Wright J, Lindsley CB. Infectious arthritis and osteomyelitis. In: Laxer P, Wedderburn L., eds. *Textbook of Pediatric Rheumatology.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016: 533-550.

151. Lee P. P. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin and Susceptibility to Mycobacterial Infections-Implications on Bacillus Calmette-Guérin Vaccinations / P. P. Lee // *Ann Acad Med Singapore.* – 2015. – V. 44(8). – P. 297-301.

152. Leung A. S. Novel genome polymorphisms in BCG vaccine strains and impact on efficacy / A. S. Leung, V. Tran, Z. Wu, X. Yu, D. C. Alexander, G. F. Gao [et al.] // *BMC Genomics.* – 2008. – V. 9. – P. 413.

153. Liehu-Martiskainen M. *Interleukin 17A* gene polymorphism rs2275913 is associated with osteitis after the Bacillus Calmette-Guérin vaccination / M. Liehu-

Martiskainen, M. Korppi, J. Teräsjärvi [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2017. – V. 106. – P. 1837-1841.

154. Lin W. L. Management of *Bacillus Calmette-Guérin* osteomyelitis/osteitis in immunocompetent children – A systematic review / W. L. Lin, N. C. Chiu, P. H. Lee [et al.] // *Vaccine.* – 2015. – V. 26, N 33(36). – P. 4391-4397.

155. Lotte A. 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. – V. 63. – P. 47-59.

156. Loxton A. G. Safety and immunogenicity of the recombinant *Mycobacterium bovis* BCG vaccine VPM1002 in HIV-unexposed newborn infants in South Africa. / Loxton A. G, Knaul JK, Grode L [et al.] // *Clin Vaccine Immunol.* – 2017. – V. 24(2). pii: e00439-16. doi: 10.1128/CVI.00439-16.

157. Mahmoudi S. Adverse reactions to *Mycobacterium bovis* bacille Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis in Iranian children / S. Mahmoudi, S. Khaheshi, B. Pourakbari [et al.] // *Clin Exp Vaccine Res.* – 2015. – V. 4(2). P. 195-199.

158. Marciano B. E. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies / B. E. Marciano, C. Y. Huang, G. Joshi [et al.] // *Allergy Clin Immunol.* – 2014. – V. 133. – P. 1134-1141.

159. Milstien J. B. The role of emerging manufacturers in access to innovative vaccines of public health importance / J. B. Milstien, M. Kaddar // *Vaccine.* – 2010. – V. 28(9). – P. 2115-21.

160. Mohamed N. A. BCG lymphadenitis of a healthy infant / N. A. Mohamed, A. B. Zaini, M. M. Rahman // *Bangladesh Journal of Medical Science.* – 2016. – V. 15(2). – P. 283-285.

161. Molaeipoor L. Epidemiological investigation of Pediatric Tuberculosis in Tehran Province, 2006-2015 / L. Molaeipoor, S. Khazaei, E. Ayubi, Sh. Rezaeian, Sh. Nematollahi, K. Mansori [et al.] // *Int J Pediatr.* – 2016. – V. 4(6). – P. 1895-1902.

162. Mori T. Lymph node swelling due to bacilli calmette-guerin vaccination with multipuncture method / T. Mori, Y. Yamauchi, K. Shiozawa // *Tuber Lung Dis.* – 1996. – V. 77. – P. 269-273.

163. Mostaan S. Adverse effects of BCG vaccine 1173 P2 in Iran: A meta-analysis / S. Mostaan, B. Yazdanpanah, R. Moukhah [et al] // *Advanced Biomedical Research*. – 2016. – V. 5. – P. 99.
164. Nissen T. N. Adverse reactions to the Bacillus Calmette–Guérin (BCG) vaccine in new-born infants – an evaluation of the Danish strain 1331 SSI in a randomized clinical trial / T. N. Nissen [et al.] // *Vaccine*. – 2016. – V. 34(22). – P. 2477-2482
165. Norouzi S. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) complications associated with primary immunodeficiency diseases / S. Norouzi , A. Aghamohammadi, S. Mamishi [et al.] // *Infect*. – 2012. – V. 64. – P. 543-554.
166. Otsuka T. Subcutaneous chest wall abscess as a complication of BCG vaccination / T. Otsuka, R. Hosokai, T. Watanabe, N. Ishiwada, A. Saitoh // *Pediatr Int*. – 2017. – V. 59. – P. 1206-1208.
167. Oyachi N. Costal BCG osteomyelitis developing 1 year after BCG vaccination / N. Oyachi, K. Obana, T. Suzuki, S. Kimura, K. Chino, T. Oyama, K. Takano // *Pediatr Int*. – 2013. – V. 55. – P. 641-643.
168. Pal S. Role of needle aspiration in diagnosis and management of suppurative bacille calmette-guerin adenitis: an institutional study of 30 cases / S. Pal, S. Chakarabarti, J.P. Phukan, S. Biswas, A. Sinha, R. Sinha // *J Lab Physicians*. – 2015. – V. 7(1). – P. 21-25.
169. Polat M. Chest wall abscess as a complication of bacilli calmette-guérin vaccination in an immunocompetent child / M. Polat, F. B. Belen // *Journal of Pediatrics*. – 2015. – V. 166 (5). – P. 1319-1319.
170. Poyntz H. C. Non-tuberculous mycobacteria have diverse effects on BCG efficacy against Mycobacterium tuberculosis / H. C. Poyntz, E. Stylianou, K. L. Griffiths [et al.] // *Tuberculosis*. – 2014. – V. 94. – P. 226-237.
171. Pöyhönen L. Orthopedic Complications in Former Bacillus Calmette-GuÉrin Osteitis Patients / L. Pöyhönen; S. L. Pauniahho, L. Kröger, M. Korppi // *Pediatric Infectious Disease Journal*. – 2016. – V. 35. – Iss. 5. – P. 579-580.

172. Rakotoarivelo R. Evaluation of the Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of smear-negative pulmonary and extrapulmonary tuberculosis in Madagascar / R. Rakotoarivelo, J. Ambrosioni, V. Rasolofo [et al.] // *International Journal of Infectious Diseases*. – 2018. – V. 69. – P. 20-25.
173. Raviglione M. C. Migrant health and tuberculosis / M. C. Raviglione, D. Mosca // *Int J Tuberc Lung Dis*. – 2017. – V. 21(6). – P. 599-600.
174. Reichman L. B. The tuberculosis taboo / L. B. Reichman // *Int. J. Tuberc. Lung Dis*. – 2017. – V.21(3). – P.251-255.
175. Riordan A. Fifteen-minute consultation: Bacillus Calmette–Guérin abscess and lymphadenitis / A. Riordan, T. Cole, C.Broomfield // *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. – 2014. – V. 99. – P. 87-89
176. Ritz N. Influence of BCG vaccine strain on the immune response and protection against tuberculosis / N. Ritz, W. A. Hanekom, R. Robins-Browne, W. J. Britton, N. Curtis // *FEMS Microbiol Rev*. – 2008. – V. 32. – P. 821-841.
177. Roxo-Junior P. A family history of serious complications due to BCG vaccination is a tool for the early diagnosis of severe primary immunodeficiency / P. Roxo-Junior, J. Silva, M. Andrea [et al.] // *Ital J Pediatr*. – 2013. – V. 39. – P. 54.
178. Sadeghi Sh. M. Immunologic aspects of patients with disseminated bacilli calmette-guerin disease in north-west of Iran / Sadeghi Shanbestari Mahnaz, Ansarin Khalil, Maljaei Seyed Hudieh [et al.] // *Italian J Pediatr*. – 2009. – V. 35. – P. 42.
179. Sadeghi-Shabestari M. Disseminated bacille Calmette–Guérin in Iranian children with severe combined immunodeficiency / M. Sadeghi-Shabestari, N. Rezaei // *Int J Infect Dis*. – 2009. – V. 13. – P. 420-423.
180. Sahal A. Molecular Confirmation of Bacillus Calmette Guerin Vaccine Related Adverse Events among Saudi Arabian Children / Al-Hajoj Sahal, Memish Ziad, Abuljadayel Naila, AlHakeem Raafat, AlRabiah Fahad // *PLoS One*. – 2014. – V. 9(11): e113472.
181. Salo E. P. I. BCG in Finland: changing from a universal to a selected programme / E. P. I. Salo // *Euro Surveill*. – 2006. – V. 11(3). – P. 18-20.

182. Shahmohammadi S. BCG-osis after BCG vaccination in immunocompromised children: case series and review / S. Shahmohammadi, M. J. Saffar, M. S. Rezai // *J Pediatr Rev.* – 2014 – V2(1). – P 47-54.
183. Sharifi Asadi P. Clinical, laboratory and imaging findings of the patients with disseminated bacilli Calmette-Guerin disease / Asadi P. Sharifi, A. Aghamohammadi, S. Mahmoudi, B. Pourakbari, F. Saboui, S. Mamishi // *Allergol Immunopathol (Madr).* – 2015 – V.43. – P. 254-258.
184. Sharma S. Fulminant BCG disease in a 7 month old healthy male infant. / S. Sharma [et al.] // *Journal of Tropical Pediatrics.* – 2015. – V.61. – No. 6. – P. 474-477.
185. Shirvani F. BCG Vaccination as a Prevention Strategy, Threats and Benefits / F. Shirvani [et al.] // *Arch Pediatr Infect Dis.* – 2016. – V. 4(2):e30180 doi: 10.5812/pedinfect.30180.
186. Shrot S. BCGitis and BCGosis in children with primary immunodeficiency – imaging characteristics / S. Shrot, G. Barkai, A. Ben-Shlush [et al.] // *Pediatr Radiol.* – 2016. – V.46. – P.237-245.
187. Singla A. Survival of Mycobacterium tuberculosis and Mycobacterium bovis BCG in lysosomes in vivo / A. Singla, V. Sundaramurthy, H. Korf [et al.] // *Microbes Infect.* – 2017. – V. 19(11). – P.515-526.
188. Skeiky Y. A. Non-clinical efficacy and safety of HyVac4:IC31 vaccine administered in a BCG prime-boost regimen / Y. A. Skeiky, J. C. Sadoff, J. Dietrich, T. M. Lasco [et al.] // *Vaccine.* – 2010. – V. 28(4). – P. 1084-1093.
189. Starke J. R. Managing tuberculosis infection in children in the USA: an update / J. R. Starke, A. T. Cruz // *Future Microbiol.* – 2016. – V. 11. – P. 669-684.
190. Suliman O. M. Clinical characteristics and needle aspiration management of Bacillus Calmette-Guérin lymphadenitis in children / O. M. Suliman, M. J. Ahmed, J. A. Bilal // *Saudi Medical Journal.* – 2015. – V.36(3). – P. 280-285.
191. Swaminathan S. Challenges in childhood tuberculosis / S. Swaminathan, G. Ramachandran // *Clin Pharmacol Ther.* – 2015. – V. 98(3). – P. 240-244.

192. Szurkowska K. Hydroxyapatite-based materials for potential use in bone tissue infections / K. Szurkowska, A. Laskus, J. Kalmas // *Chemistry*. – 2018. – V. 7. – P. 109-135.
193. Teo S. S. The epidemiology of tuberculosis in children in Australia, 2003-2012 / S. S. Teo, E. L. Tay, P. Douglas [et al.] // *Med J Aust*. – 2015. – V. 203(11). – P. 440. || doi: 10.5694/mja15.00717.
194. Toida I. BCG, a tuberculosis vaccine – Japanese contribution / I. Toida // *Kekkaku*. – 2011. – V. 86(6). – P. 603-606.
195. Toida I. Osteitis as a complication of BCG vaccination / I. Toida, S. Nakata // *Kekkaku*. – 2009. – V. 84(3). – P. 125-132.
196. 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. – V. 367. – P. 1173-1180.
197. Tsenova L. BCG vaccination confers poor protection against M. tuberculosis HN878-induced central nervous system disease / L. Tsenova, R. Harbacheuski, N. Sung, E. Ellison, D. Fallows, G. Kaplan // *Vaccine*. – 2007. – V. 25. – P. 5126-5132.
198. Tuberculosis morbidity in 2013. – *MMWR*. – 2014 – Vol.63, №11. – P.229.
199. Tural-Kara T. Local Cutaneous Complications After Bacille Calmette-Guerin Vaccine: Experience of a Single Center / T. Tural-Kara, H. Ozdemir, T. Erat [et al.] // *International Journal of Clinical Pediatrics, North America*. – 2018. – V.6(3-4). – P. 37-41.
200. Usher C. Economic Evaluation of Selective Neonatal BCG Vaccination of High-Risk Infants in Ireland / C. Usher, C. Teljeur, P. S. Moran [et al.] // *Pediatr Infect Dis J*. – 2018. doi: 10.1097/INF.0000000000001891.
201. Usher C. Evaluating the neonatal BCG vaccination programme in Ireland / C. Usher, R. Adams, S. Schmitz [et al.] // *Archives of Public Health*. – 2016. – V. 74. – P. 28.
202. Ustvedt H. J. Local reactions in BCG vaccination / H. J. Ustvedt // *Bull World Health Organ*. – 1950. – V. 2. – P. 441-468.

203. Vallishayee R. S. Tuberculin sensitivity and skin lesions in children after vaccination with 11 different BCG strains \ R. S. Vallishayee, A. N. Shashidhara, K. Bunch-Christensen, J. Guld // *Bull World Health Organ.* – 1974. – V. 51. – P. 489-494.
204. Venkataraman A. Management and outcome of Bacille Calmette-Guérin vaccine adverse reactions / A. Venkataraman, M. Yusuff, S. Liebeschuetz [et al.] // *Vaccine.* – 2015. – V. 33(41). – P. 5470-4
205. Victor N. Localized lymphadenitis, lymphadenopathy, and lymphangitis. / N. Victor, L. K. Pickering, C. Prober, editors. // *Principles and practice of pediatric infectious diseases.* 2nd ed. New York: Churchill Livingstone. – 2003. – P. 463-466.
206. Victoria M. S. Bacillus Calmette-Guerin lymphadenitis: a case report and review of the literature / M. S.Victoria, B. R. Shah // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1985. – Vol. 4. – P.295-296.
207. White R. Indirect effects in infants on the force of TB disease from vaccinating adolescents and adults. London: TB Modelling Group, TB Centre, Centre for the Mathematical Modelling of Infectious Diseases; 2015.
208. World Health Organization. Who report 2014 – global tuberculosis control 2009. – WHO: Geneva, 2014. – 171 p.
209. World Health Organization. Global tuberculosis report 2015 – WHO: Geneva, 2015. – 204 p.
210. Wu J. Clinical Manifestations and Genetic Analysis of 17 Patients with Autosomal Dominant Hyper-IgE Syndrome in Mainland China: New Reports and a Literature Review/ J. Wu, J. Chen, Z. Q. Tian [et al.] // *J Clin Immunol.* – 2017. – V. 37. – P. 166-179.
211. Ying W Clinical characteristics and immunogenetics of BCGosis/BCGitis in Chinese children: a 6 year follow-up study / W. Ying, J. Sun, D. Liu [et al.] // *PLoS ONE.* – 2014. – V.9(4): e94485.
212. Yokoyama K. Tumor in chest wall caused by Mycobacterium bovis BCG infection: Identification on polymerase chain reaction of formalin-fixed specimen / K. Yokoyama, K. Kubo, S. Yoshida, T. Wada, T. Kawai, R. Nishikomori, A. Yoshida // *Pediatrics International.* – 2016. – V. 58. – P.317-318.

213. Yokoyama K. BCG vaccine. Reactions. / 2017 Apr;1645:57-1
214. Zheng Y. Applications of bacillus Calmette-Guerin and recombinant bacillus Calmette-Guerin in vaccine development and tumor immunotherapy / Y. Zheng, Y. W. Naguib, Y. Dong, Y. Shi , S. Bou , Z. Cui // Expert review of vaccines. – 2015. – V. 14(9). – P. 1255-1275.