

© Ю.К.Абаев, 2006
УДК [616-002.5-084:615.371БЦЖ]-06-089

Ю.К.Абаев

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ВАКЦИНАЦИИ БЦЖ

Кафедра детской хирургии (зав.—доц. В.И.Аверин) Белорусского государственного медицинского университета, г. Минск

Ключевые слова: вакцинация, БЦЖ, осложнения.

Вакцинопрофилактика туберкулеза является одним из значительных достижений медицины и применяется повсеместно. Достаточно сказать, что с 1945 г. во всем мире вакцинированы более 3 млрд человек [8]. В последние годы отмечается значительное повышение уровня заболеваемости туберкулезом среди взрослых и детей [2, 10]. Наряду с этим, возросла частота осложнений после вакцинопрофилактики туберкулеза. Осложнения при вакцинации БЦЖ (бацилла Кальметта—Герена) известны давно и по существу сопутствуют ей с начала массовой вакцинопрофилактики туберкулеза [3, 5]. Локализация и характер вакцинальных осложнений зависят от: 1) метода введения вакцины БЦЖ; 2) возраста вакцинированных детей; 3) состояния их иммунитета; 4) техники вакцинации; 5) реактогенности вакцины. Общее число осложнений после вакцинации БЦЖ составляет 0,02–1,2%, после ревакцинации — 0,003% [8]. В структуре осложнений, возникших после ревакцинации, наблюдаются лишь местные воспалительные реакции и келоидные рубцы [1].

Вакцина БЦЖ представляет собой живую культуру микобактерий бычьего типа. После многократных пассажей такая культура утрачивает патогенные свойства, оставаясь, однако, иммуногенной. Будучи введенной в организм новорожденного (на 3–5-е сутки жизни), вакцина БЦЖ ведет себя подобно вирулентным микобактериям туберкулеза и способствует развитию специфического иммунитета. Однако при определенных условиях микобактерии могут вызывать клинически выраженный процесс, несущий все черты туберкулезного воспаления [2, 5].

Для развития осложнений важную роль играет состояние иммунной системы привитого ребенка. При этом новорожденные и дети грудного возраста являются наиболее уязвимыми, так как для данного периода жизни характерно состояние транзиторного иммунодефицита [3, 7]. Несмотря на хорошую переносимость и ареактогенность вакцины БЦЖ, все же регистрируются следующие хирургические осложнения вакцинации: 1) региональные лимфадениты; 2) «холодный» абсцесс на месте вакцинации; 3) келоидный рубец на месте вакцинации; 4) остеомиелит.

Региональные лимфадениты. К наиболее частым осложнениям вакцинации БЦЖ относятся региональные лимфадениты («бежежиты»). Воспалительный процесс локализуется в левой подмышечной области, региональной по отношению к месту введения вакцины. Начало осложнения обычно бессимптомное. Спустя 4–8 нед и позже после прививки постепенно увеличивается лимфатический узел, иногда спаиваясь с кожей, длительное время оставаясь безболезненным. Могут наблюдаться умеренные признаки интоксикации. Иногда лимфатический узел (ЛУ) нагнаивается с образованием свища и выделением гноя. При бактериоло-

гическом исследовании с посевом материала на среду Левенштейна—Йенсена примерно в половине случаев возможно выделение микобактерий БЦЖ.

Морфологическое изучение пораженных ЛУ показывает наличие казеозного распада, аналогичное таковому при туберкулезных лимфаденитах. Однако тщательное обследование этих детей исключает наличие туберкулезной инфекции. Иногда в ЛУ обнаруживаются кальцификаты, которые могут быть выявлены рентгенологически [10]. Лечение заключается в хирургическом вмешательстве на ЛУ на фоне специфической химиотерапии. Наиболее целесообразно удаление пораженных ЛУ с капсулой. Вскрытие и дренирование очага, как правило, неэффективно и требует радикальной хирургической обработки. Лечение специфическими препаратами проводится в течение 2–3 мес. В последующем необходимо диспансерное наблюдение детей с периодическим обследованием.

«Холодные» абсцессы. На месте введения вакцины БЦЖ возможно образование «холодного» абсцесса, обычно через 3–6 нед после вакцинации. Данное осложнение связано с введением вакцины не внутрикожно, а подкожно или внутримышечно. В начале заболевания формируется подкожный инфильтрат, спаянный с подлежащими тканями, умеренно болезненный при пальпации. Состояние ребенка обычно не страдает, повышение температуры тела отсутствует. Заболевание характеризуется медленным, вялым течением. Инфильтрат постепенно размягчается, кожа над ним краснеет, пигментируется и истончается. Далее определяется флюктуация без выраженных воспалительных явлений. «Холодные» абсцессы могут самопроизвольно вскрываться с образованием свищей и выделением жидкого, крошковидного гноя. Свищи не заживают в течение нескольких месяцев. Необходимо отметить, что после вскрытия абсцессов также образуются свищи. Иногда наблюдаются ухудшение общего состояния детей, повышение температуры тела и интоксикация. При посеве гноя специфической микрофлоры из очага чаще выделить не удается. Морфологически наблюдаются признаки специфического воспалительного процесса в виде характерных грануляций и казеозных масс.

Тактика лечения, основанная на длительном выжидании, вскрытии и дренировании абсцесса, не оправдана, так при этом отмечается продолжительное гноеетечение с образованием избыточных грануляций. Целесообразно раннее иссечение гнойника в пределах здоровых тканей с ушиванием раны. Эффекта можно достичь широким вскрытием абсцесса с выскабливанием его полости, разрушением капсулы и широким дренированием. Местно применяется изониазидовая мазь. Всем детям проводится специфическая терапия [3].

Келоидные рубцы. Келоидные рубцы как осложнение стали наблюдаться впервые в истории противотуберкулезных прививок только после внутрикожного введения вакцины. Как правило, келоидные рубцы начинают развиваться через 1 год после прививки. Морфологически структура рубца, возникшего после введения БЦЖ, не отличается от таковой келоидных рубцов, образовавшихся под действием других причин. Более про-

долгительное наблюдение за развитием поствакцинальных келоидных рубцов, несмотря на их морфологическое тождество с рубцами послеоперационными, ожоговыми и др., позволяет отметить ряд особенностей, а именно — медленный рост, повреждение ограниченного участка кожи и отсутствие нарушений функции близлежащих суставов. Последнее обстоятельство существенно отличает поствакцинальные келоиды от послеожоговой и посттравматической келоидной ткани.

Поствакцинальные келоидные рубцы, не подвергавшиеся лечению, можно разделить на две группы — растущие и не растущие. Растущий келоидный рубец отличается напряженностью ткани, ярко-багровой окраской, неправильной формой, развитием капиллярной сети в толще келоида, медленным, но неуклонным ростом и отсутствием самостоятельного обратного развития. Клинически при этом отмечается различной интенсивности постоянный зуд, иногда возникают болевые ощущения.

Несмотря на постоянный поиск методов лечения келоидных рубцов, пока не найдено средств для их рассасывания. Консервативными методами лечения (лучевым, физиотерапевтическим, медикаментозным) удается достичь замедления темпов роста келоида, а иногда — прекратить его рост. Наиболее эффективна консервативная терапия при рано начатом лечении в течение первых двух лет после развития келоидного рубца. Длительное наблюдение за келоидными образованиями свидетельствует о высоком риске развития рецидивов после хирургического лечения, причем после операции келоид достигает больших размеров, чем до операции. Особенно опасно оперативное лечение в период активного роста келоида, богатого клеточными элементами, которые продуцируют гиалуроновую кислоту — основу построения коллагена.

Сведений о лечении келоидных рубцов, появившихся после вакцинации БЦЖ, немного. Имеются единичные сообщения об успешном иссечении келоидов, развившихся после вакцинации у детей грудного возраста. Однако попытки их лечения после ревакцинации, когда образование келоидов наблюдается чаще, как правило, оказываются безуспешными. В этих ситуациях после операции отмечается интенсивное развитие келоидной ткани на участке удаленного рубца с распространением на всю поверхность плечевого сустава, а иногда и грудную клетку. Особенностью течения келоидов при этом является не только быстрота их роста, но и малая эффективность последующей консервативной терапии. При этом дети предъявляют жалобы на зуд и боли в области рубцов. Необходимо отметить, что попытки хирургического лечения осуществлялись у детей в возрасте 8–14 лет, т. е. в условиях сенсibilизированного организма [1].

БЦЖ-остеомиелит. Остеомиелит, развивающийся после вакцинации БЦЖ, является несчастным, однако наиболее тяжелым осложнением. Зарубежные авторы указывают частоту БЦЖ-остеомиелита 1:80 000–1:100 000 [8]. Имеются единичные описания данной патологии в странах СНГ [3]. Существует предположение, что истинная частота данного осложнения БЦЖ-вакцинации в 4 раза выше имеющихся сведений, что обусловлено трудностью идентификации истинного возбудителя заболевания (*Mycobacterium bovis*) [8]. В настоящее время отмечается тенденция роста частоты БЦЖ-остеомиелита, что обусловлено, с одной стороны, улучшением качества диагностики, а с другой — сниженной иммунологической резистентностью вакцинируемых детей.

Во многих случаях дети, заболевшие постпрививочным остеомиелитом, не отличаются ослабленным здоровьем и повышенной склонностью к заболеваниям [4]. Иногда развитию БЦЖ-остеомиелита предшествуют вирусные и инфекционные болезни (корь и др.), которые, как известно, ослабляют резистентность организма. БЦЖ-остеомиелит встречается одинаково часто у девочек и мальчиков [3, 4]. Наиболее часто у заболевших детей поражаются длинные трубчатые кости (у 80%)

в области метафизов, вероятно вследствие наличия концевых артерий в этих отделах, а также губчатые кости (позвонки, таранная, пяточная, кубовидная кости, грудина), короткие (ключица), плоские (ребра). Как и при банальном гематогенном остеомиелите, воспалительный процесс чаще всего локализуется в костях нижних конечностей. Множественные локализации БЦЖ-остеомиелита встречаются очень редко.

Симптомы заболевания появляются через 3 мес—5 лет (в среднем через год) после вакцинации БЦЖ. Общее состояние детей не страдает. Возможно незначительное повышение температуры тела, хотя чаще температурная реакция отсутствует. Клинические признаки БЦЖ-остеомиелита характеризуются медленным и постепенным началом. Локально отмечается умеренная припухлость мягких тканей, кожа обычно не изменена. Наблюдается ограничение функции в суставе, близлежащем к очагу поражения. Болевая реакция выражена мало.

У больных уже при первом обращении выявляется абсцедирование, редко с функционирующим свищем. Следует отметить, что свищ может сформироваться после предшествующей биопсии [3, 9]. Среди лабораторных данных обнаруживается повышение СОЭ (17–45 мм/ч) и уровня С-реактивного белка (СРБ), хотя возможны и нормальные показатели. Изменений в лейкоцитарной формуле обычно не наблюдается, иногда имеет место повышенное содержание лимфоцитов. Содержание иммуноглобулинов (G, A, M) в крови чаще соответствует возрастной норме. Иногда отмечается снижение функциональной активности лимфоцитов при стимуляции фитогемагглютинином.

Рентгенологически в начале заболевания выявляется остеопороз, затем через несколько недель — очаги лизиса и деструкции с минимальными реактивными изменениями в окружающей костной ткани. Очаги в метафизах длинных костей иногда распространяются через зону роста на эпифиз. Периостальная реакция встречается редко, у ряда больных обнаруживается не выраженная перифокальная зона склероза. Редко наблюдаются мелкие секвестры. Иногда возможно выявление патологического перелома [2, 8]. При поражении грудных позвонков и грудины в средостении может быть выявлено объемное образование (перифокальная воспалительная реакция), имитирующее медиастинальную опухоль. При длительном течении заболевания имеет место разрушение позвонка с развитием деформации позвоночника. Таким образом, клинически и рентгенологически БЦЖ-остеомиелит не отличается от хронического неспецифического остеомиелита, имеющего подострое и первично-хроническое течение.

Сканирование с ^{99m}Tc -метилен дифосфонатом позволяет обнаружить накопление радиофармпрепарата в зоне поражения. Чувствительными методами для выявления костных очагов и изменений в окружающих мягких тканях являются компьютерная томография и магнитно-резонансная томография, однако специфичность их невысока. Методом выбора в диагностике БЦЖ-остеомиелита в настоящее время является молекулярный анализ нуклеотидов ДНК-возбудителя при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностика) [6, 8].

Бактериологическое выделение возбудителя при БЦЖ-остеомиелите сопряжено со значительными трудностями и бывает успешным примерно в половине случаев, когда культура дает рост микроба, который не отличается от БЦЖ по морфологическим, биохимическим тестам и вирулентности, установленной на морских свинках. При этом выделенный штамм необходимо дифференцировать от вирулентной культуры микобактерий человеческого типа, атипичных микробактерий и кислотоустойчивых сапрофитов. Принадлежность культуры к сапрофитам исключается на основании отсутствия роста на простых средах при 37°C и на яичной среде при комнатной температуре, а также на основании чувствительности к туберкулостатическим препаратам I, II ряда и отрицательной формазной активности. Принадлежность к атипичным микробактериям исключается на основе наличия высокой каталазной и

пероксидазной активности, медленном росте при одновременном отсутствии пигмента и отрицательной ниаиновой пробе. Последнее исключает принадлежность культуры к человеческому типу микобактерий туберкулеза. Изучение выделенной культуры на свинках, кроликах и мышах с последующим исследованием органов животных не выявляет макроскопических изменений, хотя при посеве выделяется культура, аналогичная по свойствам исходной. При гистологическом исследовании органов через 6 нед после заражения животного обнаруживается картина, характерная для вакцинного штамма БЦЖ, — пролиферация ретикулоэндотелиальных клеток, гистиоцитарных элементов с наличием гигантских эпителиоидных клеток. Оценивая важность бактериологического исследования в диагностике БЦЖ-остеомиелита, необходимо иметь в виду его длительность, что затрудняет своевременное начало этиологически адекватного медикаментозного лечения [2, 4].

При гистологическом изучении декальцинированных парафиновых срезов материала из очагов БЦЖ-остеомиелита выявляется гранулематозный процесс. При этом обнаруживаются эпителиоидные клетки, гигантские клетки Лангерганса и поля творожистого перерождения. Воспалительные инфильтраты состоят главным образом из лимфатических и плазматических клеток. В зонах некроза содержится значительное количество гранулоцитов. Необходимо отметить, что гистологическая картина весьма напоминает пролиферативные и некротические очаги, инициированные туберкулезными бациллами человеческого типа [8].

Дифференциальную диагностику БЦЖ-остеомиелита необходимо проводить с гематогенным, туберкулезным, сифилитическим и грибковым остеомиелитом, а также опухолевым поражением, эозинофильной гранулемой, гистиоцитозом и костной кистой [4, 7, 9].

При лечении БЦЖ-остеомиелита целесообразно выполнение оперативного вмешательства (некрэктомиа) с последующим глухим швом раны, которое одновременно с санацией очага позволяет получить материал для бактериологического и гистологического исследования. В очаге поражения обнаруживается грануляционная и некротическая ткань серого цвета с участками казеозного распада. При локализации очага в длинных костях необходимо бережное отношение к метаэпифизарной зоне роста, имея в виду возможность нарушения роста кости [3, 8]. В послеоперационном периоде применяется иммобилизация конечности гипсовой повязкой. Медикаментозное лечение заключается в длительном (до года и более) проведении курсов специфической химиотерапии (рифампицин, тубазид и т. д.). Следует отметить нецелесообразность использования пиразинамида, так как все штаммы *Mycobacterium bovis* к нему резистентны.

Прогноз при лечении БЦЖ-остеомиелита благоприятный, ортопедические осложнения, как правило, отсутствуют. У отдельных больных при распространении процесса на смежный с очагом поражения сустав возможно ограничение движений. Однако, несмотря на благоприятный прогноз, заболевание не проходит бесследно для ребенка. Как правило, это продолжительное (несколько месяцев) пребывание в стационаре, хирургическое вмешательство (иногда несколько) и длительное медикаментозное лечение (6–12 мес) [2, 4, 9].

Таким образом, при выявлении остеомиелита у детей дошкольного возраста, имеющего подострое или первично-хроническое течение, следует предполагать туберкулезную природу заболевания и в частности БЦЖ-остеомиелит, особенно при отсутствии успеха от лечения традиционными антибиотиками. Большое значение для проведения эффективного лечения имеет ранняя диагностика, так как остеомиелиты, обусловленные различными микобактериями (*M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. bovis* БЦЖ), требуют различных протоколов медикаментозного лечения [6].

Важно учесть несколько моментов, затрудняющих диагностику: 1) БЦЖ-остеомиелит не относится к часто встречаю-

щимся заболеваниям, вследствие чего редко имеется в виду при проведении дифференциальной диагностики; 2) после вакцинации и до появления симптомов БЦЖ-остеомиелита проходит длительный период времени (в среднем около 1 года), что затрудняет установление связи заболевания с БЦЖ-вакцинацией; 3) медленное, постепенное развитие БЦЖ-остеомиелита при удовлетворительном состоянии ребенка и нормальной температуре тела обуславливает позднее обращение за медицинской помощью; 4) малую информативность лабораторных данных (СОЭ, СРБ и др.); 5) отсутствие патогномичных рентгенологических костных изменений [8].

Важность установления точного этиологического диагноза для проведения адекватной химиотерапии определяет целесообразность раннего хирургического вмешательства, преследующего две цели: 1) забор материала из очага для бактериологического, гистологического исследования, ПЦР-диагностики; 2) санацию патологического очага. В заключение необходимо отметить, что хирургические осложнения вакцинации БЦЖ чаще всего связаны с нарушением методики введения вакцины БЦЖ (превышение дозы, подкожное, внутримышечное введение), повышением ее реактогенности, а также вакцинацией новорожденных из групп перинатального риска со сниженной иммунологической резистентностью. Это предполагает педантичное выполнение данной медицинской манипуляции и строгий отбор детей для вакцинопрофилактики туберкулеза.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Лебедева Л.В., Николаева Н.В. Противопоказанность операций на келоидных рубцах, возникших после введения БЦЖ // Хирургия.—1981.—№ 6.—С. 73–75.
2. Рачинский С.В., Сухановский В.П., Гаврилов А.А. и др. О костных осложнениях при вакцинации БЦЖ новорожденных: причины и пути профилактики (по материалам одного судебного процесса) // Педиатрия.—1998.—№ 1.—С. 104–108.
3. Тихилова М.И., Джалиев И.Ш., Попович В.С. и др. Хирургические осложнения вакцинопрофилактики туберкулеза у новорожденных // Детск. хир.—2002.—№ 3.—С. 37–40.
4. Arias F.G., Rodrigues M., Hernandez J.G. et al. Osteomyelitis deriving from BCG-vaccination // *Pediatr. Radiol.*—1987.—Vol. 17.—P. 166–167.
5. Casanova J.L., Blanche S., Emile J.F. et al. Idiopathic disseminated bacillus Calmette-Guerin infection: a French national retrospective study // *Pediatrics*.—1996.—Vol. 98.—P. 774–778.
6. Frothingham R. Differentiation of strains *Mycobacterium tuberculosis* complex by DNA sequence polymorphism, including rapid identification of *M. bovis* BCG // *J. Clin. Microbiol.*—1995.—Vol. 33.—P. 840–844.
7. Hugosson C., Harti H. Disseminated BCG-osteomyelitis in congenital immunodeficiency // *Pediatr. Radiol.*—1991.—Vol. 21.—P. 384–385.
8. Lin Ch.-J., Yang W.-S., Yan J.-J., Liu Ch.-Ch. *Mycobacterium bovis* osteomyelitis as a complication of Bacille Calmette-Guerin (BCG) vaccination: rapid diagnosis with use of DNA sequencing analysis // *J. Bone Joint Surg.*—1999.—Vol. 81-A, № 9.—P. 1305–1311.
9. Nishi J., Kamenosono A., Sarker K.P. et al. Bacille Calmette-Guerin osteomyelitis // *Pediatr. Infect. Dis. J.*—1997.—Vol. 16.—P. 332–333.
10. Yan J.J., Chen F.F., Jin Y.T. et al. Differentiation of BCG-induced lymphadenitis from tuberculosis in lymph node biopsy specimens by molecular analyses of *pncA* and *oxyR* // *J. Pathol.*—1998.—Vol. 184.—P. 96–102.

Поступила в редакцию 27.09.2005 г.