

КОСТНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ БЦЖ ВАКЦИНАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

Белорусский государственный медицинский университет

Представлены данные отечественной и зарубежной литературы о костном осложнении вакцинопрофилактики туберкулеза – БЦЖ-остеомиелите. Дано описание клинической картины данного осложнения, методов лучевой, бактериологической, морфологической и молекулярной диагностики, а также лечения.

В настоящее время отмечается повышение уровня заболеваемости туберкулезом, в том числе среди детского населения [2, 5, 7, 14]. Наряду с этим возросла частота осложнений после вакцинопрофилактики туберкулеза [6, 9, 23]. Осложнения при вакцинации БЦЖ известны давно и по существу сопутствуют ей с начала массового применения [1, 8, 25, 26, 28]. Локализация и характер вакцинальных осложнений зависят от: 1) метода введения вакцины БЦЖ; 2) возраста вакцинированных детей; 3) состояния иммунитета; 4) техники вакцинации; 5) реактогенности вакцины.

При пероральной вакцинации новорожденных типичным осложнением являлись шейные лимфадениты. Переход на внутрикожный метод вакцинации БЦЖ изменил структуру осложнений. На первое место вышли региональные лимфадениты, за ними следуют воспалительные осложнения на месте введения вакцины – «холодные» абсцессы и язвы. Особняком стоят келоидные рубцы, возникающие при ревакцинации БЦЖ в результате патологического заживления в зоне местной прививочной реакции [9, 11, 30, 31].

Для обозначения костных осложнений вакцинации БЦЖ в отечественной и зарубежной литературе используется термин «БЦЖ-остит», «БЦЖ-остеомиелит» [6, 20]. Статистические данные свидетельствуют о том, что частота БЦЖ-остеомиелитов тем выше, чем более совершенны системы национального учета осложнений вакцинации, уровень профилактической работы и качество применяемой вакцины.

За время учета БЦЖ-остеомиелитов в Швеции их частота на 100 000 вакцинированных в Стокгольме составила 1,2 – 19,0, в Финляндии – от 6,4 до 36,9, в Чехии – 3,7 [9, 13]. В России частота костных осложнений вакцинации БЦЖ составляет 0,3 на 100 000 вакцинированных [1]. Анализ литературных данных свидетельствует о том, что большинство БЦЖ-остеомиелитов не регистрируется противотуберкулезными учреждениями, а сведения об их клинических и рентгенологических особенностях педиатрам и хирургам практически не известны [6].

В настоящее время отмечается тенденция роста частоты БЦЖ-остеомиелита, что обусловлено, с одной стороны улучшением качества диагностики, а с другой –

особенностями иммунитета вакцинируемых детей [10, 20]. Существует предположение – подлинная частота костных осложнений БЦЖ-вакцинации в 4 раза выше имеющихся сведений, в связи с трудностью идентификации истинного возбудителя заболевания (*Mycobacterium bovis*) [6, 23].

Наличие вакцины БЦЖ в организме приводит к иммунной перестройке – развивается чувствительность к туберкулину и определенная степень специфического иммунитета. У подавляющего большинства детей, упомянутые выше очаги поствакцинального воспаления подвергаются обратному развитию и не проявляются в дальнейшем. Однако при определенных условиях они могут прогрессировать, вызывая клинически выраженный процесс, несущий все черты туберкулезного воспаления. Ярким примером такого неблагоприятного течения вакцинации являются костные поражения [1, 9, 25].

Из клинической практики и эпидемиологических исследований известно, что у новорожденных и детей грудного возраста встречаются самые тяжелые генерализованные формы туберкулеза, обуславливающие наиболее высокую летальность. При этом, чем младше ребенок, заболевший туберкулезом, тем ярче выражена данная закономерность [2, 7].

В большинстве случаев дети, заболевшие БЦЖ-остеомиелитом, не отличаются какими-либо физическими особенностями, ослабленным здоровьем и повышенной болезненностью [23]. Иногда развитию данного осложнения БЦЖ предшествуют вирусные и инфекционные заболевания (корь и др.), которые, как известно, ослабляют иммунологическую резистентность организма. БЦЖ-остеомиелит встречается одинаково часто у девочек и мальчиков [6, 27].

Как и при гематогенном остеомиелите, воспалительный процесс в большинстве случаев локализуется в длинных костях нижних конечностей. При этом наиболее часто поражаются метафизы (80%), вероятно вследствие наличия концевых артерий. Возможно поражение губчатых костей скелета (позвонки, таранная, пяточная кости), коротких (ключица) и плоских (грудина, ребра) [6, 24]. Множественные локализации БЦЖ-остеомиелита встречаются редко, в основном при врожденных иммунодефицитах [21, 22].

Клинические проявления БЦЖ-остеомиелита у детей характеризуются однообразием, медленным и постепенным началом. Симптомы заболевания начинаются через 3 мес. – 5 лет (в среднем через 1 год) после вакцинации БЦЖ [9, 13, 20]. Общее состояние детей не страдает, признаки интоксикации отсутствуют. Возможно незначительное повышение температуры тела, хотя чаще температурная реакция отсутствует. Локально отмечается умеренная припухлость мягких тканей, кожа обычно не изменена. Наблюдается небольшое ограничение функции в суставе, близлежащем к очагу поражения. Болевая реакция выражена мало. В некоторых случаях при первичном обращении выявляется абсцедирование, редко с функционизирующим свищом. Следует отметить, что свищ может сформироваться после предшествующей биопсии [6, 11].

Диагностика БЦЖ-остеомиелита представляет определенную сложность, прежде всего из-за особенно-

стей клинического течения и трудности лабораторного подтверждения возбудителя, идентификация которого требует проведения исследований, доступных не всем лабораториям и не всегда гарантирующих положительный ответ [9]. Современная диагностика БЦЖ-остеомиелита основана на совокупности клинических, лучевых, бактериологических и морфологических критериев впервые предложенных Т. Foucard и А. Hjelmstedt [17], позднее детализированных в работах других авторов [20, 23, 27]:

- период после вакцинации БЦЖ менее 4 лет при подтвержденном факте вакцинации на первом году жизни;

- отсутствие контакта с туберкулезным больным;
- типичные рентгенологические признаки очагового поражения кости;

- наличие хотя бы одного из следующих признаков:
 - а) выделение бактериального штамма БЦЖ из костного очага;
 - б) присутствие кислотоустойчивых бактерий в материале костного очага;
 - в) гистологическое подтверждение туберкулезного поражения кости.

Среди лабораторных данных обнаруживается повышение СОЭ (15 – 45 мм/ч) и СРБ, хотя возможны и нормальные показатели. Изменения чаще выявляются у детей со свищами. Трансформации лейкоцитарной формулы общего анализа крови обычно не наблюдается, только в отдельных случаях имеет место повышенное содержание лимфоцитов [23]. Уровень иммуноглобулинов (IgG, IgA, IgM) в сыворотке крови чаще соответствует возрастной норме. Иногда отмечается снижение функциональной активности лимфоцитов при стимуляции фитогемагглютинином [27].

При рентгенологическом исследовании выявляются однотипные изменения. В длинных костях (бедренная, большеберцовая, плечевая и др.) наблюдаются очаги деструкции, располагающиеся чаще в эпиметафизарных отделах с разрушением ростковой зоны, реже – в метадиафизарных отделах. В губчатых костях (тело позвонка, пяточная, таранная кость и др.) – зона деструкции нередко занимает всю кость. При поражении плоских костей (крыло подвздошной кости, ребра, грудина) – обширные очаги деструкции с вздутием кости и нарушением целостности кортикальной пластинки. В начале заболевания выявляется остеопороз, через несколько недель – очаги лизиса и деструкции с реактивными изменениями в окружающей костной ткани [12, 16].

Очаги в метафизах длинных костей могут распространяться через зону роста на эпифиз. Периостальная реакция наблюдается редко, в ряде случаев отмечается невыраженная перифокальная зона склероза. Иногда обнаруживаются мелкие секвестры, возможно выявление патологического перелома [6, 17]. В ряде случаев при поражении грудных позвонков и грудины в средостении выявляется объемное образование (перифокальная воспалительная реакция), имитирующее медиастинальную опухоль [19]. При длительном течении заболевания имеет место коллапс позвонка с развитием деформации позвоночника [20].

Сканирование с технецием-99m метилена дифосфонатом позволяет обнаружить накопление радиофармпрепарата в зоне поражения. Чувствительным мето-

дом выявления костных очагов является КТ, изменений в окружающих мягких тканях – МРТ, однако специфичность данных исследований не является высокой [6, 23]. Таким образом, клинически и рентгенологически БЦЖ-остеомиелит не отличается от первично-хронического неспецифического остеомиелита и характеризуется несоответствием между обширной костной деструкцией и малосимптомным клиническим течением заболевания [6, 17, 20, 23].

При туберкулодиагностике у большинства детей выявляется нормергическая реакция на туберкулин как проявление поствакцинальной аллергии. Серологические реакции крови со специфическим антигеном по реакции непрямой гемагглютинации, реакции потребления комплемента, иммуноферментному анализу – чаще отрицательные, реже – в диагностических титрах [9].

Бактериологическое выделение возбудителя заболевания из операционного материала (гной, грануляционно-некротические ткани) при БЦЖ-остеомиелите сопряжено с трудностями и бывает успешным примерно у 20 – 67% детей [6, 13]. Это обусловлено не только техническим обеспечением лабораторных исследований, но и свойствами микобактерий, активность которых снижается под действием ранее проводимого антибактериального лечения [3, 23].

Полученный штамм необходимо дифференцировать от вирулентной культуры микобактерий человеческого типа, атипичных микобактерий и кислотоустойчивых сапрофитов [12, 30]. Изучение выделенной культуры на свинках, кроликах и мышах с исследованием органов животных не выявляет макроскопических изменений, хотя при посеве выделяется культура аналогичная по свойствам исходной.

При гистологическом изучении органов через 6 нед после заражения животных обнаруживается картина, характерная для вакцинного штамма БЦЖ – пролиферация ретикулоэндотелиальных клеток и 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 адекватного медикаментозного лечения [28, 30]. Следует подчеркнуть, что отсутствие роста культуры из патологического очага не исключает БЦЖ-этиологию заболевания.

Гистологическое исследование декальцинированных парафиновых срезов материала из очагов БЦЖ-остеомиелита позволяет выявить гранулематозный процесс. При этом обнаруживаются эпителиоидные клетки, гигантские клетки Лангханса 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 бактериями человеческого типа [20].

Учитывая сложность диагностики БЦЖ-остеомиелита при использовании лучевого, бактериологического, гистологического и других методов исследования в на-

стоящее время методом выбора в диагностике является молекулярный анализ нуклеотидов ДНК возбудителя при помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР-диагностика) [4, 15, 18, 24, 29]. Дифференциальную диагностику БЦЖ-остеомиелита необходимо проводить с туберкулезным, гематогенным, сифилитическим и грибковым остеомиелитом, а также опухолевым поражением кости, эозинофильной гранулемой, гистиоцитозом и костной кистой [6, 12, 20, 23].

Важно учесть несколько моментов, затрудняющих диагностику БЦЖ-остеомиелита:

1) заболевание не относится к часто встречающимся, вследствие чего редко имеется в виду при проведении дифференциальной диагностики;

2) после вакцинации и до появления клинических симптомов заболевания проходит длительный период времени (в среднем 1 год), что затрудняет установление связи с БЦЖ-вакцинацией;

3) медленное, постепенное развитие БЦЖ-остеомиелита при удовлетворительном состоянии ребенка и нормальной температуре тела обуславливает позднее обращение за медицинской помощью;

4) отсутствие патогномичных рентгенологических костных изменений;

5) малую информативность лабораторных данных (СОЭ, СРБ и др.).

Важность установления точного этиологического диагноза для проведения адекватной химиотерапии обуславливает целесообразность раннего хирургического вмешательства, преследующего две цели: 1) забор материала из очага поражения для бактериологического, гистологического исследования и ПЦР-диагностики; и 2) санацию патологического очага [17, 20, 23].

Окончательный диагноз предлагается формулировать по совокупности полученных данных (клинические, лучевые, гистологические и др.) с указанием результатов бактериологического исследования, как это принято во фтизиатрии: «БЦЖ-остеомиелит, культура БЦЖ (+) положительная» или «БЦЖ-остеомиелит, культура БЦЖ (–) отрицательная» [6].

При лечении БЦЖ-остеомиелита целесообразно выполнение хирургического вмешательства в объеме фистулы/абсцессотомии и некрэктомии костного очага с пластическим замещением костной полости при необходимости и последующим глухим швом раны. 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. В послеоперационном периоде применяется иммобилизация конечности гипсовой повязкой [24].

Оперативное лечение проводится на фоне специфической химиотерапии, основной курс которой с момента установления диагноза продолжается 10 – 12 мес. (3 препарата в первые 2 мес., затем по 2 препарата со сменой их через 6 мес.). Длительность иммобилизации в гипсовой кровати или лонгете при поражении костей нижних конечностей не превышает 1 – 2 мес. Опора на оперированную конечность разрешается индивидуально через 4 – 6 мес. в зависимости от выраженности

костной репарации. Медикаментозное лечение заключается в длительном (до 1 года и более) проведении курсов специфической химиотерапии (рифампицин, тубазид и т.д.). Следует отметить нецелесообразность использования пипразинамида, так как все штаммы *Mycobacterium bovis* к нему резистентны [3, 6, 20].

Диспансерное наблюдение рекомендуется по V группе учета в течение не менее 3 лет с проведением сезонной химиотерапии двумя, а затем одним препаратом 2 раза в год по 2 мес. с ежегодным контролем результатов туберкулиновых проб и рентгенографией органов грудной полости. Прогноз при лечении детей с БЦЖ-остеомиелитом благоприятный, ортопедические осложнения, как правило, не наблюдаются. В отдельных случаях, при распространении процесса на смежный с очагом поражения сустав возможно ограничение движений [6, 17, 23].

Таким образом, ухудшение эпидемиологической ситуации по туберкулезу среди детей, наблюдающееся в последние годы, диктует необходимость активизации всех средств и методов борьбы с этим заболеванием. В их ряду эффективным методом профилактики туберкулеза является вакцинация БЦЖ. Однако, наряду с положительными качествами вакцинации ее массовое применение у новорожденных омрачается различными осложнениями, в том числе и такими серьезными, как БЦЖ-остеомиелит.

При выявлении у детей дошкольного возраста остеомиелита, имеющего первично-хроническое течение, следует предполагать туберкулезную природу заболевания, 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*) требуют различных протоколов медикаментозного лечения [12, 20].

Отечественный и международный опыт дает основание утверждать, что своевременная диагностика БЦЖ-остеомиелита у детей вполне возможна. Приведенные диагностические критерии позволяют заподозрить данное костное осложнение уже при первом обращении ребенка за медицинской помощью. Ведущим в диагностике и дифференциальной диагностике БЦЖ-остеомиелита с туберкулезным оститом является наличие вакцинации БЦЖ в анамнезе у ребенка и отсутствие контакта с больным туберкулезом. В пользу поствакцинального осложнения свидетельствует также явное несоответствие между маломанифестным клиническим течением заболевания и значительными рентгенологическими изменениями в костях.

В заключение необходимо подчеркнуть, что костные осложнения вакцинопрофилактики туберкулеза в большинстве случаев связаны с нарушением методики вакцинации, повышением реактогенности вакцины БЦЖ, а также вакцинацией новорожденных из групп перинатального риска со сниженной иммунологической резистентностью. Все это предполагает педантичное выполнение данной медицинской манипуляции и строгий отбор детей для вакцинопрофилактики туберкулеза.

Литература

- Аксенова В.А. Специфическая профилактика туберкулеза у детей и подростков и методы ее усовершенствования: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. – СПб., 1993. – 38 с.
- Аксенова В.А., Елуфимова Е.И. Лечение туберкулеза у детей и подростков // Пробл. туб. – 2001. – № 1. – С.58 – 60.
- Ватутина В.В. Режимы химиотерапии костно-суставного туберкулеза у детей на этапах хирургического лечения // Пробл. туб. – 2001. – № 4. – С.32 – 34.
- Вишневская Е.Б., Бобченко А.П., Мельникова Н.Н., Вишневский Б.И. Идентификация L-форм микобактерий туберкулезного комплекса с применением полимеразной цепной реакции (ПЦР) // Пробл. туб. – 2001. – № 4. – С.38 – 40.
- Еремеев В.В. Новая противотуберкулезная вакцина: мечта или реальность? // Пробл. туб. – 2001. – № 1. – С.53 – 55.
- Коваленко К.Н., Мушкин А.Ю., Ватутина В.В., Оттен Т.Ф. БЦЖ-оститы у детей (алгоритмы диагностики и лечения) // Пробл. туб. и бол. легких. – 2004. – № 1. – С.21 – 24.
- Митинская Л.А., Яворский К.М. Туберкулез у детей на современном этапе // Вопр. охр. матер. и детства. – 1991. – Т.36, № 8. – С.3 – 6.
- Митинская Л.А. 80 лет применения вакцины БЦЖ // Пробл. туб. – 2001. – № 1. – С.51 – 53.
- Рачинский С.В., Сухановский В.П., Паврилов 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.
- Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста: Руководство. – М.: Медицина, 1996. – 384 с.
- Тихилова М.И., Джелиев И.Ш., Попович В.С. и др. Хирургические осложнения вакцинопрофилактики туберкулеза у новорожденных // Дет. хирургия. – 2002. – № 3. – С.37 – 40.
- Arias F.G., Rodrigues M., Hernandez J.G. et al. Osteomyelitis deriving from BCG-vaccination // *Pediatr. Radiol.* – 1987. – Vol. 17. – P.166 – 167.
- Bergdahl S., Fellander M., Robertson B. BCG osteomyelitis. Experience in the Stockholm region over the years 1961 – 1974 // *J. Bone Joint Surg.* – 1976. – Vol. 58-B, N 2. – P.212 – 216.
- Colditz G.A., Brewer T.E., Berkey C.S. et al. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of the published literature // *J. Am. Med. Assn.* – 1994. – Vol. 271. – P.698 – 702.
- Cousins D.V., Wilton S.D., Francis B.R., Gow B.L. Use of polymerase chain reaction for rapid diagnosis of tuberculosis // *J. Clin. Microbiol.* – 1992. – Vol. 30. – P.255 – 258.
- Erikson U., Hjelmsstedt A. Rentgenologic aspects of BCG-osteomyelitis // *Radiology.* – 1971. – Vol. 101, N 3. – P.575 – 578.
- Foucart T., Hjelmsstedt A. BCG-osteomyelitis and osteoarthritis as a complication following BCG-vaccination // *Acta Orthop. Scand.* – 1971. – Vol. 42. – P.142 – 151.
- 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.
- Geissler W., Pumberger W., Wurmigatal P. BCG osteomyelitis as the seldom cause of mediastinal tumor in 1 year patient // *Eur. J. Pediatr. Surg.* – 1992. – Vol. 2, N 9. – P.118 – 121.
- Henrikson B., Hirsch G., Iversen K. BCG-osteomyelitis // *J. Pediatr. Surg.* – 1974. – Vol. 9, N 1. – P.109 – 113.
- Hugosson C., Harti H. Disseminated BCG-osteomyelitis in congenital immunodeficiency // *Pediatr. Radiol.* – 1991. – Vol. 21. – P.384 – 385.
- Kallesoe O., Jespersen A. Metastatic osteomyelitis after BCG-vaccination // *Acta orthop. Scand.* – 1978. – Vol. 49, N 2. – P.134 – 137.
- Kroger L., Korppi M., Brander E. et al. Osteitis caused by bacille Calmette-Guerin vaccination: a retrospective analysis of 222 cases // *J. Infect. Dis.* – 1995. – Vol. 172. – P.574 – 576.
- 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, N 9. – P.1305 – 1311.
- Lotte A., Wasz-Hockert O., Poisson N. et al. BCG complications. Estimates of the risk among vaccinated subjects and statistical analysis of their main characteristics // *Adv. Tuberc. Res.* – 1984. – Vol. 21. – P.107 – 193.
- Luelmo F. BCG vaccination // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1982. – Vol. 125. – P.70 – 72.
- Nishi J., Kamenosono A., Sarker K.P. et al. Bacille Calmette-Guerin osteomyelitis // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1997. – Vol. 16. – P.332 – 333.
- de Souza G.R., Sant Anna C.C., Lapa e Silva J.R. et al. Intradermal BCG vaccination complications – analysis of 51 cases // *Tubercle.* – 1983. – Vol. 64. – P.23 – 27.
- Talbot E.A., Williams D.L., Frothingham R. PCR identification of *Mycobacterium bovis* BCG // *J. Clin. Microbiol.* – 1997. – Vol. 35. – P.566 – 569.
- Tam P.K., Stroebel A.B., Saing H. et al. Caseating regional lymphadenitis complicating BCG vaccination: a report of 6 cases // *Arch. Dis. Child.* – 1982. – Vol. 57. – P.952 – 954.
- 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.