

УДК 616-002.5;616-022.1

Н. А. Мацегора, д-р мед. наук, проф.,  
Л. П. Омелян

## ОСНОВНІ ПРИЧИНИ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ ВАКЦИНАЦІЇ БЦЖ І ДОЦІЛЬНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ В ЇХНІЙ ДІАГНОСТИЦІ

*Одеський національний медичний університет*

### Вступ

Нині понад 1/3 населення планети інфіковане мікобактерією туберкульозу (МБТ). Збільшилася не лише захворюваність на туберкульоз, а й смертність від нього [9; 10]. Україна посідає 4-те місце в світі за поширеністю хіміорезистентних форм туберкульозу серед хворих із новими випадками захворювання [1; 2].

В умовах загострення епідеміологічної ситуації один із найголовніших компонентів програми боротьби з туберкульозом — це імунізація як метод, який підвищує стійкість здорової людини до туберкульозної інфекції та є наймасовішим медичним втручанням, що проводиться практично всім здоровим людям, починаючи з моменту народження. Разом із тим введення вакцини, яка являє собою штам ослаблених живих МБТ, викликає розвиток низки ускладнень, частота їх, за даними різних авторів, знаходиться у межах 0,004–2,5 % і навіть перевищує показник захворюваності дітей на туберкульоз [2; 3].

Отже, актуальність теми полягає у тому, що ситуацію з ту-

беркульозу в усьому світі приборкати не вдається, натомість зростає кількість дітей молодшого віку з ускладненнями внаслідок щеплення проти туберкульозу. Тому особливо гостро постає таке діагностичне питання: чому мільйони дітей у змозі майже безсимптомно переносити вакцинацію, тимчасом як у інших розвиваються тяжкі післявакцинальні ускладнення?

**Мета** роботи — вивчити основні причини розвитку ускладнень вакцинації БЦЖ і встановити доцільність дослідження клітинної ланки імунного захисту в їхній діагностиці.

### Матеріали та методи дослідження

Проведено всебічний аналіз опублікованих джерел літератури щодо протитуберкульозної імунізації та причин розвитку БЦЖ-ускладнень.

### Результати дослідження та їх обговорення

На сучасному етапі розвитку медичної науки вакцина БЦЖ, незважаючи на свою понад 100-річну історію, залишається

єдиним дієвим заходом у профілактиці туберкульозу. Вона є обов'язковою у 64 державах і офіційно рекомендована у 118 країнах світу. Імунізація проти туберкульозу проводиться всім здоровим доношеним новонародженим на 4–5-ту добу життя. Вакцина БЦЖ вводиться суворо внутрішньошкірно дозою 0,05 мг в об'ємі 0,1 мл розчинника (натрій хлорид 0,9 %) на межі верхньої та середньої третини зовнішньої поверхні лівого плеча [1; 3; 4].

Надійшовши в організм дитини, мікобактерії БЦЖ частково потрапляють у лімфу і кров у складі макрофагів і, природно, розмножуються, хоча й ослаблені. Щодо кількості штамів БЦЖ подвоюється. Вакцина містить у собі мінімум 500 тис. живих бактерій. Через добу їх буде вже мільйон, через дві доби — 2 млн і так далі. Іншими словами, в організмі новонароджених має місце БЦЖ-бактеріємія [3]. При цьому в імунній системі відбуваються зміни, характерні для формування клітинного імунітету: проліферація лімфоцитів у Т-залежних ділянках лімфоїдної тканини, активація фагоцитарної активності макрофагів, формування Т-ефекторів, посилення сек-

реції цитокінів. Врешті-решт, стимуляція клітинного імунітету приводить до того, що через певний час у дитини «збуджується» своя реакція підвищеної чутливості сповільненого типу [6].

Саме з метою формування цієї спадково детермінованої реакції проводиться протитуберкульозна вакцинація, яка викликає формування набутого нестерильного імунітету. Механізм дії такого захисту полягає у тому, що у вакцинованих інфікування екзогенними мікобактеріями не призводить до їх гематогенного і лімфогенного розповсюдження — відбувається пригнічення розмноження мікобактерій, що проникли. Таким чином, вакцинація БЦЖ формує здатність організму локалізувати збудника, запобігаючи тим самим розповсюдженню МБТ по всьому організму.

Відомо, що антитіла, які виробляються організмом до МБТ, не впливають на розвиток мікобактерій, головну ж роль у пригніченні розвитку МБТ відіграє фагоцитоз, тобто активність клітинного імунітету. Імунітет при туберкульозі називають нестерильним, клітинним, опосередкованим Т-лімфоцитами. За сприятливих умов через 4–8 тиж. після БЦЖ-вакцинації або інфікування в організмі з'являється клон навчених Т-лімфоцитів, і так формується імунітет. При цьому клітинний імунітет не є довготривалим, його потрібно постійно підтримувати. Стимуляція імунітету здійснюється саме за рахунок його нестерильності після вакцинації БЦЖ. Поняття нестерильності уособлює в собі постійну наявність в організмі збудника, що підтримує імунітет на достатньому рівні [7; 9].

Розглядаючи БЦЖ як профілактику туберкульозу, маємо

розуміти, що дана вакцина містить живі авірулентні бактерії, тому в результаті її використання не виключений розвиток низки побічних реакцій та ускладнень як місцевого, так і генералізованого характеру.

Несприятливі наслідки щеплення БЦЖ прийнято називати БЦЖ-інфекцією, або БЦЖитами (BCG disease, BCGitis). Згідно з класифікацією ВООЗ, ускладнення БЦЖ підрозділяють на чотири категорії:

1) локальне шкірне ураження: підшкірні інфільтрати (1,5 % від усіх ускладнень), холодні абсцеси (37,8 %), виразки (3,3 %) і регіонарний лімфаденіт (49,1 %);

2) персистуюча і дисемінована БЦЖ-інфекція без летального кінця (кісткові ураження — 4,9 %);

3) дисемінована БЦЖ-інфекція з летальним кінцем, що відмічається при природженому імунodefіциті (0,8 %);

4) післявакцинальний синдром автоалергійного характеру (вузлувата еритема — 4,6 %) [4; 6].

Більшість ускладнень належать до першої категорії. Вони розвиваються протягом 8 міс. після щеплення. Останнім часом особливо зросла частка кісткових уражень, так званих БЦЖ-оститів та остеомієлітів. Деякі автори [4; 5] навіть указують на підвищення їхнього рівня до 6,6 на 100 000 щеплень.

Згідно з науковими джерелами, сьогодні виділяють такі основні причини ускладнень імунізації проти туберкульозу: біологічні властивості штаму БЦЖ, порушення техніки введення вакцини, неправильний відбір педіатрами і неонатологами дітей для вакцинації, зміну реактивності імунної системи вакцинованих і наявність супровідної патології. Науково до-

ведено, що третина всіх ускладнень пов'язана з вакциною, 30–40 % — з порушеннями техніки вакцинації і близько 30 % — зі станом організму дитини [3; 4].

Активність протитуберкульозної вакцини залежить від двох основних чинників: імуногенності штаму БЦЖ і кількості життєздатних бактерій у прищеплювальній дозі. Ці фактори визначають як ефективність, так і реактогенність вакцини та впливають на частоту розвитку післявакцинальних ускладнень. Наприклад, в Україні у 2008 р. головною причиною прогресуючого збільшення кількості ускладнень вакцинації БЦЖ був перехід протитуберкульозної служби на клінічне застосування вакцини БЦЖ SSI (Датського штаму), яка виявилася більш реактогенною порівняно з попередніми аналогами [6].

Подібна ситуація виникла і в Казахстані у лютому 2004 р., коли відмічалось зростання частоти БЦЖитів після проведення імунізації вакцинним препаратом виробництва «Белград». Вакцину було вилучено та направлено на дослідження її якості. На запит МОЗ Казахстану була отримана інформація, відповідно до якої з 1998 по 2001 рр. на введення цієї вакцини спостерігались ускладнення в інших країнах із частотою 0,1–0,14 %, у зв'язку з чим у Казахстані заборонено використання цього препарату [7].

Як уже зазначалося, кількість життєздатних клітин у прищеплювальній дозі БЦЖ безпосередньо впливає на реактогенність вакцини. У деяких країнах з метою зниження частоти ускладнень почали застосовувати для імунізації 1/2 або 1/4 звичайної дози БЦЖ. Так, у Чехії в 1990 р. використали вакцину БЦЖ, після застосування якої відмічали випадки оститів. Коли для щеп-

лення новонароджених використовували половинну дозу цієї вакцини, кісткові ураження не виявлялися [3; 4].

Порушення техніки внутрішньошкірного введення протитуберкульозної вакцини найчастіше є причиною розвитку підшкірних холодних абсцесів. Згідно з науковими даними, серед дітей, вакцинованих медичним персоналом поліклінік, БЦЖ-ускладнення у вигляді холодних абсцесів трапляються у 50,8 % випадків, регіонарні лімфаденіти — у 38,1 %, а у немовлят після вакцинації в пологовому будинку лімфаденіти реєструються з частотою 71,4 % випадків, холодні абсцеси — 17,8 %. Це доводить більш професійне володіння технікою вакцинації БЦЖ персоналом пологового будинку [4].

Сьогодні серед науковців побутує думка, що на розвиток ускладнень протитуберкульозної вакцинації впливає наявність генетичних дефектів, при яких спостерігається висока сприйнятливості дитини до патогенних або атипичних мікобактерій, схильність до ускладненого і важкого перебігу БЦЖ-вакцинації. Це, наприклад, діти з хронічною гранулематозною хворобою. У них є мутації в генах, що кодують субодиниці NADPH-оксидазного комплексу, необхідного фагоцитам для переварювання поглинутих мікроорганізмів. У таких дітей на вакцинний штам БЦЖ розвиваються ускладнення, які частіше мають дисемінований характер [7; 8].

Поряд із цим деякі автори надають важливого значення ще одній причині формування неадекватної відповіді на протитуберкульозну вакцинацію — зміні імунологічної реактивності, яку все частіше пов'язують із зростанням патології вагіт-

них і перинатальної патології новонароджених, що призводить до збільшення вантажу генетичних чинників і, як наслідок, зростання кількості дітей зі зниженим протиінфекційним імунним захистом. Тобто мова йде про так звані первинні імунодефіцитні стани (ІДС) у дітей [7; 8].

Первинні імунодефіцитні стани — це генетично детерміновані захворювання, зумовлені порушенням складного каскаду реакцій, необхідних для елімінації сторонніх агентів з організму і розвитку адекватних захисних імунних реакцій. Нині описано більше 80 форм ІДС, частота яких становить від 1 : 1000 до 1 : 500 000 [6–8].

Грунтуючись на наявних нині відомостях про механізми розвитку ІДС, ці стани можна розподілити на чотири основні групи:

1) переважно гуморальні або В-клітинні (становлять близько 50 % від загальної кількості ІДС);

2) комбіновані — при всіх Т-клітинних імунодефіцитах, в результаті порушень регуляції яких страждає функція В-клітин (приблизно 30 % випадків);

3) дефекти фагоцитозу (18 %);

4) дефекти системи комплекменту (2 %) [7; 8].

Основною загальною рисою усіх ІДС є неадекватна, набагато частіша сприйнятливості до інфекцій, ніж у нормальній дитячій популяції. Як відомо, наявність будь-якого імунодефіциту є протипоказанням до проведення протитуберкульозної вакцинації, але на 3-тю–5-ту добу після народження дитини, коли проводиться вакцинація БЦЖ, установити наявність ІДС дуже складно [7].

Отже, новонароджені з первинними імунодефіцитами, зі значними дефектами клітинно-

го імунітету за відсутності клінічних ознак захворювання з народження або з раннього дитинства більш схильні до інфекцій та мають високий ризик розвитку ускладнень вакцинації. Це свідчить про доцільність комплексного дослідження стану клітинної ланки імунітету новонароджених як перед щепленням проти туберкульозу, так і в післявакцинальному періоді.

Згідно з літературними джерелами, на зміну імунологічної реактивності також впливає і введення самого вакцинного штаму БЦЖ, унаслідок чого відбувається розвиток післявакцинального вторинного транзиторного Т-клітинного імунодефіциту, який перебігає тим тяжче, чим більше виразні імунні порушення в осіб, у яких він розвивається [6; 8; 9].

Зміни в імунній системі при введенні вакцини часто мають двофазний характер. Перша фаза — імуностимуляція, яка супроводжується збільшенням кількості циркулюючих лімфоцитів, Т-хелперів, В-лімфоцитів. Друга — фаза транзиторного імунодефіциту. Вона розвивається через 2–3 тиж. після введення вакцини і характеризується зниженням чисельності всіх субпопуляцій лімфоцитів, зменшенням їхньої функціональної активності, тобто настає втрата здатності відповідати на мітогени, синтезувати антитіла. При цьому у більшості вакцинованих відзначається виражений імунодефіцит тривалістю до 4–5 міс. [7; 8].

Окрім зміни чисельності та функціональної активності різних субпопуляцій лімфоцитів, вакцинація викликає зміни і в системі неспецифічної реактивності — пригнічення активності комплекменту, пропердину, лізоциму, бактерицидних властивостей крові, фагоцитарної ак-

тивності лейкоцитів, що особливо виражено в перші 15 днів після щеплення, а також інтерферонові гіпореактивність та пригнічення функції НК-клітин тривалістю до 6 міс. [6–8].

Про таку дію повідомляє також імунолог проф. В. В. Городилова: «БЦЖ, як і живі мікобактерії туберкульозу, пригнічують активність Т-системи у новонароджених, викликаючи вторинну імунологічну недостатність — синдроми набутих імунодефіцитів. Вторинну імунологічну недостатність слід розцінювати як кінцевий результат функціонального розладу і патологічних змін в імунній системі дітей» [6; 7; 9].

Дослідження дії живих вакцин на імунну систему і генетику людини вивчали фахівець з генетики проф. Н. Н. Ільїнських, фахівець з мікробіології проф. І. Н. Ільїнських [8]. Під час досліджень було встановлено, що з позицій порушення цитогенетичного гомеостазу як мутагенної небезпеки особливу увагу привертають бактерійні захворювання, що чинять на організм людини тривалу дію, зокрема туберкульоз. Отримані дані свідчили про збільшення кількості лімфоцитів з цитогенетичними аномаліями вже через дві доби після імунізації БЦЖ. Було також доведено, що протитуберкульозна вакцина здатна викликати зміни в хромосомному апараті лейкоцитів. Установлена закономірність проявлялась у крові як хворих на туберкульоз, так і у вакцинованих БЦЖ [8].

### Висновки

Проведений аналіз літературних джерел дозволив зробити такі висновки:

1. Ускладнення вакцинації БЦЖ, згідно з даними світової літератури, є відносно поширеним явищем, що коливається у

різних регіонах від 0,004 до 2,5% вакцинованих дітей.

2. Збільшення частоти ускладнень БЦЖ-етиології при патології вагітних і перинатальної патології новонароджених свідчить про доцільність проведення імунологічного дослідження у дітей, матері яких в анамнезі мали ускладнений перебіг вагітності та пологів.

3. Новонароджені з первинними імунодефіцитними станами, що мають значні дефекти клітинного імунітету за відсутності клінічних ознак захворювання, з народження або з раннього дитинства сприйнятливі до інфекцій, для них характерний більш високий ризик розвитку ускладнень вакцинації. Це вказує на необхідність дослідження клітинної ланки імунного захисту новонароджених як перед щепленням проти туберкульозу, так і в післявакцинальному періоді.

4. Унаслідок введення вакцинного штаму БЦЖ відбувається розвиток післявакцинального вторинного транзиторного Т-клітинного імунодефіциту, що перебігає тим тяжче, чим більшому впливу імунокомпрометуючих факторів у післявакцинальному періоді піддаються вакциновані. Клінічно це може проявлятися збільшенням частоти БЦЖ-ускладнень.

5. Потрібний ретельний аналіз стану здоров'я дитини як під час проведення вакцинації БЦЖ у пологовому будинку, так і протягом 6 міс. після імунізації, враховуючи, що у більшості вакцинованих відзначається виражений імунодефіцит тривалістю до 4–5 міс.

**Ключові слова:** БЦЖ, ускладнення, діти.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізо-

ваної) медичної допомоги хворим на туберкульоз: Наказ МОЗ № 620 від 4.09.2014 р.

2. Білогорцева О. І. Епідеміологічна ситуація щодо туберкульозу у дітей та показники протитуберкульозної роботи серед дитячого населення України. *Український пульмонологічний журнал*. 2013. № 3, дод. С. 66–70.

3. Ускладнення у дітей після БЦЖ-вакцинації / Т. А. Біломеря, Г. М. Коломійцева, Т. А. Кирилова та ін. *Інфекційні хвороби*. 2011. № 1 (63). С. 53–55.

4. Севостьянова Т. А. Аналіз причин ускладнень після вакцинації БЦЖ. *Туберкульоз і хвороби легень*. 2013. № 6. С. 80–81.

5. Поствакцинальные БЦЖ-осложнения в детской хирургической практике / И. П. Журило и др. *Хірургія дитячого віку*. 2012. № 4. С. 70–74.

6. Осложнения вакцинации БЦЖ, Вакцинология 2010. Совершенствование иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней / Д. Т. Леви и др. *Тез. докл.* Москва, 2010. С. 67.

7. Минаева Н. В. Особенности аллергической патологии у детей с синдромом нарушения противоинфекционной защиты: диагностика, лечение и профилактика: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь, 2006. 44 с.

8. Ильинских Н. Н., Ильинских И. Н. Цитогенетический гомеостаз и иммунитет. Новосибирск: Наука, 2012. С. 128.

9. Migliori G. B., Ambrosetti M. Epidemiology of tuberculosis in Europe. *Monaldi Arch. Chest Dis*. 1998. Vol. 53, № 6. P. 681–687.

10. Victoria M. S., Shah B. R. Bacillus Calmette–Guerin lymphadenitis: a case report and review of the literature. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 1985. Vol. 4. P. 295–296.

Надійшла до редакції 25.09.2018

Рецензент д-р мед. наук,  
проф. П. Б. Антоненко,  
дата рецензії 26.09.2018

**ОСНОВНІ ПРИЧИНИ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ  
ВАКЦИНАЦІЇ БЦЖ І ДОЦІЛЬНІСТЬ ДОСЛІДЖЕННЯ  
КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ В ЇХНІЙ ДІАГНОС-  
ТИЦІ**

Згідно з даними світової літератури, частота ускладнень вакцинації БЦЖ коливається у різних регіонах від 0,004 до 2,5 % випадків. Збільшення частоти ускладнень БЦЖ-етіології пов'язують із біологічними властивостями штаму БЦЖ, порушенням техніки введення вакцини, зміною реактивності імунної системи вакцинованих. Новонароджені з первинними імунodefіцитними станами, що мають значні дефекти клітинного імунітету за відсутності клінічних ознак захворювання, з народження або з раннього дитинства сприйнятливі до інфекцій і наражаються на більш високий ризик розвитку ускладнень вакцинації. Згідно з джерелами літератури, на зміну імунологічної реактивності може впливати введення самого вакцинного штаму БЦЖ, унаслідок чого відбувається розвиток післявакцинального вторинного транзиторного Т-клітинного імунodefіциту, що перебігає тим тяжче, чим у більше імунокомпromетованих осіб він розвивається. Отже, потрібний ретельний аналіз стану здоров'я дитини як перед проведенням вакцинації БЦЖ, так і після імунізації, враховуючи, що у більшості вакцинованих відзначається виражений вторинний імунodefіцит.

**Ключові слова:** БЦЖ, ускладнення, діти.

**MAIN CAUSES OF DEVELOPMENT OF BCG VAC-  
CINATION COMPLICATIONS AND ACCURACY OF  
THE INVESTIGATION OF THE CELLULAR PROBLEM  
OF IMMUNITY IN THEIR DIAGNOSIS**

According to the world literature, the frequency of complications of BCG vaccination varies in different regions from 0.004% to 2.5% of cases. The increase in the frequency of complications of BCG-etiology is associated with the biological properties of the BCG strain, the violation of the technique of administration of the vaccine, the change in the reactivity of the immune system of the vaccine. Newborns with primary immunodeficiency states that have significant defects in cellular immunity in the absence of clinical signs of the disease, from birth or from an early age are susceptible to infections and accordingly have a higher risk of developing complications of vaccination. According to literary sources, the introduction of the BCG strain itself may be affected by the change in immunological reactivity, resulting in the development of the post-vaccine secondary transient T-cell immunodeficiency, which proceeds heavier than the more immunocompromised individuals it develops. Therefore, careful analysis of the child's health status is required both before BCG vaccination and after immunization, given that the majority of the vaccinees have a marked secondary immunodeficiency.

**Key words:** BCG, complication, children.

---