

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

ШЕВЧЕНКО МАКСИМ ЮРІЙОВИЧ

УДК 616.71+616.428[-002.5:615.371

**ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ І ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ
УСКЛАДНЕНЬ ПРОТИТУБЕРКУЛЬОЗНИХ ЩЕПЛЕНЬ**

14.01.09 – Дитяча хірургія

222 Медицина

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеню

кандидата медичних наук

Вінниця – 2018

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Сумському державному університеті МОН України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Дужий Ігор Дмитрович**
Сумський державний університет МОН України,
Медичний інститут, завідувач кафедри загальної хірургії,
радіаційної медицини та фтизіатрії, академік АНВШ України,
Заслужений лікар України.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, доцент **Коноплицький Віктор Сергійович**
Вінницький національний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри
дитячої хірургії

- доктор медичних наук, професор **Давиденко Вячеслав Борисович**
Харківський національний медичний університет МОЗ України, професор
кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології

Захист відбудеться «__» _____ 2018 року об ____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. Пирогова М. І. МОЗ України (21018, Україна, Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. Пирогова М. І. МОЗ України (21018, Україна, Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «__» _____ 2018 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01,
доктор медичних наук, професор

С.Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Незважаючи на міжнародні програми по боротьбі з туберкульозом, подолати цю хворобу повністю досі не вдалося (Ю. Н. Левашева, Ю. М. Репина, 2008; WHO report 2014; F. Shirvani, 2016). В останні 80 років найдієвішим способом боротьби з поширенням туберкульозу залишається щеплення БЦЖ. Вакцинація рекомендована для імунізації новонароджених та дітей грудного віку у 118 країнах світу і є обов'язковою у 64 країнах (В. А. Аксенова, 2002; О. И. Король, М. Э. Лозовский, 2005; О. І. Білогорцева, 2008). Рівень БЦЖ-імунізації у цих країнах перевищує 80% дитячого населення (В.А. Васильєва, 2004).

З огляду на ранній вік імунізації профілактичні щеплення вимагають належного ступеня безпеки (В. А. Аксенова, 1999; В. К. Таточенко, 2011; А. Н. Миронов, 2012; WHO report, 2012). Питання клінічної безпеки вакцинації підсилюється тим, що профілактичні щеплення будь-якою вакциною можуть супроводжуватися розвитком побічних реакцій, БЦЖ-вакцинація – не виключення (А. В. Астахова, В. К. Лепяхин, 2008; Н. В. Медуницин, 2010).

Відомо, що анатомо-фізіологічні та імунологічні особливості дитячого організму зумовлюють найбільшу вразливість до розвитку туберкульозу саме осіб раннього віку (В. А. Аксенова, 2004; Е. Н. Александрова, 2013; В. А. Болотникова, 2013). Мета імунізації дітей полягає у створенні специфічного імунітету, який захищає не лише від туберкульозної інфекції взагалі, а й від ускладнених та генералізованих форм захворювання (О. К. Киселевич, 2010; В. В. Trunz, 2006; А. Riordan, 2014; F. Shirvani, 2016).

Останнім часом з'являються повідомлення щодо збільшення кількості ускладнень БЦЖ-вакцинації (Н. Г. Камаева, 2011; І. Т. П'ятночка, 2012; Д. Т. Леви, 2013; Т. А. Севостьянова, 2013). У ряді повідомлень підкреслюється розвиток «місцевих» ускладнень у зоні введення вакцини та у регіонарних лімфатичних вузлах (В. Ф. Учайкин, 2006; А. Lotte, 1988). Менш часто трапляються публікації стосовно поствакцинальних уражень кісток, які за класифікацією ВООЗ розглядаються як прояв персистуючої дисемінованої нелетальної БЦЖ-інфекції (Е. А. Лакоткина, 2004). У публікаціях вітчизняних і закордонних фахівців більшість авторів такі ускладнення називають «БЦЖ-оститами», або «БЦЖ-остеомієлітами» і класифікують як важкі (Е. С. Кирилова, 2006; В. К. Таточенко, 2011; Y. Kobashi, 2016). Встановлено, що в останні роки захворюваність на кістково-суглобовий туберкульоз у дитячому віці має негативну тенденцію (Т. А. Севостьянова, 2011). Іноземні автори відмічають, що частка післявакцинальних БЦЖ-оститів поміж туберкульозних остеомієлітів у дитячому віці складає 46% (N. G. Kamaeva, I. P. Chugaev, 2009).

Поміж причин, що ведуть до ускладнень, більшість авторів наголошують на порушеннях імунного статусу дитини за наявності супутніх патологічних станів (M. S. Victoria, 1985; E. A. Talbot, 1997; L. Tsenova, 2007; В. А. Аксенова, 2007; В. В. Климов, 2011).

Особливістю ускладнень БЦЖ-вакцинації є відтермінований їх розвиток, що зумовлює складнощі у своєчасній діагностиці та лікуванні (О. І. Білогорцева, 2008).

Зв'язки між типами штамів вакцин БЦЖ та ускладненнями, які трапляються

після їх застосування виявляються при зміні національних програм імунізації (Е. Р. І. Salo, 2006), проте порівняння частоти місцевих та дисемінованих ускладнень при застосуванні різних штамів вакцини БЦЖ не проводилося, що обґрунтовує актуальність проблеми, зумовлює 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 вакцинами 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. У дисертаційній роботі вперше вивчено вплив різних типів вакцин БЦЖ на розвиток ускладнень вакцинації та визначена інформативність різних методів діагностики цих уражень, розширено уявлення про особливості перебігу «місцевих» та дисемінованих ускладнень БЦЖ-вакцинації. Удосконалена диференційована лікувальна тактика ведення хворих з ускладненим перебігом післявакцинального періоду, на що отримано два патенти України.

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 процесу у післяопераційний період, 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.

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 дисертаційної 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 молодих вчених (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 та апробаційної 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, 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 181 машинописних листах, містить 26 таблиць та 24 рисунки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали і методи дослідження. Дисертаційна робота виконана в СумДУ на кафедрі загальної хірургії, радіаційної медицини і фтизіатрії, у процесі якої вивчена частота та особливості перебігу ускладнень БЦЖ-вакцинацій 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 ретроспективне дослідження результатів БЦЖ-вакцинації 185773 дітей та безпосередній аналіз лікування 218 осіб 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 – данська вакцина (SSI). З огляду на це досліджені діти були розділені на дві групи: перша – діти, що були щеплені штамом вакцини BCG-1 (Росія); друга – діти, які були щеплені вакциною штаму SSI (Данія).

У першу групу досліджених було включено 82 ($37,61 \pm 3,29$)% дитини. У 51 ($62,20 \pm 5,39$)% з них зафіксовані «місцеві» ускладнення. Дисемінований тип ускладнень (БЦЖ-остити) мав місце у 31 ($37,80 \pm 5,39$)% дитини. До другої групи досліджених увійшло 136 ($62,39 \pm 3,29$)% дітей. У 131 ($96,32 \pm 1,62$)% з них щеплення супроводжувалися розвитком «місцевих» ускладнень, у 5 ($3,68 \pm 1,62$)% – 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 на банальну мікрофлору і на МБТ, у т.ч. молекулярно-генетичним методом GeneXpert, виконували ультрасоноскопічні дослідження різних органів та систем, а також традиційне рентгенологічне обстеження вражених ділянок тіла.

Клінічні обстеження проводилися з урахуванням акушерсько-гінекологічного анамнезу матерів, особливостей перебігу вагітностей, вивчення історій пологів, карток новонароджених, об'єктивного статусу дітей, даних лабораторних та інструментальних методів дослідження, туберкулінових проб (проба Манту).

Вивчалася зона вакцинації (ліве плече) та регіонарних лімфатичних вузлів (навколоключичних, шийних, підщелепних, пахвових, ліктьових). Шляхом пальпації оцінювали їх розміри, болісність та рухливість.

До «місцевих» ускладнень відносили внутришньошкірні та підшкірні інфільтрати, холодні абсцеси, виразки, незалежно від їх розмірів на місці вакцинації; наявність збільшених від 15 мм у діаметрі регіонарних лімфатичних вузлів. При цьому пальпаторно визначали їх характер: м'якоеластичну консистенцію, стадію деструкції-розм'якшення (флуктуації), чи кальцинації; наявність келоїдних рубців розміром від 10 і більше мм.

За підозри на можливі дисеміновані ускладнення щеплень при клінічному обстеженні оцінювали зміну кольору шкіри, наявність набряку чи ущільнень. Визначали можливу флуктуацію м'яких тканин, болісність, зниження рухової активності та м'язового тонусу кінцівок, місцеве підвищення температури. Визначали рівень загальної гіпертермії, наявність ознак інтоксикації, до якої відносили млявість дитини, блідість, пітливість та її добову поведінку, (дратівливість, плаксивість, зменшення апетиту, надбавки маси тіла).

При лабораторному дослідженні проводились типові клінічні аналізи крові; рекомендовані протоколами для обласних дитячих лікарень. Визначали кількість лейкоцитів, вираховували лейкоцитарну формулу за уніфікованим методом

морфологічних досліджень формених елементів крові з диференційованим підрахунком окремих елементів (В. В. Меньшиков, 1987).

За наявності патологічних утворів хворим виконувалася їх пункція з аспірацією вмісту для цитологічного, бактеріологічного та гістологічного досліджень. Діагностична пункція виконувалася під місцевим знеболенням одноразовим сухим шприцом, лікувальна – під загальним внутришньом'язовим кетаміновим знеболенням. При мікроскопічному дослідженні аспірату вивчали наявність та кількісну оцінку у мазку кислотостійких паличок з наступним культуральним дослідженням. При останньому визначали можливий ріст збудників на рідкому середовищі і твердому середовищі Левенштейна-Йєнсена. Проводили молекулярно-генетичне дослідження методом GeneXpert, яке дає можливість визначити не лише наявність мікобактерій туберкульозу, а й чутливість до рифампіцину.

При гістологічному дослідженні аспіраційного матеріалу уражених лімфовузлів вивчали характер вмісту. Операційний матеріал вивчали мікроскопічно за допомогою мікроскопа Carl Zeiss Primo Star з фотокамерою Carl Zeiss ERc 5srev 2. Препарати вивчалися за допомогою двох об'єктивів 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.

Ультразвукове дослідження (УЗД) уражених та суміжних груп лімфатичних вузлів проводилося апаратом Philips EPIQ 5G. УЗД проводили за допомогою цифрового ультразвукового сканування у комбінації з режимами колірною і енергетичною доплерівською картування. При ультрасоноскопії використовували лінійний мультисекторний датчик з режимом розгорнутої апертури. Сканування проводили у трьох взаємно перпендикулярних площинах. Визначали загальні розміри вузлів чи конгломератів, їхню кількість і якісні характеристики, а саме: виявляли нориці та абсцеси м'яких тканин, що клінічно практично неможливо діагностувати, а також ділянки враження епі- та метафізарної зон росту враженої кінцівки. За підозри на дисеміноване враження кісток окрім сонографічних методів дослідження застосовували традиційні променеві рентгенологічні методи.

Дослідження вражених кісток проводили у двох проекціях на рентгенологічному апараті Opera T90cs з параметрами експозиції відповідно до конституції хворого. Після підтвердження кісткових змін променевими методами виконували пункцію знайдених утворів під місцевою анестезією чи внутришньом'язовим кетаміновим наркозом. Отриманий пунктат досліджували мікроскопічним та гістологічним методами. При мікроскопії визначали наявність бактеріального вмісту у кістковому вогнищі, чи наявність кислотостійких бактерій. При гістологічному дослідженні виявляли зміни специфічного запального характеру – хаотично розташовані епітеліоїдні клітини та клітини Пирогова-Лангханса.

Лікування проводили консервативними, активно-консервативними (аспіраційними) та оперативними методами.

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. Відповідно зібраних даних оцінювалася група здоров'я дітей.

При оцінці статистичних відмінностей між двома групами розраховувалися критерій Стьюдента (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.

Комісією з питань біоетики СумДУ не виявлено порушень основних біоетичних норм (протокол №2/5 від 10.05.2017 р.).

Результати досліджень та їх обговорення. За вивчений період вакциною BCG-1 було щеплено 126853 дітей. Ускладнення розвинулися у 82 (37,61±3,29)% вакцинованих. Питома вага ускладнень у даній групі склала 0,06±0,01%. Вакциною SSI було щеплено 58920 дітей, а ускладнення виявленні у 136 (62,39±3,29)%. Питома вага діагностованих ускладнень у цій групі склала 0,23±0,02%. Отже, у II групі досліджених за відносними показниками післявакцинальні ускладнення трапилися у 3,8 разу частіше, ніж у першій групі (t=7,603, p<0,001).

За своїм характером та наслідками ПВУ суттєво відрізнялися. У досліджених I групи «місцеві» ускладнення зафіксовані у 51 (62,20±5,39)% дитини, у II групі – у 131 (96,32±1,62)% дитини, що частіше, ніж у щеплених I групи у 1,6 разу (t=6,062, p<0,001). З іншого боку, російська вакцина спричинила розвиток генералізованого типу ускладнень у вигляді БЦЖ-оститів у 31 (37,80±5,39)% дитини, у II групі вони трапилися у 5 (3,68±1,62)% дітей, що менш часто, ніж у досліджених I групи у 10,3 разу (t=6,062, p<0,001).

Між дітей I групи з ускладненнями було 62 (75,61±4,77)% мешканці міст, 20 (24,39±4,77)% – сел, що у 3,1 разу менше (t=7,593, p<0,001). Між щеплених II групи у містах мешкало 104 (76,47±3,65)% дитини, у селах – 32 (23,53±3,65)%, що менше у 3,1 разу (t=10,256, p<0,001). Отже, проживання у містах можна вважати фактором впливу на розвиток ПВУ.

«Місцеві» БЦЖ-ускладнення встановлено, у 138 (75,82±3,18)% міських мешканців, а 44 (24,18±3,18)% – у сільських, що менше у 3,1 разу (t=11,483, p<0,001). Дітей з БЦЖ-оститами, мешкало у містах 28 (77,78±7,03)% досліджених, а у селах – 8 (22,22±7,03)%, що у 3,5 разу менше (t=5,589, p<0,001). Перелічене свідчить за негативний вплив екологічних чинників міст на частоту розвитку ПВУ у новонароджених дітей, незалежно від виробника вакцини. Найбільша кількість ускладнень – 127 (58,26±3,35)% виявлена у дітей, що мешкали на сході Сумської області, яка вважається найбільш забрудненим регіоном викидами приватного та суспільного транспорту і промисловими відходами. У I групі таких дітей було 62 (75,61±4,77)%, а у II групі – 65 (47,79±4,30)%, що у 1,6 разу менш часто, ніж у I групі (t=4,332, p<0,001).

Поміж досліджених переважали хлопчики – 118 (54,13±3,38)% осіб, а дівчаток було 100 (45,87±3,38)%. Достовірної різниці між групами хворих у частоті розвитку місцевих та дисемінованих ускладнень БЦЖ-щеплень за гендерною ознакою виявлено не було.

Максимальна кількість ускладнень трапилася протягом перших 6 місяців після вакцинації: поміж дітей щеплених російською вакциною – у 46 (56,10±5,51)% дітей, а між дітей, щеплених датською вакциною – у 113 (83,09±3,23)% осіб, що у 1,5 разу частіше (t=4,226, p<0,001). Ці ускладнення носили місцевий характер. На

3-4 місяці життя у I групі ускладнення розвинулися у 21 (25,61±4,85)% дослідженого, а у II групі – у 46 (33,82±4,07)% – (t=1,297, p>0,05). Поміж дітей I групи у перші 2 місяці ускладнення мали місце у 15 (18,29±4,30)% дітей, а між дітей II групи – у 41 (30,15±3,95)% дитини, що у 1,7 разу частіше (t=2,031, p<0,05). У віці 5-6 місяців після вакцинації I групі ускладнення зафіксовані у 10 (12,20±3,64)% досліджених, а у II групі – у 26 (19,12±3,38)% – (t=1,393, p>0,05). Таким чином, до 6 міс життя у обох групах щеплених превалювали «місцеві» ускладнення.

Після 9 місяця мало місце збільшення кількості ПВУ внаслідок щеплень російською вакциною – у 31 (37,80±5,39)% дитини, а після данської вакцини – 10 (7,35±2,25)% дітей, що у 5,2 разу менш часто (t=5,213, p<0,001). У 1-2 роки життя між дітей I групи ускладнення мали місце у 12 (14,63±3,93)% осіб, а у дітей II групи – у 5 (3,68±1,62)%, що частіше у 3,3 разу (t=2,576, p<0,05). У 3-4 роки ускладнення у I групі мали місце у 7 (8,54±3,10)% дітей, а у II групі ПВУ не встановлено. У 5-6 років між досліджуваними I групи ускладнення трапилися у 4 (4,88±2,39)% обстежених. Між щепленими II групи такі ускладнення не виявлено.

«Місцеві» ускладнення частіше розвивалися через 1-4 місяці після вакцинації, що зафіксовано у 92 (67,65±4,03)% дітей: у I групі – у 14 (60,87±10,14)%, у II групі – у 78 (69,64±4,36)% досліджених. Після 4-го місяця лімфаденіти зафіксовано у 44 (32,35±4,03)% дітей: у I групі – у 9 (39,13±10,41)%, у II групі – у 35 (30,97±4,37)% досліджених. Превалювало враження пахвових лімфовузлів зліва, що були регіонарними до місця введення вакцини – у 124 (91,85±2,36)% дітей.

Обмежене інфільтративне запалення м'яких тканин у зоні введення вакцини на лівому плечі мало місце у 36 (19,78±2,96)% дітей. Холодні абсцеси найчастіше виявляли через 1-4 місяці після вакцинації – у 21 (58,33±8,33)% особи: у I групі – у 15 (68,18±10,16)%, у II групі – у 6 (42,86±13,73)% дітей.

У 10 (5,49±1,69)% щеплених поряд із місцем введення вакцини були виявлені ущільнення, інтимно зрощені зі шкірою єдиним блоком. Ці утвори були рухливі разом зі шкірою, розмір їх сягав 7-8 мм у діаметрі. Поверхня утворів гладенька, правильної «горохоподібної» форми. Цим специфічним утворам ми дали визначення «БЦЖ-гранулем», оскільки при гістологічному дослідженні в них виявлені епітеліоїдні клітини. Більшість гранулем виявлено у віці 1-4 міс – у 8 (80,00±13,33)% дітей: у I групі – усі 6 (100%) гранулем встановлені у цій віковій категорії, у II групі – у 2 (50,00±28,87)% досліджених. Через 5-8 місяців після щеплення гранулема розвинулася у 1 (25,0±25,0)% дитини II групи. У 1 дитини II групи гранулема встановлена у віці 1,5 років.

Нами встановлено, що різні штами вакцини БЦЖ викликають ускладнення, які суттєво відрізняються. У I групі частота розвитку холодних абсцесів та лімфаденітів була майже однаковою – у 22 (43,14±7,00)% та у 23 (45,10±7,04)% дітей відповідно. У II групі холодні абсцеси трапилися у 14 (10,69±2,71)% дітей, що було менш часто, ніж у I групі у 4 разу (t=4,323, p<0,001). Лімфаденіти у I групі виявлено у 112 (85,50±3,09)% досліджених, що було достовірно частіше, ніж у другій групі у 1,9 разу (t=5,255, p<0,001). БЦЖ-гранулеми виявлені у 6 (11,76±4,56)% дітей I групи та у 4 (3,05±1,51)% дітей II групи, що у 3,9 разу менш часто (t=1,813, p>0,05).

Таблиця 1 - Розподіл БЦЖ-ускладнень за календарними роками

Рік	К-ть щеплень	ПВУ	Місцеві ускладнення								Остити		% ПВУ	На 100тис щеплень	
			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*	0*	2*	0*	0,02*	15,5*
2002*	16761*	4*	0*	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*	0*	5*	0*	0,05*	52,2*
2004*	14564*	5*	4*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	1*	0*	0,03*	34,3*
2005*	13607*	11*	1*	0*	1*	0*	3*	0*	0*	0*	0*	6*	0*	0,08*	80,8*
2006*	13375*	8*	1*	0*	1*	0*	2*	0*	0*	0*	0*	4*	0*	0,06*	59,8*
2007*	13358*	20*	8*	0*	1*	0*	3*	0*	0*	0*	0*	8*	0*	0,15*	149,7*
2008**	12892**	7**	0**	6**	0**	0**	0**	1**	0**	0**	0**	0**	0**	0,05**	54,3**
2009**	12443**	24**	0**	19**	0**	1**	0**	2**	0**	0**	0**	0**	2**	0,19**	192,9**
2010**	11237**	35**	0**	27**	0**	1**	0**	5**	0**	0**	0**	0**	2**	0,31**	311,5**
2011**	10075**	23**	0**	21**	0**	0**	0**	2**	0**	0**	0**	0**	0**	0,23**	228,3**
2012**	12273**	47**	0**	39**	0**	2**	0**	4**	0**	1**	0**	0**	1**	0,38**	382,9**
2013*	9952*	9*	6*	0*	0*	0*	3*	0*	0*	0*	0*	0*	0*	0,09**	90,4*
2014*	10500*	14*	0*	0*	3*	0*	10*	0*	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				

Примітка 1. * - вакцина БЦЖ штаму BCG-1 (Росія).

Примітка 2. ** - вакцина БЦЖ штаму SSI (Данія).

Загальні прояви інтоксикаційного процесу при БЦЖ-оститах нечіткі. Загальний стан дітей у більшості випадків не страждав. Підвищення температури до субфебрильних цифр спостерігалось лише у 4 (11,11±5,31)% щеплених. Локальні прояви у вигляді помірного набряку м'яких тканин без зміни кольору шкіри виявляли у 11 (30,56±7,79)% обстежених, невиражену больову реакцію на пальпацію – у 4 (11,11±5,31)% дітей. Порушення функції прилеглого суглобу у вигляді обмеження рухів у ньому знайдено у 7 (19,44±6,69)% щеплених. Малосимптомність клінічних проявів у більшості випадків негативно впливала на своєчасність встановлення правильного діагнозу. Від маніфестації ускладнення до встановлення діагнозу проходило від 1 тижня до 3 місяців. Діагноз БЦЖ-остита виставляли на підставі таких ознак: 1) вік дитини до 6-ти років; 2) наявність післявакцинального рубчика на лівому плечі; 3) наявність відповідних 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 час обстеження; 6) наявність ознак запалення кістки, суглоба чи м'яких тканин, що визначали за збільшенням в об'ємі відповідної ділянки тіла, набряк чи наплив оточуючих тканин при мінімальній болісності цієї зони чи підозрілої ділянки щодо запалення; 7) відсутність контакту щепленого із хворими на туберкульоз; 8) знаходження МБТ у пунктаті патологічного утвору; 9) позитивний результат гістологічного дослідження біоптату на наявність епітеліоїдних клітин та клітин Пирогова-Лангханса і казеозу; 10) рентгенологічні зміни у кістках за типом порушення архітектоники у зоні метафіза чи епіфіза довгих трубчастих кісток, порушення архітектоники плоских кісток, наявність вираженої періостальної реакції підозрілих на враження кістках, деструкція кісток із наявністю секвестрів, звапнення у м'яких тканинах.

Встановлено, що ділянки деструкції при БЦЖ-остеомієлітах у більшості випадків локалізувалися у метафізах та епіфізах довгих трубчастих кісток. Найбільш часто спостерігали враження стегнової кістки – у 15 (41,67±2,60)% досліджених, враження гомілкових кісток – у 11 (30,56±2,43)% дітей. Специфічне враження кісток плеча при БЦЖ-остеомієлітах встановлено у 5 (13,89±1,83)% досліджених, передпліччя – у 4 (11,11±1,66)% дітей. Запалення плоских кісток виявили у 7 (19,44±2,09)% щеплених, а коротких трубчастих – у 1 (2,78±0,87)% хворого. Отже, локалізація БЦЖ-оститів нагадує локалізацію запальних процесів неспецифічного генезу. Загалом, враження довгих кісток нижніх кінцівок мало місце у 26 (72,22±2,36)% дітей, враження кісток верхніх кінцівок – у 9 (25,0±2,29)% дітей, що менш часто у 2,9 разу ($t=4,484$, $p<0,001$).

У I групі досліджених ознаки остеопорозу мали місце у 20 (0,016±0,004)% дітей, у II групі – у 2 (0,003±0,002)%, що у 5,3 разу менш часто ($t=2,907$, $p<0,01$). Вогнища деструкції було знайдено у 26 (0,02±0,004)% хворих I групи і у всіх дітей II групи (0,003±0,002)%, що у 6,7 разу частіше ($t=3,801$, $p<0,001$). Деструкція хряща реєструвалася між досліджених I групи у 15 (0,012±0,003)% щеплених, що у 4 разу частіше, ніж у II групі – у 2 (0,003±0,002)% дітей ($t=2,496$, $p<0,05$). Таким чином максимальна вираженість та кількість рентгенологічних змін була зареєстрована у щеплених I групи.

Отже, БЦЖ-остити внаслідок щеплень данською вакциною рентгенологічно

діагностувалися переважно за ознаками деструкції кісткової тканини, періостальної реакції та за наявністю секвестрів. Поряд із цим у дітей щеплених російською вакциною, БЦЖ-остеомієліти рентгенологічно констатували здебільшого за ознаками остеопорозу, вогнищ деструкції кісткової тканини та деструкції хряща.

При БЦЖ-оститах оцінювалися лабораторні дані, а саме зміни у клінічному аналізі крові на початку лікування та через 2 тижні. Початковий середній рівень ШОЕ у I групі був більшим, ніж у II групі у 1,8 разу, а саме: $(21,39 \pm 2,73)$ мм/г проти $(11,8 \pm 1,09)$ мм/г відповідно ($t=3,262$, $p<0,01$), що може свідчити за більшу активність запального процесу у дітей I групи. Через 2 тижні від початку лікування цей показник у досліджених I групи зменшився до $(10,19 \pm 1,94)$ мм/г, у II групі – до $(4,2 \pm 0,2)$ мм/г, що у 2,4 разу менше ($t=3,071$, $p<0,01$). При порівнянні інших показників крові за групами хворих статистично достовірної різниці виявлено не було.

Проаналізовано взаємозв'язок між видом вигодовування дитини та характером ПВУ. У I групі материнське молоко отримували 35 $(42,68 \pm 5,50)\%$ малюків, а на штучному вигодовуванні перебували 27 $(32,93 \pm 5,22)\%$ дітей ($t=2,002$, $p<0,05$). Аналогічне співвідношення спостерігалось поміж дітей II групи: 77 $(56,62 \pm 4,27)\%$ обстежених, тобто більшість вигодовувалися материнським молоком, а 35 $(25,74 \pm 3,76)\%$ дітей – адаптованими сумішами ($t=5,428$, $p<0,001$). Діти, які знаходилися на природному вигодовуванні здебільшого мали місцеві ускладнення щеплень. Так, у I групі поміж досліджених, що знаходилися на природному вигодовуванні 30 $(36,59 \pm 5,35)\%$ мали місцеві ускладнення, а у II групі – 76 $(55,88 \pm 4,27)\%$ дітей, що у 1,5 разу більше ($t=2,818$, $p<0,01$). У I групі поміж дітей на штучному вигодовуванні місцеві ускладнення мали 8 $(9,76 \pm 3,30)\%$ осіб, що у 3,8 разу менше, ніж у дітей цієї групи, що знаходилися на природному вигодовуванні ($t=4,268$, $p<0,001$). У II групі поміж дітей на штучному вигодовуванні місцеві ускладнення встановлено у 33 $(24,26 \pm 3,69)\%$ осіб, що у 2,3 разу менш часто, ніж у дітей на грудному молоці ($t=5,603$, $p<0,001$). На противагу цьому остити частіше розвивалися у дітей, що перебували на штучному вигодовуванні: у I групі вони констатовані у 19 $(23,17 \pm 4,69)\%$ дітей, що у 3,8 разу більше, ніж серед 5 $(6,10 \pm 2,66)\%$ дітей на природному вигодовуванні ($t=3,166$, $p<0,01$). У II групі вказане ускладнення виникло у 2 $(1,47 \pm 1,04)\%$ дітей на штучному вигодовуванні та у 1 $(0,74 \pm 0,23)\%$ дитини на природному вигодовуванні ($p>0,05$).

Поміж дітей, у яких розвинулися ускладнення, 176 $(80,73 \pm 2,68)\%$ мали різноманітні супутні захворювання, а 29 $(13,3 \pm 2,31)\%$ – по декілька. Так, у 23 $(28,05 \pm 4,99)\%$ дітей I групи виявлена анемія I-III ст. Різнноманітні вірусно-бактеріальні захворювання (ГРВІ, ринофарингіт, отит, кон'юнктивіт, мастит, омфаліт) зафіксовано у 18 $(21,95 \pm 4,60)\%$ щеплених. Алергійні патологічні процеси виявлено у 12 $(14,63 \pm 3,93)\%$ дітей. Вроджені захворювання (вади розвитку, генетичні аномалії, кили, новоутвори, обвиття пуповини) – мали місце у 10 $(12,2 \pm 3,64)\%$ досліджених. Неврологічні порушення (гіпоксично-ішемічні ураження ЦНС, крововиливи, синдром пригнічення, збудження) – у 9 $(10,98 \pm 3,47)\%$ дітей. У щеплених дітей II групи встановлено анемію у 38 $(27,94 \pm 3,86)\%$; вірусно-бактеріальні захворювання діагностовано у 36 $(26,47 \pm 3,80)\%$; супутні вроджені захворювання виявлено у 22 $(16,18 \pm 3,17)\%$

досліджених; алергійні патологічні процеси – у 21 (15,44±3,11)% дитини; неврологічні захворювання – у 19 (13,97±2,98)%. Таким чином, 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 патологічні стани встановлені у 28 (12,84±2,27)% досліджених.

Поміж матерів дітей, у яких розвинулися ускладнення 181 (83,03±2,55)% мали супутні захворювання. При цьому 88 (40,37±3,33)% із них – мали по декілька супутніх хвороб і лише 37 (16,97±2,55)% поміж них були здорові. Значна кількість матерів (99 – 45,41±3,38)% мали супутні вірусно-бактеріальні захворювання. Між них 29 (35,37±5,31)% матерів належали до I групи досліджених, а 70 (51,47±4,30)% – до II групи, що у 1,5 разу частіше ($t=2,356$, $p<0,05$).

Отже, особливості вигодовування та перераховані супутні захворювання у немовлят впливали на імунну реактивність щеплених, змінюючи її у напрямку зниження, що й сприяло можливості штамам БЦЖ подолати опір організму і визвати в одних випадках «місцеві» ускладнення, а у інших – «дисеміновані».

Після застосування вакцини BCG-1 ускладнення виникли у 82 (37,61±3,29)% дітей, щодо загальної кількості щеплених становило 64,6 на 100 тис вакцинованих. Застосування вакцини данського виробництва викликало ускладнення – у 136 (62,39±3,29)% дітей, що до загальної кількості щеплених склало 23,3 на 100 тис вакцинованих, що менше, ніж під впливом вакцини російського виробництва у 2,8 разу. Зокрема, при застосуванні вакцини штаму BCG-1 дисеміновані ускладнення трапилися у 3 рази частіше, ніж при застосуванні штаму SSI: 0,024±0,004% і 0,008±0,004% відповідно. «Місцеві» ускладнення трапилися частіше у 5,6 разу внаслідок щеплень дітей данською вакциною, ніж при застосуванні вакцини російського штаму: 0,222±0,019% і 0,040±0,006% відповідно ($t=9,134$, $p<0,001$).

Ключову роль при встановленні діагнозу та у вирішенні питання вибору алгоритму лікувальної тактики при «місцевих» ускладненнях, особливо БЦЖ-лімфаденітах, мала ультразвукова діагностика. УЗД 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 I групі – у 8 (19,05±6,13)% дітей, у II групі – у 49 (48,51±5,00)% дітей, що частіше у 2,6 разу, ніж у I групі ($t=3,724$, $p<0,001$). З метою встановлення ступеня порушення кровотоку та наявності гнійної деструкції лімфатичних вузлів застосовувався метод доплерографії. БЦЖ-лімфаденіти у стадії інфільтрації знайдено у 29 (20,42±3,40)% дітей: 8 (19,05±6,13)% з них належали до I групи, а 21 (20,79±4,06)% – до II групи. У 48 (33,80±3,98)% досліджених спостерігалися явища абсцедування, анехогенні лімфатичні вузли виявлені у 19 (45,24±7,88)% дітей I групи та у 29 (28,71±4,52)% дітей II групи ($p>0,05$). Деструкція встановлена у 29 (20,42±3,40)% дітей з поверхневими лімфовузлами, а у 19 (13,38±2,87)% дітей – при глибокому їх розташуванні. У 23 (16,20±3,10)% дітей лімфатичні вузли мали гіперехогенні включення, між них 6 (14,29±5,46)% досліджених відносились до I групи, а 17 (16,83±3,74)% – до II групи.

На підставі результатів мікроскопічних досліджень пунктатів лімфовузлів та видалених некротичних мас холодних абсцесів МБТ були знайдені у 31

(14,22±2,37)% дослідженого, що дало підґрунтя верифікувати діагноз. Загалом же МБТ у обстежених I групи виявлені у 9 (10,98±3,47)% дітей, а поміж дітей II групи – у 22 (16,18±3,17)% – ($p>0,05$).

Шляхом вивчення операційного та біопсійного матеріалу патоморфологічно діагноз підтверджено у 96 (44,04±3,37)% хворих.

При гістологічному дослідженні 27 зразків-біоптатів БЦЖ-оститів обох груп казеоз був знайдений в обох групах досліджених приблизно з однаковою недостовірною частотою: у I групі – у 21 (0,017±0,004)% дослідженого, а у II групі – у 4 (0,007±0,003)%. Інші показники туберкульозного запалення реєструвалися в обох групах приблизно з тією ж частотою, а саме: епітеліоїдно-клітинні формування у I групі мали місце у 16 (0,013±0,003)% біоптатах, у II групі – у 3 (0,005±0,003)% – ($p>0,05$). 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 разу більше ($p<0,05$). Елементи неспецифічного запалення у I групі знаходили у 17 (0,013±0,003)% досліджених, у II групі – у 3 (0,005±0,003)% – ($p>0,05$).

З метою експрес-діагностики використовувалося молекулярно-генетичне дослідження за методикою GeneXpert MTB/RIF у 19 (11,11±2,41)% дітей з БЦЖ-лімфаденітами. Поміж них у 11 (6,43±1,88)% обстежених ця методика дала позитивний результат, а саме ДНК МТБ була виявлена за допомогою GeneXpert у пунктатах 4 (8,89±4,29)% дітей I групи, та у 7 (5,56±2,05)% дітей II групи – ($p>0,05$).

Після діагностики «місцевих» ускладнень БЦЖ-щеплень лікування дітей розпочиналося консервативними методами. В основі останніх було застосування специфічних антибактеріальних препаратів у вікових дозах за Протоколом МОЗ України.

Консервативно проліковано 27 (24,55±4,12)% дітей I групи та 83 (75,45±4,12)% досліджених II групи. У I групі пролікованих консервативно мали лімфаденіти – 13 (48,15±9,80)% дітей. У II групі з таким ускладненням вакцинації консервативно проліковано 76 (91,57±3,07)% досліджених, що у 1,9 разу більше, ніж у I групі ($t=4,228$, $p<0,001$). З холодними абсцесами у I групі консервативно проліковано 12 (44,44±9,75)% дітей, у II групі – 6 (7,23±2,86)%, що у 6,2 разу менше ($t=3,662$, $p<0,01$). Гранулематозні враження лікували консервативно у 2 (7,41±5,14)% дітей I групи та у 1 (1,20±1,20)% дитини II групи, що у 6,2 разу менш часто, але ця різниця не була статистично достовірною ($t=1,177$, $p>0,05$). У інших 7 (70,00±15,28)% дітей, у яких було встановлено діагноз БЦЖ-гранулеми, було виконане оперативне втручання шляхом видалення гранулем.

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)). Спосіб відрізняється тим, що як протитуберкульозні препарати використовують позачергово ізоніазид і рифампіцином та щоденно етамбутол, причому на першому етапі цієї терапії добову дозу цих препаратів призначають у першу половину дня шляхом аплікації на зону враженого лімфоузла на тлі димексиду (1:10), а у другу половину дня на тому ж тлі димексиду (1:10)

призначають аплікації з неспецифічних протизапальних препаратів (німесил, або дексалгін чи диклофенак натрію) і після зменшення розміру запаленого лімфовузла на 1/3, що відбувається протягом 6-7 днів проведення аплікацій, добову дозу протитуберкульозних препаратів розподіляють порівну, згідно з масою тіла хворого, де одну дозу призначають перорально зранку, а другу – шляхом місцевого електрофорезу на лімфовузол на тлі 32 од лідази і неспецифічних протизапальних препаратів.

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 та водним розчином бетадину (1:10) і введенням ізоніазиду 5 мг/кг маси тіла або рифампіцину у дозі 10 мг/кг. Повторні пункції виконували 3-4 рази. Загоєння пункційної рани, зменшення враженого лімфовузла відбувалося протягом 9-16 діб, у середньому – 12 діб.

У разі незавершеного розплавлення конгломерату лімфатичних вузлів або неефективності використання пункційного методу, що визначали вже після другої пункції, виставляли показання до операції. Втручання полягало у розсіченні шкіри над утворенням, пошаровому виділенні та видаленні конгломерату збільшених інфільтративних лімфатичних вузлів та петрифікатів. У разі нагноєння казеозні маси та гнійний вміст вимивали розчинами антисептиків (бетадин, декасан, діоксидин), а некротизовані залишки лімфатичних вузлів 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, ізоніазиду.

Окрім цього 18 хворим 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). Суть методики в тому, що з метою пришвидшення очищення вражених лімфовузлів від казеозно-некротичних мас та розсмоктування перифокальної інфільтрації призначався місцевий електрофорез протитуберкульозних препаратів та неспецифічних протизапальних розсмоктуючих засобів за допомогою апарата «Поток-1». До зменшення розміру враженого лімфовузла на 1/3 (до 6-7 дня лікування) призначали аплікації на лімфовузол з протитуберкульозними препаратами (ізоніазид + рифампіцин) та НПЗ (німулід, дексалгін, диклофенак натрію) у відповідних дозах на тлі димексиду (1:10). Після розсмоктування перифокального набряку під кетаміновим наркозом розсікали шкіру, підшкірну клітковину і за допомогою ложки Фолькмана максимально ошадно видаляли лімфовузол, а далі проводили місцевий електрофорез тими ж ліками. Тривалість електрофорезу 20 хвилин. Кількість сеансів після оперативного втручання – 12-16.

Оперативне втручання виконано у 72 (39,56±3,63)% хворих із «місцевими» ускладненнями БЦЖ-щеплень. Поміж них було 24 (33,33±5,59)% дитини І групи та

48 (66,67±5,59)% дітей II групи. При оперативному лікуванні перевагу віддавали малоінвазійним пункційно-аспіраційним методикам. У 21 (29,17±5,39)% дослідженого проведена видалення патологічних утворів (лімфовузли, гранулеми), у 8 (11,11±3,73)% – розтин та дренажування ділянок нагноєння, у 43 (59,72±5,82)% – малоінвазійне інтрамуральне пункційно-аспіраційне лікування.

Покази до оперативного видалення лімфатичних вузлів були такі: незавершене розплавлення конгломерату лімфатичних вузлів, що було підтверджено шляхом УЗД, три неефективні спроби пункційно-аспіраційного методу лікування, залишковий розмір лімфатичного вузла понад 12 мм.

Поміж 36 дітей з кістково-суглобовими ускладненнями БЦЖ-вакцинації виключно консервативно проліковано 7 (0,004±0,001)% дітей: 6 (0,005±0,002)% досліджених першої групи і 1 (0,002±0,002)% дитина – другої групи.

Оперативне втручання проведене 29 дітям (80,56±6,69)%. Показами до оперативного лікування були м'якотканинні ускладнення оститів у вигляді флегмон та артритів, деструктивні зміни кісток при діаметрі порожнин розплавлення більшому за 5 мм з наявністю секвестрів, відсутність позитивної клінічної та рентгенологічної динаміки протягом 4 тижнів консервативної терапії.

Необхідність оперативних втручань з приводу БЦЖ оститів була достовірно більшою у досліджених I групи (0,02±0,004)%, ніж II групи –0,007±0,003% (t=2,298, p<0,05). Це пов'язано із більшою кількістю диссемінованих ускладнень у I групі. Дітям цієї групи оперативне втручання застосоване у 25 (0,02±0,004)% досліджених, що у 4 рази більше, ніж відсоток пролікованих консервативно – 6 (0,005±0,002)% – (t=3,354, p<0,01).

Вибір операції визначався особливостями перебігу оститів. Перевага віддавалась остеотоміям з некрсеквестректомією та пластикою дефектів кісток біологічним гідроксіапатитом – 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 дренажування флегмони м'яких тканин 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). Зазначені операції застосовано виключно при лікуванні дітей I групи. При оперативному лікуванні дітей II групи з БЦЖ-оститами остеотомія в усіх випадках доповнена пластикою порожнин деструкції біологічним гідроксіапатитом з додаванням протитуберкульозних препаратів.

Оцінка віддалених результатів лікування дітей з БЦЖ-ускладненнями проведена шляхом анкетування пролікованих хворих протягом 3-5 років після його завершення. У 1-й рік спостереження поміж 82 реконвалесцентів I групи у першу «групу здоров'я» було віднесено 34 (41,46±5,47)% дитини з місцевими ускладненнями. Поміж 136 дітей II групи, у яких були такі ж ускладнення, у першу «групу здоров'я» віднесено 81 (59,56±4,22)% дослідженого, 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±5,54)% реконвалесцентів першої групи досліджених, а другої групи – 96 (70,59±3,92)%, що у 1,5 рази більше (t=3,573, p<0,001).

Відновлення дітей із оститами викликаних данською вакциною відбувалося швидше, ніж у дітей, щеплених російською вакциною. У перший рік спостереження поміж обстежених I групи у другій «групі здоров'я» перебували – 15 (18,29±4,30)% реконвалесцентів, а поміж обстежених II групи – 2 (1,47±1,04)%, що у 12 разу менше ($t=3,802$, $p<0,01$). У четверту «групу здоров'я» віднесено 2 (2,44±1,71)% реконвалесценти першої групи з дисемінованими ускладненнями. Реконвалесцентів другої групи у четвертій «групі здоров'я» у цей рік спостереження взагалі не було.

На 2-й рік спостереження у щеплених російською вакциною із встановленим діагнозом БЦЖ-остит до I «групи здоров'я» віднесено 15 (18,29±4,30)% реконвалесцентів, а щеплених данською вакциною – 4 (2,94±1,45)%, що у 6,2 разу менше ($t=3,383$, $p<0,01$). У цей же рік спостереження дітей щеплених російською вакциною до другої «групи здоров'я» віднесено 8 (9,76±3,30)% реконвалесцентів, а щеплених данською вакциною – 1 (0,74±0,74)%, що у 13 разу менше ($t=2,667$, $p<0,05$). У цей рік спостереження поміж щеплених російською вакциною до третьої «групи здоров'я» віднесено 3 (3,66±2,09)% реконвалесценти, а дітей щеплених данською вакциною у цій «групі здоров'я» не було.

Поміж дітей з місцевими ускладненнями виявлено, що протягом 9 міс продовжували лікування 11 (13,41±3,79)% досліджених I групи і 6 (4,41±1,77)% – II групи вакцинованих, що менше у 3,0 разу ($t=2,152$, $p<0,05$). Між дітей з «місцевими» ускладненнями протягом 12 міс продовжували терапію 4 (4,88±2,39)% із I групи, а із II групи лікування в усіх дітей було завершено.

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

Отже, лікування як місцевих, так і дисемінованих ускладнень у дітей, щеплених російською вакциною тривало значно 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±3,79)% дітей, у II групі – у 2 (1,47±1,04)% дітей, що у 9 разів менше ($t=3,038$, $p<0,05$).

Поміж реконвалесцентів БЦЖ-оститів виявлено, що порушення функції враженої кінцівки через 3 міс специфічної терапії зберігалось у 10 (4,59±1,42)% дітей. Поміж них було 9 (10,98±3,47)% дітей I групи та 1 (0,74±0,23)% дитина з II групи ($t=2,945$, $p<0,05$). Атрофія м'язів враженої кінцівки зберігалась після основної терапії лише у двох (2,44±1,71)% дітей I групи. Формування нориць у цей термін було у 3 (3,66±2,09)% дітей I групи. Атрофії м'язів та формування нориць у дітей II групи не відмічалось.

Усі перераховані результати свідчать за більш агресивні властивості російської вакцини БЦЖ, що зумовило більш затяжний термін лікування ПВУ викликаних цим штамом.

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 архітекtonіки, 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±5,59)% дитини I групи та 48 (66,67±5,59)% дітей II групи. У I групі кількість прооперованих дітей з холодними абсцесами та лімфаденітами були однаковими (по 41,67±10,28)%. Найбільше дітей II групи прооперовано з регіонарними лімфаденітами (75,00±6,32)%. Перевага віддавалася малоінвазійним пункційно-аспіраційним методикам (59,72±5,82)%. Більшості хворих на БЦЖ-остит (29 дітей – 80,56±6,69)% було проведено оперативне лікування. Загальна частота оперативних втручань у I групі була майже у 3 рази 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 некрсеквестрэктомією 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±3,79)% дітей, у II групі – у (1,47±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±3,47)% дітей I групи та (0,74±0,23)% дітей II групи ($p < 0,05$), атрофія м'язів зберігалася лише у дітей I групи (2,44±1,71)%, нориці формувалися лише у щеплених I групи (3,66±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 некрсеквестректомія 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 ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Частота запальних захворювань кісткової системи у дітей дошкільного віку / Дужий І. Д., Шевченко М. Ю., Гнашко А. В. *Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина*. 2012. №1. С. 118-122. (Здобувач самостійно проаналізував наукову літературу, підібрав контингент пацієнтів, провів збір матеріалу дослідження і аналіз отриманих результатів, підготував матеріал до друку)

2. Особливості БЦЖ-оститів у дітей дошкільного віку / Дужий І. Д., Шевченко М. Ю., Овечкін Д. В., Гнашко А. В. *Вісник Сумського державного університету. Серія Медицина*. 2012. №2. С. 133-137. (Здобувачем особисто проведено збір матеріалу дослідження і аналіз отриманих результатів, підготовку матеріалу до друку)

3. Особливості БЦЖ-ускладнень у дітей раннього віку / Дужий І. Д., Шевченко М. Ю., Шевченко Ю. Ю., Гнашко А. В. *Туберкульоз в сучасному світі – частота, симптоми, лікування*. 2013. №1. С. 105-112. (Здобувачем особисто проведено збір матеріалу дослідження і аналіз отриманих результатів, підготовку матеріалу до друку)

4. БЦЖ-остити у дітей дошкільного віку із захворюваннями кісток / Дужий І. Д., Шевченко М. Ю., Шевченко Ю. Ю. та ін. *Хірургія дитячого віку: науково-практичний журнал*. 2014. №1-2(42-42). С. 56-60. (Здобувач проаналізував наукову літературу, провів збір матеріалу дослідження і аналіз отриманих результатів, підготував матеріал до друку)

5. Чинники ризику розвитку ускладнень БЦЖ-вакцинацій / Дужий І. Д., Шевченко М. Ю., Шевченко Ю. Ю. та ін. *Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція*. 2015. № 4. С. 37-41. (Здобувачем особисто проведено збір матеріалу дослідження і аналіз отриманих результатів, підготовку матеріалу до друку)

6. Штам вакцини БЦЖ як чинник розвитку післявакцинальних ускладнень / Дужий І. Д., Сміянов В. А., Шевченко М. Ю. та ін. *Лікарська справа. Врачебное дело*. 2016. № 3-4. С. 33-39. (Здобувачем особисто проведено збір матеріалу дослідження і аналіз отриманих результатів, підготовку матеріалу до друку)

7. 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; заявл. 21.10.2016; опубл. 10.03.2017, Бюл. №5. *(Здобувачу належить ідея наукової розробки та її впровадження, проведення патентного та літературного пошуку)*

8. 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; заявл. 21.10.2016; опубл. 10.03.2017, Бюл. №5. *(Здобувачу належить ідея наукової розробки та її впровадження, проведення патентного та літературного пошуку, проведення дослідження та аналіз клінічного матеріалу)*

9. Частота запальних захворювань кісткової системи у дітей дошкільного віку / Шевченко М. Ю., Овечкін В. С., Шевченко Ю. О. та ін. Актуальні питання теоретичної медицини. Актуальні питання клінічної медицини. Клінічні та патогенетичні аспекти мікроелементозів. Actual problems of fundamental and clinical medicine (in English): мат. наук.-практ.конф. студентів, молодих вчених, лікарів та викладачів, 10-12 квітня 2012 р. ;відп. за вип. Л.Н. Приступа. Суми: СумДУ, 2012. С. 209. *(Здобувач проаналізував наукову літературу, провів збір матеріалу дослідження і аналіз отриманих результатів, підготував матеріал до друку)*

10. Шевченко М. Ю., Шарафуліна А. О. Стан ультразвукової діагностики поствакцинальних БЦЖ лімфаденітів в Сумській області протягом 2010-2012 років / Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: мат. Міжнар. наук.-практ.конф. студентів та молодих вчених, 10-12 квітня 2013 р.; відп. за вип. М. В. Погорелов. Суми: СумДУ, 2013. С. 242. *(Здобувач самостійно проаналізував наукову літературу, підібрав контингент пацієнтів, провів збір матеріалу дослідження і аналіз отриманих результатів, підготував матеріал до друку)*

11. Шевченко М. Ю., Яровець А. І. Вплив зовнішніх факторів на частоту виникнення поствакцинальних БЦЖ лімфаденітів у дітей першого року життя. Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: мат. Міжнар. наук.-практ. конф. студентів та молодих вчених, 10-12 квітня 2013 р.; відп. за вип. М. В. Погорелов. Суми: СумДУ, 2013. С. 152-153. *(Здобувач проаналізував наукову літературу, провів збір матеріалу дослідження і аналіз отриманих результатів, підготував матеріал до друку)*

12. Фактори ризику ускладнень БЦЖ-вакцинації / Шевченко М. Ю., Шевченко Ю. Ю., Демеха Н. М. та ін. Актуальні питання теоретичної та практичної медицини: мат. III Міжнар. наук.-практ.конф. студентів та молодих вчених, 23-24 квітня 2015 р.; відп. за вип. Н. В. Деміхова. Суми: СумДУ, 2015. С. 368-369. *(Здобувач проаналізував наукову літературу, провів збір матеріалу дослідження і аналіз отриманих результатів, підготував матеріал до друку)*

13. Залежність розвитку післявакцинальних ускладнень від штаму вакцини БЦЖ / Шевченко М. Ю., Шевченко Ю. Ю., Шарафуліна А. О. Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини: мат. IV Міжнар. наук.-практ.конф. студентів та

молодих вчених. Суми: СумДУ, 2016. Т. 2. С. 339-340. *(Здобувач самостійно проаналізував наукову літературу, підібрав контингент пацієнтів, зібрав, статистично опрацював, проаналізував і узагальнив матеріал)*

АНОТАЦІЯ

Шевченко М. Ю. Особливості діагностики і хірургічного лікування ускладнень протитуберкульозних щеплень. – 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.

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. Вперше вивчено вплив різних типів вакцин БЦЖ на розвиток ускладнень, визначена інформативність різних методів їх діагностики, розширено уявлення про особливості перебігу ускладнень БЦЖ-вакцинації. Удосконалена диференційована лікувальна тактика ведення хворих з післявакцинальними ускладненнями, на що отримано патенти України.

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

АННОТАЦИЯ

Шевченко М. Ю. Особенности диагностики и хирургического лечения осложненной противотуберкулезных прививок. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук (доктора философии) по специальности 14.01.09 – детская хирургия (222 – Медицина). – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница 2018.

Диссертация посвящена диагностике и лечению осложненной БЦЖ-вакцинации у детей. Впервые изучено влияние различных типов вакцин БЦЖ на развитие осложнений, определена информативность различных методов их диагностики, расширено представление об особенностях течения осложнений БЦЖ-вакцинации. Усовершенствованна дифференцированная лечебная тактика ведения больных, на что получены патенты Украины.

В 2001-2014 годы ПВО диагностированы у 218 (0,12±0,01)% детей, то есть 117,4 на 100 тыс прививок. Среди них – 182 (83,49±2,52)% человека с «местными» осложнениями и 36 (16,51±2,52)% детей – с БЦЖ-оститами. Выделены две группы

исследованных детей: первая – 82 (37,61±3,29)% ребенка, которые вакцинированы штаммом BCG-1 (Россия) – 63,9 на 100 тыс. прививок; вторая группа – 136 (62,39±3,29)% детей, привитых штаммом SSI (Дания) – 23,3 на 100 тыс. прививок.

Ключевую роль при диагностике и в выборе алгоритма лечения имела УЗИ. У 48 (33,80±3,98)% детей находили деструкцию лимфатических узлов.

При диагностике БЦЖ-оститов рентгенологическим методом наибольшую ценность имели следующие показатели: наличие остеопороза, очаги деструкции кости и хряща.

Микроскопически МБТ были найдены в пунктатах лимфаденитов и холодных абсцессов у 31 (14,22±2,37)% исследованного. ДНК МБТ обнаружена в пунктатах 4 (8,89±4,29)% детей с лимфаденитами и холодными абсцессами I группы, и у 7 (5,56±2,05)% детей II группы.

«Местные» ПВО зафиксированы в 51 (62,20±5,39)% ребенка I группы и в 131 (96,32±1,62)% ребенка II группы, что в 1,5 раза чаще. Вакцина BCG-1 вызвала развитие БЦЖ-оститов у 31 (37,80±5,39)% ребенка, SSI – у 5 (3,68±1,62)% детей, что менее часто в 10,3 раза.

В первой группе 30 (36,59±5,35)% детей на естественном вскармливании имели местные осложнения, а во II группе – 76 (55,88±4,27)% детей, в 1,5 раза больше ($p<0,01$).

БЦЖ-оститы, больше возникали при искусственном вскармливании: в I группе у 18 (21,95±4,60)% детей, в 3,6 раза больше, чем среди 5 (6,10±2,66)% детей на естественном вскармливании ($p<0,01$).

Большинство детей и их матерей имели сопутствующие заболевания

Максимальное количество ПВО развилась в течение 6 месяцев после вакцинации: в I группе – у 46 (56,10±5,51)%, а во второй – у 113 (83,09±3,23)% лиц, что в 1,5 раза чаще ($p<0,001$).

Среди «местных» осложнений преобладали лимфадениты – у 135 (74,18±3,25)% исследованных, чаще через 1-3 месяца после вакцинации – у 97 (71,85±3,89)% детей. В первой группе преобладали холодные абсцессы – у 22 (43,14±7,00)% привитых, во II группе – подмышечные лимфадениты – у 112 (85,50±3,09)% детей.

Наиболее часто при БЦЖ-оститах поражались бедренные кости – у 15 (41,67±2,60)% исследованных. БЦЖ-оститы в I группе протекали значительно дольше.

Консервативно пролечено 27 (24,55±4,12)% детей I группы и 83 (75,45±4,12)% ребенка II группы с «местными» ПВО. Оперированы 72 (39,56±3,63)% ребенка с «местными» ПВО: 24 (33,33±5,59)% ребенка первой группы и 48 (66,67±5,59)% II группы.

Большинство больных с БЦЖ-оститами (29 детей – 80,56±6,69)% прооперировано, пластика дефектов костей проведена 16 (55,17±9,40)% детям.

Нарушение функции конечности через 3 мес. терапии сохранялось у 10 (4,59±1,42)% детей: у 9 (10,98±3,47)% детей I группы и 1 (0,74±0,23)% ребенка II группы ($p<0,05$). Атрофия мышц сохранялась у двоих (2,44±1,71)% детей I группы. Восстановление детей после БЦЖ-оститов, вызванных датской вакциной происходило быстрее, чем после российской вакцины.

Ключевые слова: вакцина БЦЖ, BCG-1 (русский штамм вакцины), BCG SSI (датский штамм вакцины), прививки, местные осложнения, диссеминированные осложнения, БЦЖ-лимфаденит, гранулёма, холодный абсцесс, БЦЖ-остит, УЗИ, рентгенография, консервативное лечение, хирургическое лечение.

SUMMARY

Shevchenko M Y 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) – National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsya Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2018.

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.

Keywords: 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.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

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

Підписано до друку 12.02.2018 р. Замовл. №048.
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М. І. Пирогова, вул. Пирогова, 56.

