



ФАРМАКОЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Фармакоэпидемиологическое исследование БЦЖ-остита при вакцинопрофилактике туберкулеза у детей

И.И. Снегирева, К.Э. Затолочина, Б.К. Романов

ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ, Москва

Цель. Изучение клинико-эпидемиологических особенностей БЦЖ-остита у детей, привитых вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М.

Материал и методы. Был проведен ретроспективный анализ медицинской документации, полученной Государственным НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича и Научным центром экспертизы средств медицинского применения, в том числе актов расследований поствакцинальных осложнений, выписок из историй развития и болезни детей, индивидуальных карт беременных и родильниц детей, привитых вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М в 2003-2014 гг.

Результаты. На протяжении 12 лет осложнения со стороны костной системы после иммунизации против туберкулеза были выявлены у 522 детей. При БЦЖ-остите часто отмечалось поражение костей нижних конечностей, что отличало его от «классического» костного туберкулеза, при котором преобладает спондилит. Во время беременности у 60% матерей детей с БЦЖ-оститом были выявлены как инфекционные, так и соматические заболевания. У половины детей с БЦЖ-оститом наблюдались частые ОРВИ и/или заболевания ЛОР-органов, более чем у трети — перинатальное поражение центральной нервной системы и внутриутробная инфекция, у одной пятой — аллергические заболевания. В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок были вакцинированы 50,8% и 63,4% детей с БЦЖ- и БЦЖ-М-оститом, соответственно, по индивидуальному плану вакцинация проводилась в 3,8% и 10,5% случаев. Отмечена повышенная реактогенность отдельных серий препаратов для иммунизации против туберкулеза.

Заключение. При изучении состояния здоровья заболевших детей не выявлено клинических признаков первичного иммунодефицита, который мог бы способствовать

Адрес: 127051, Россия, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8
стр. 2

развитию БЦЖ-остита. У всех пациентов не было противопоказаний к применению туберкулезных вакцин; они хорошо переносили вакцинацию другими препаратами календаря прививок, в том числе живыми вакцинами.

Ключевые слова. БЦЖ-остит, вакцинопрофилактика туберкулеза, поствакцинальные осложнения.

Клин. фармакол. тер., 2016, 25 (4), 77-80.

Туберкулез остается одним из наиболее социально-значимых инфекционных заболеваний в Российской Федерации. Серьезную проблему представляет туберкулез у детей, у которых заболевание чаще всего развивается непосредственно после контакта с источником инфекции, поэтому детская заболеваемость отражает общую эпидемическую ситуацию [1,2]. В России заболеваемость туберкулезом среди детей в возрасте до года в 2012 г. составила 6,09 на 100 тыс. [3]. При этом необходимо отметить, что примерно на одном уровне (в 1997 г. — 38 случаев, в 2006 г. — 22 случая, в 2011 г. — 23 случая) сохраняется число случаев туберкулезного менингита, признанного индикатором эффективности вакцинации [1]. Иммунизация вакциной БЦЖ детей раннего возраста относится к наиболее важным мерам, предупреждающим развитие генерализованных форм туберкулеза в данной возрастной группе. По данным форм федерального статистического наблюдения в 2014 г. в Российской Федерации этой вакциной были привиты 1 765 423 новорожденных [4].

Проблемой современной вакцинопрофилактики туберкулеза является риск возникновения поствакцинальных реакций и осложнений, частота которых в последнее время увеличилась [1]. Чаще всего отмечаются местные реакции и лимфаденит. Поражение костей, развивающееся после вакцинации БЦЖ, в соответствии с классификацией ВОЗ относится к проявлениям персистирующей диссеминированной БЦЖ-инфекции без

летального исхода. В отечественной и зарубежной литературе эти осложнения обозначают терминами “БЦЖ-остит” или “БЦЖ-остеомиелит” и относят к тяжелым [5-9]. По некоторым данным, с 1995 по 2009 г. частота БЦЖ-остита в России увеличилась с 0,3 до 6,62 на 100 000 первично привитых [10]. В других странах этот показатель находится в пределах от 3,2 до 36,9 на 100 000 привитых и превышает заболеваемость детей костным туберкулезом [11,12]. В отдельных регионах России истинная частота БЦЖ-остита может быть в 20-25 раз выше официальных средних данных и сопоставимой с таковой в европейских странах [10].

Основная цель фармаконадзора заключается в определении факторов, способствующих развитию побочных эффектов вакцин, что является основой для разработки научно обоснованных мер их профилактики. Учитывая низкую частоту развития тяжелых форм поствакцинальной патологии, для соответствующего заключения необходимы как достаточное количество анализируемого материала, так и полнота содержащейся в нем информации. Этим требованиям отвечают данные фармаконадзора за генерализованными формами осложнений после применения туберкулезных вакцин – поствакцинальным оститом.

Целью исследования было изучение клинико-эпидемиологических особенностей БЦЖ-остита у детей на основании данных, полученных Государственным НИИ стандартизации и контроля медицинских биологических препаратов им. Л.А. Тарасевича и Научным центром экспертизы средств медицинского применения.

Материал и методы

Был проведен ретроспективный анализ медицинской документации (акты исследований поствакцинальных осложнений, выписки из историй развития и болезни детей, индивидуальные карты беременных и родильниц) детей, привитых вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М за 12 лет с 2003 по 2014 г. включительно. Рассмотрены статистические данные о локализации оститов, вызванных вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М, а также клинические проявления этого осложнения. Кроме того, оценивали течение вакцинального процесса у заболевших после вакцинации другими препаратами Национального календаря профилактических прививок, структуру неспецифической заболеваемости во время беременности матерей детей с БЦЖ-оститом, преморбидный фон детей с БЦЖ и БЦЖ-М оститом и течение постнатального периода. У части детей определяли состояние иммунитета по данным иммунограмм, представленных в медицинской документации.

Результаты

На протяжении 12 лет осложнения со стороны костной системы после иммунизации против туберкулеза были выявлены у 522 детей. Препаратом БЦЖ были привиты 369 (71,7%) из них, БЦЖ-М – 153 (29,3%). У 9 детей поствакцинальные осложнения включали в себя коксит, гонит или поражение мягких тканей. Поствакцинальный остит чаще всего был малосимптомным. Общее состояние детей, как правило, не изменялось. Только у 10,3% из них при первичном обращении за

медицинской помощью отмечалось повышение температуры тела до 37,0-39,0°C. В 32,7% случаев определялся умеренный отек мягких тканей, при этом кожа обычно не была изменена. У 17,7% детей наблюдалось ограничение функции сустава, ближайшего к очагу поражения, у 10,0% – боль. В 9% случаев появлению клинических симптомов остита предшествовала травма в виде ушиба или перелома, по поводу которых дети обращались в травматологические пункты. У большинства детей имело место сочетание указанных симптомов. Чаще всего патологический процесс поражал бедренную кость (21,2%), большеберцовую и малоберцовую кости (20,0%), грудину (15,6%), несколько реже – плечевую кость (11,6%), кости предплечья и кисти (11,6%), кости стопы (9,3%) и ребра (8,5%).

Гистологическое исследование костных очагов во время операции проводилось в 273 (52,3%) случаях. Выявленные изменения соответствовали туберкулезному процессу, однако выделить и идентифицировать *M. bovis* методом ПЦР удалось только у 64 (23,4%) детей. С 2010 г. для дифференциальной диагностики поствакцинального остита и туберкулеза применяется Диаскин-тест (рекомбинантный туберкулезный аллерген 0,2 мкг в 0,1 мл). Результаты этой пробы отрицательные у лиц, вакцинированных БЦЖ, но не инфицированных микобактериями туберкулеза. Проба была отрицательной во всех 78 случаях (34% от общего количества сообщений в 2010-2012 гг.). На протяжении всего периода наблюдения не было сообщений о БЦЖ-остите после ревакцинации детей в возрасте 7 и 14 лет.

Течение беременности у матерей детей с поствакцинальным оститом было неосложненным в 15,6% случаев. Осложнения включали в себя угрозу прерывания беременности (16,4%), анемию (14,3%), гестоз (13,5%) и хроническую фетоплацентарную недостаточность (10,2%). У 1,6% женщин имела место многоплодная беременность. У 15,9% женщин во время беременности диагностировали инфекции, передаваемые половым путем (уреаплазмоз, микоплазмоз, цитомегаловирусная инфекция, генитальный герпес и др.), у 12,7% – обострения хронических соматических заболеваний, у 10,2% – острые инфекционные заболевания, у 1,6% – алкогольную и никотиновую зависимость. У 60% женщин отмечалось сочетание указанных состояний. 19,7% детей родились оперативным путем. У 36% женщин роды были первыми, у 23,7% – вторыми. Масса тела при рождении превышала 4 кг у 13,4% детей, составляла от 3 до 4 кг – у 62,2% и была менее 2,5 кг – у 5,9%. Доля детей, родившихся здоровыми, составила 13,6%. В 34,5% случаев выявлено перинатальное поражение центральной нервной системы разной степени тяжести, в 34,0% – внутриутробная инфекция. Гипербилирубинемия наблюдалась у 10,0% детей с оститом, синдром задержки развития плода и гипотрофия – у 6,7% (табл. 1). До установления диагноза БЦЖ-остита частые ОРВИ и заболевания ЛОР-органов были диагностированы у 48,5% детей, аллергические заболевания (атопический дерматит, пищевая аллергия) – у 19,7%, реже

ТАБЛИЦА 1. Структура перинатальной патологии у 522 детей с БЦЖ-оститом

	n	%
Здоровы	71	13,6
Поражение ЦНС	180	34,5
Внутриутробные инфекции	177	34,0
Гипербилирубинемия	52	10,0
Гипотрофия	35	6,7
Натальная травма	9	1,7
Нет данных	71	13,6

Примечание: у 1 ребенка регистрировалось от 0 до 2–6 заболеваний, поэтому сумма отличается от 100%

ТАБЛИЦА 2. Структура перенесенных заболеваний и патологических состояний у 522 детей с БЦЖ-оститом

	n	%
Острые респираторные заболевания, заболевания ЛОР-органов	253	48,5
Аллергические заболевания	103	19,7
Кишечные инфекции	43	8,2
Врожденная патология сердечно-сосудистой системы	40	7,7
Анемия		
Детские инфекции	16	3,0
Дисплазия тазобедренных суставов	14	2,7
Инфекции мочевыводящих путей, врожденная патология почек	13	2,5
Оперативные вмешательства	10	1,9
Иммунодефицит	8	1,5
Прочие	57	10,9

Примечание: у 1 ребенка регистрировалось от 0 до 2–6 заболеваний, поэтому сумма отличается от 100%

встречались заболевания сердечно-сосудистой системы, кишечные инфекции и анемия (табл. 2). У большинства детей наблюдалось сочетание указанных патологических состояний.

Данные о переносимости вакцин Национального календаря прививок, которые могут косвенно свидетельствовать о состоянии здоровья детей с поствакцинальным оститом, представлены в табл. 3. В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок были вакцинированы 50,8% и 63,4% детей с БЦЖ и БЦЖ-М оститом, соответственно, по индивидуальному плану вакцинация проводилась в 3,8% и 10,5% случаев. Только у одного ребенка с БЦЖ-оститом был зарегистрирован отек Квинке на введение АКДС вакцины. У остальных детей нежелательные реакции на вакцинацию отсутствовали. 117 (48,0%) детей с БЦЖ-оститом и 60 (40,0%) детей с БЦЖ-М оститом были привиты живыми вакцинами против кори, паротита и краснухи. Нежелательных реакций у

привитых не зарегистрировано, отмечено нормальное течение вакцинального процесса, что может свидетельствовать об отсутствии у них каких либо признаков иммунодефицита.

Осложнения у детей были вызваны 320 сериями вакцины БЦЖ и БЦЖ-М двух отечественных производителей. Препараты 106 серий вызвали развитие заболевания у 2 и более вакцинированных.

Обсуждение

Локализация поражения при поствакцинальном остите отличается от зоны поражения при “классическом” костном туберкулезе, при котором доля спондилита достигает 80% [6,13]. Для БЦЖ-остита характерно поражение костей нижних конечностей, которое наблюдается в 50-60% случаев. Гистологические изменения в материале из очага поражения при БЦЖ-остите во всех случаях соответствуют туберкулезному процессу, однако выделить и идентифицировать *M. bovis* с помощью микробиологических методов или ПЦР из патологического материала удается только в 22–45% случаев [5,14]. Таким образом, в настоящее время основными методами диагностики БЦЖ-остита остаются данные гистологического исследования, информация о проведенной вакцинации при отсутствии контакта с больным туберкулезом [15]. Ряд авторов считают главным фактором риска развития подобных осложнений иммуногенетические особенности организма ребенка (первичный или вторичный иммунодефицит) [10,16–18]. Течение и структура осложнений беременности у матерей детей с поствакцинальным оститом не отличались от таковых в общей популяции. По литературным данным доля нормальных родов в популяции составляет 31,7%, в то время как в остальных случаях роды сопровождаются теми или иными осложнениями [19]. Характер перинатальной патологии у детей с БЦЖ-оститом не отличался от патологии новорожденных в общей популяции, за исключением патологии сердечно-сосудистой системы. Эти неблагоприятные факторы могут способствовать формированию у плода иммунных нарушений и снижению иммунологической реактивности [20]. В целом частота перинатальной патологии ЦНС в общей популяции составляет 15-20% [21–23], а распространенность внутриутробной инфекции может достигать 10% [19,24]. По данным литературы малые аномалии развития сердца и врожденные пороки у маленьких детей встречаются редко (0,2-2,5% от общей популяции ново-

ТАБЛИЦА 3. Профилактическая вакцинация детей с БЦЖ-оститом (кроме противотуберкулезной), n (%)

	Дети с БЦЖ-оститом (n=369)	Дети с БЦЖ-М-оститом (n=153)	p
Привиты по календарю	188 (50,8)	97 (63,4)	<0,05
В том числе против кори, паротита, краснухи	117 (48,0)	60 (40,0)	>0,05
Привиты по индивидуальному плану	14 (3,8)	16 (10,5)	<0,05
Сведения только о вакцинации против вирусного гепатита В	26 (7,1)	12 (7,8)	>0,05
Не привиты			
Противопоказания	4 (1,1)	1 (0,7)	>0,05
Отказ от вакцинации	1 (0,3)	3 (1,9)	>0,05
Нет сведений	136 (36,9)	24 (15,7)	-

рожденных) [25-28]. Об отсутствии значимых нарушений иммунного статуса детей, заболевших оститом, свидетельствует их адекватная реакция на вакцинацию против других инфекций, проведенную до развития заболевания. В исследованиях отечественных авторов было показано, что часто болеющие дети хорошо переносят вакцинацию живыми вакцинами, а изменения иммунологических показателей носят транзиторный характер [29,30]. Некоторые авторы считают главным фактором риска развития осложнения остаточную вирулентность вакцинного штамма [14,31]. В нашем исследовании препараты 106 серий вызвали развитие заболевания у 2 и более вакцинированных.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что на частоту развития осложнений после вакцинации БЦЖ могут оказать влияние состояние здоровья ребенка во время вакцинации и в период формирования иммунитета, состояние здоровья матери во время беременности и свойства вакцины. Однако при анализе медицинской документации заболевших не были установлены клинические факторы, которые могли бы способствовать развитию поствакцинального остита, в частности у них отсутствовали клинические признаки тяжелого иммунодефицита. Все заболевшие не имели противопоказаний к применению туберкулезных вакцин и хорошо переносили вакцинацию другими препаратами календаря прививок, в том числе живыми вакцинами. Отмечена повышенная реактогенность отдельных серий препаратов для иммунизации против туберкулеза.

1. Аксенова В.А., Леви Д.Т. Туберкулез у детей и подростков. Био Препараты 2012;1(44):22-27.
2. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Клевно Н.И., Севостьянова Т.А. Современные аспекты эпидемиологической ситуации по туберкулезу в Российской Федерации и значение вакцинопрофилактики. Био Препараты 2010;3(39):12-3.
3. Государственный доклад. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2012 году М., 2015:98.
4. Государственный доклад. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году М., 2015:98-9.
5. Коваленко К.Н. БЦЖ-оститы у детей: алгоритмы диагностики и лечения. Проблемы туберкулеза 2004;1:21-4.
6. Левашов Ю.Н., Гарбуз А.Е. Костно-суставной туберкулез. От П.Г. Корнева до наших дней. М, 2003:293.
7. Севостьянова Т.А., Аксенова В.А., Краснопрошина Л.И. Клинико-иммунологическая характеристика осложнений вакцины против туберкулеза. Фтизиатрия и пульмонология 2011;2(2):73.
8. Чугаев Ю.П., Голубев Д.Н., Камаева Н.Г., Гринберг Л.М., Камаев Е.Ю., Чарыкова Г.П. Противотуберкулезная вакцинация БЦЖ: "за" и "против". Фтизиатрия и пульмонология 2011;1:90-7.
9. Шкурупий В.А., Филимонов П. Н., Курунов Ю.Н. Эволюция гранулем, индуцированных введением вакцины БЦЖ в эксперименте. Проблемы туберкулеза 1998;6:63-5.
10. Мушкин А.Ю. Костно-суставной туберкулез у детей: современная ситуация и прогноз. Проблемы туберкулеза 2007;1:13-6.
11. Koyama A., Taida J., Nakata S. Kekkaku. Osteitis as a complication of BCG vaccination 2009;83(3):125-32.
12. Kroger L., Korpi M., Brander E. et. al. Osteitis after newborn vaccination with three different bacillus Calmette Guerein vaccines: 29 years of experience. Pediatr Infect Dis J 1994;13:113-6.
13. Кульчавеня Е.В., Ковешникова Е.Ю., Жукова И.И. Клинико-эпидемиологические особенности современного туберкулезного спондилита. Туберкулез и болезни легких 2013;1:41-5.
14. Kim S.H., Kim S.Y., Eun B.W. et al. Vaccine. BCG osteomyelitis caused by the BCG Tokyo strain and confirmed by molecular method 2008;26:4379-81.
15. О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации. Приказ МЗ РФ №109 от 21 марта 2003 г.

16. Медуницын Н.В. Вакцинология. М., 2010:221.
17. Nelson R., Rasool M.N. Osseous manifestation of tuberculosis in children. J Pediatr Orthop 2001;21:749-55.
18. Talbot E. A., Perkins M. D., Silva S. et. al. Disseminated BCG disease after vaccination. Clin Infect Dis 1997;24:1139-46.
19. Фофанова И.Ю. Некоторые вопросы патогенеза внутриутробных инфекций. Лечащий врач 2010;4 /http://www.lvrach.ru/2004/10/4531862/.
20. Костинов М.П. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией. М., 2002:305.
21. Александрова В.А., Кирьянова В.В., Братова Е.А. Использование электроимпульсной терапии в лечении детей с последствиями перинатальных поражений центральной нервной системы. Лечащий врач 2011; 8 http://www.lvrach.ru/2011/08/15435256/.
22. Волосовец А.П., Кривоусов С.П., Логинова И.А., Шаколько М.А. Последствия перинатальных поражений центральной нервной системы: дискуссионные вопросы. Здоровье ребенка 2008;4(13):101-6.
23. Хетагурова Ю.Ю., Хубаева И.В. Состояние здоровья детей младенческого возраста с постгипоксическим поражением нервной системы. Фундаментальные исследования 2011;10(3):565-9.
24. Заплапников А.Л., Коровина Н.А., Корнева М.Ю. Чебуркин А.В. Внутриутробные инфекции: диагностика, лечение, профилактика. Лечащий врач 2008; 5 /http://www.lvrach.ru/2005/08/4532901/.
25. Виноградов К.В. Врожденные пороки сердца у детей: распространенность и современное состояние проблемы. Здоровье ребенка 2007;6(9) http://www.mif-ua.com/archive/article/3625.
26. Мирионков Д.Н., Токарева Л.Г., Стуров Н.В., Кобыляну Г.Н. Малые аномалии развития сердца у лиц молодого возраста из разных регионов мира. Земский врач 2012;6(17):54-6.
27. Romero R.M., Ganluigi Pulu M., Philippe M. et al. Prenatal diagnosis of congenital anomalies. 1994: 448.
28. Stoll C. Distribution of single organ malformation in European populations. Ann Genet 1995;38:32-43.
29. Костинов М.П., Соловьева И.Л. Иммуномодуляторы и вакцинация. М., 2013:45-56.
30. Лакоткина Е.А., Харит С.М., Черняева Т.В. Тактика вакцинации детей с хроническими заболеваниями. Практика педиатра 2007; 3:38-42.
31. Hesselting A.C., Johnson L.F., Jaspán H. Disseminated Bacille Calmette – Guerin disease in HIV-infected South African infants. Bulletin of the World Health Organization 2009;87:505-11.

Pharmacoepidemiological evaluation of BCG-osteitis in children

I.I. Snegireva, K.E. Zatolochina, B.K. Romanov

Aim. To evaluate epidemiology and clinical features of osteitis in children vaccinated by BCG vaccine.

Material and methods. We retrospectively studied the reports of osteitis in children vaccinated by BCG vaccine in Russia from 2003 to 2014.

Results. Over 12 years, there were 522 reports of osseus complications after vaccination against tuberculosis in children. Unlike classic osseus tuberculosis that frequently involves spine, BCG osteitis was characterized by predominant lower extremities disease. Sixty percent of mothers of children with osseus complications had infectious or other diseases during pregnancy. Patients with BCG osteitis frequently presented with a history of recurrent acute respiratory viral infections and/or ENT diseases, perinatal central nervous system disease, intrauterine infections and allergic diseases. More than fifty percent of children with BCG osteitis were vaccinated according to the National Immunization Program.

Conclusion. We did not establish clinical predictors of BCG osteitis in children. All patients had no contraindications to vaccination against tuberculosis and did not develop adverse reactions after immunization with other pediatric vaccines, including live vaccines.

Key words. BCG osteitis, vaccinal prevention of tuberculosis, postvaccinal complications.

Clin. Pharmacol. Ther., 2016, 25 (4), 77-80.