

6. Guidance for Industry. Scientific Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Product. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Biosimilarity. February. 2012.
7. Guidance for Industry. Biosimilars: Questions and Answers Regarding Implementation of the Biologics Price Competition and Innovation Act of 2009. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Biosimilarity. February. 2012.
8. Guidance for Industry. Quality Considerations in Demonstrating Biosimilarity to a Reference Protein Product. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. Biosimilarity. February. 2012.
9. Guidance on Similar Medicinal Products Containing Recombinant Granulocyte-Colony Stimulating Factor. EMEA/CHMP/BMWP/31329/2005.
10. Non-Clinical and Clinical Development of Similar Medicinal Products Containing Recombinant Interferon Alfa. EMEA/CHMP/BMWP/102046/2006.
11. Guideline on non-clinical and clinical development of similar biological medicinal products containing recombinant erythropoietins (Revision). EMEA/CHMP/BMWP/301636/2008.
12. Guideline on similar biological medicinal products containing interferon beta. EMA/CHMP/BMWP/652000/2010.
13. Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues. EMA/CHMP/BMWP/403543/2010.
14. Chenggang Liang, Junzhi Wang. China's perspective on similar biotherapeutic products // *Biologicals*. 2011. № 39. P. 312–316.
15. Review committee on genetic manipulations. Available at: <http://dbtbiosafety.nic.in/committee/rcgm.htm>
16. Hemant Malhotra. Biosimilars and non-innovator biotherapeutics in India: An overview of the current situation // *Biologicals*. 2011. № 39. P. 321–324.
17. Guidance for Sponsors: Information and Submission Requirements for Subsequent Entry Biologics (SEBs). 2010.
18. ICH Q6B Specifications: Test Procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products Q6B. International Conference on Harmonisation. 1999.
19. Guidelines for the Quality, Safety and Efficacy Assurance of Follow-on Biologics. (Yakushoku shinsahatu 0304007 by MHLW). 2009.
20. ICH Q5E Comparability of Biotechnological/Biological Products Subject to Changes in their Manufacturing Process. International Conference on Harmonisation. Draft. 2003.
21. Шило Ю.В. Биоаналоги в лечении анемии при хронической болезни почек: потенциальная польза или неоправданный риск? // *Лечащий врач*. 2007. № 9-10. С. 56–64.
22. Сайт «Ронбетал» (<http://www.ronbetal.ru>).
23. Проценко М.В. Биотехнологические лекарственные средства и биосимиляры. Особенности регулирования в России и за рубежом. fru.ru/sochi/sochi_pr_2011/nozologia/Protsenko.pdf

Осложнения после вакцинации против туберкулеза у детей

Хохолов Ю.А., Снегирева И.И., Затолочина К.Э., Озерецковский Н.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения РФ, Москва

Complications arising after tuberculosis vaccination in children

Khokholov Y.A., Snegireva I.I., Zatolochina K.E., Ozeretskovskiy N.A.

Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expertise of Medical Application Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Проведен анализ медицинской документации поствакцинальных осложнений у детей, привитых вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М за 2011 год, поступившей в ФГБУ «НЦЭСМП». Установлено, что наибольшее количество осложнений регистрировалось после первичной вакцинации туберкулезными вакцинами (БЦЖ и БЦЖ-М), при этом количество тяжелых форм осложнений – оститов, продолжало оставаться на стабильно высоком уровне – 89 случаев, которые развивались исключительно после первичной вакцинации. Установлены особенности локализации костных поражений по сравнению с таковыми при костном туберкулезе. Несмотря на имеющиеся нарушения состояния здоровья матерей, во время беременности у подавляющего числа заболевших детей не выявлялись выраженные клинические симптомы заболеваний, свидетельствующие о наличии у них дефектов развития иммунной системы. **Ключевые слова:** вакцинопрофилактика, поствакцинальные осложнения, БЦЖ-оститы. **Библиографическое описание:** Хохолов Ю.А., Снегирева И.И., Затолочина К.Э., Озерецковский Н.А. Осложнения после вакцинации против туберкулеза у детей // Биопрепараты. – 2012. – № 1. – С. 17–21.

The present article describes the analysis of the medical records, collected by the Federal State Budgetary Institution «Scientific Center for Expertise of Medical Application Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, containing post-vaccination complications in children, vaccinated with BCG and BCG-M in 2011. It was determined that most of complications were recorded after primary vaccination with tuberculosis vaccines (BCG and BCG-M), with the number of severe complications, i.e. osteitis, which developed only after the primary vaccination, remaining at a consistently high level (i.e. 89 incidents). The specific localizations of bone lesions compared to the ones in cases of bone tuberculosis were defined. Despite the existing maternal health risks during pregnancy, in the majority of incidents no significant clinical symptoms, indicating disorders in the development of the children's immune system, were detected.

Key words: prophylactic vaccinations, post-vaccination complications, BCG-osteitis.

Bibliographic description: Khokholov Y.A., Snegireva I.I., Zatolochina K.E., Ozeretskovsky N.A. Complications arising after tuberculosis vaccination in children // *Biopreparats (Biopharmaceuticals)*. – 2012. – № 1. P. 17–21.

Для корреспонденции:

Озерецковский Н.А. – главный эксперт Управления экспертизы противобактериальных МИБП ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России.
Адрес: ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России
119002, Москва, пер. Сивцев Вражек, 41
e-mail: Ozeretskovsky@regmed.ru
Статья поступила 04.09.12 г., принята к печати 01.11.12 г.

Вакцины являются одним из наиболее эффективных средств достижения эпидемиологического благополучия населения. Недооценка важности вакцин и вакцинопрофилактики неминуемо ведут к подъему инфекционной заболеваемости. Вакцины отличаются сложным составом, сложными механизмами действия на организм, необходимостью соблюдения особых условий их производства и особой системы государственного контроля их качества.

Иммунизация вакциной БЦЖ относится к наиболее важным мерам, предупреждающим туберкулез. Широкий охват прививками вакциной БЦЖ детей раннего возраста является обоснованным, так как анализ эпидемической ситуации по туберкулезу, начиная с 1990-х годов, свидетельствует о подъеме эндемии заболевания.

По данным форм федерального статистического наблюдения по состоянию на 1 января 2011 г. в Российской Федерации прививки против туберкулеза получили 2062155 человек. Среди новорожденных привито 1648264 человек, в том числе своевременно прививки в декретированном возрасте получили 1600614 новорожденных, что составляет 95,73% [7].

Иммунизация детей препаратом живых аттенуированных бактерий, сопровождающаяся вакцинальным инфекционным процессом, в редких случаях может быть причиной развития осложнений.

Согласно классификации ВОЗ осложнения, возникающие при вакцинации БЦЖ, делятся на 4 категории:

1. Локальные поражения (подкожные инфильтраты, холодные абсцессы, язвы) и регионарные лимфадениты.
2. Персистирующая и диссеминированная БЦЖ-инфекция без летального исхода (волчанка, оститы и др.).
3. Диссеминированная БЦЖ-инфекция, генерализованное поражение с летальным исходом, отмечаемое при врожденном иммунодефиците.
4. Пост-БЦЖ-синдром (проявления заболевания, возникшего вскоре после вакцинации БЦЖ, главным образом аллергического характера: узловатая эри-

тема, кольцевидная гранулема, высыпания).

Проводя анализ данных о поствакцинальных осложнениях после применения всех препаратов Национального календаря прививок за 2011 год, поступивших в ФГБУ «НЦЭСМП», можно констатировать, что наибольшее их количество регистрировалось после первичной вакцинации туберкулезными вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М. Удельный вес осложнений после вакцинации против туберкулеза (вакцины БЦЖ и БЦЖ-М) от общего количества осложнений вакцинации составил 69% (рис. 1).

В 2011 г. в ФГБУ «НЦЭСМП» РФ поступило 462 сообщения из 50 административных территорий РФ о неблагоприятных реакциях, возникших у детей после введения вакцин БЦЖ и БЦЖ-М. В результате анализа клинических материалов диагноз подтвержден по 436 сообщениям. При этом на БЦЖ вакцину зарегистрировано 214, на БЦЖ-М – 222 осложнения.

В 409 случаях осложнения наблюдались после вакцинации, в 25 (5,7%) – после ревакцинации в 7 лет, у 2 детей побочные реакции возникли после вакцинации за пределами РФ.

Наиболее частой формой патологии после вакцинации БЦЖ являлись регионарные лимфадениты – 81 (38,3%), оститы – 49 (22,9%) и холодные абсцессы – 43 (19,2%) случая. После БЦЖ-М с наибольшей частотой диагностировали холодные абсцессы – 86 (37,8%), лимфадениты – 73 (33,3%), оститы – 40 (18,0%) случаев (рис. 2).

Удельный вес тяжелых форм осложнений – оститов относительно других видов осложнений (подкожные инфильтраты, холодные абсцессы, регионарные лимфадениты и др.) составил 20,4% (89) и продолжает оставаться на стабильно высоком уровне (21,3% в 2010 г.).

Следует отметить, что данное количество (89) не отражает истинного положения дел, поскольку информация о развитии поствакцинальных оститов поступила только из 30 административных территорий России.

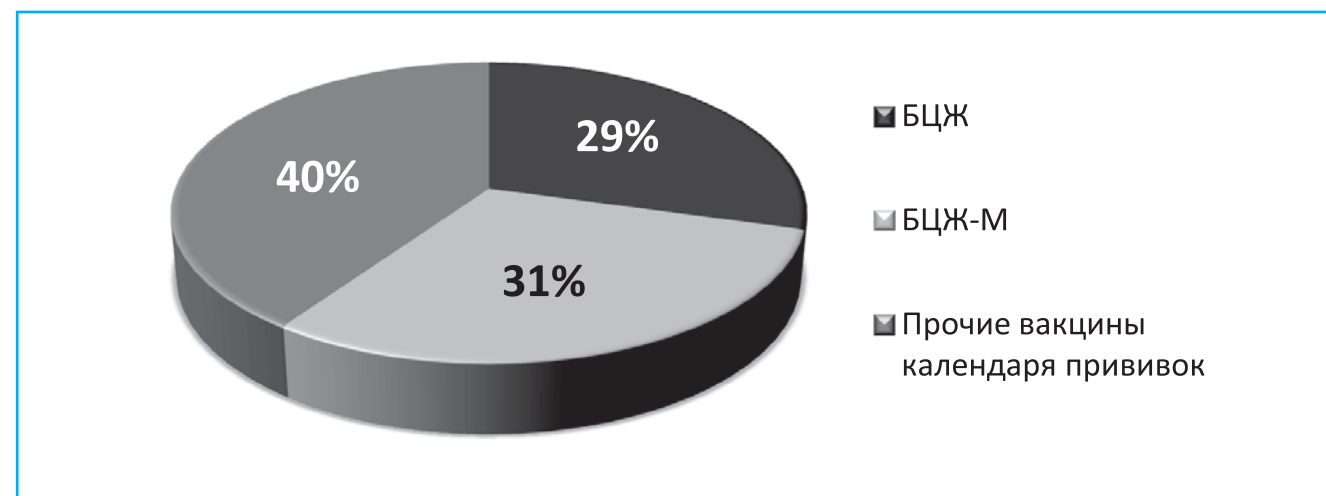


Рис. 1. Удельный вес осложнений после вакцинации против туберкулеза (вакцины БЦЖ и БЦЖ-М) от общего количества осложнений вакцинации.

Частота данной формы генерализованной вакцинальной инфекции по регионам, представившим данные о количестве привитых в 2011 году, составляла 7 случаев на 100000 вакцинированных, при этом, к примеру, по Иркутской области – 11 на 100000, по Удмуртской республике – 26 на 100000.

Показатель частоты развития БЦЖ-оститов был определен из расчета на 100000 вакцинированных по формуле:

$$K = n : 0,97N \times 100000,$$

где n – число детей – жителей региона, у которых совокупность клинических и лабораторных данных соответствовала диагнозу БЦЖ-остит; N – число детей, родившихся в регионе за этот период; 0,97 – средний российский показатель вакцинации новорожденных противотуберкулезной вакциной (97%) [1].

Актуальность этой проблеме придает факт возрастания количества указанной патологии во многих странах, в том числе и в России. Согласно статистическим данным, выявляемая частота БЦЖ-оститов тем выше, чем более совершенна система национального учета осложнений вакцинации, уровень профилактической работы и качество применяемой вакцины.

По некоторым данным в период с 1995 по 2009 г. показатель частоты БЦЖ-оститов в России вырос с 0,3 до 6,62 на 100000 первично привитых [10]. В других странах в настоящее время он находится в пределах от 3,2 до 36,9 на 100000 привитых и превышает заболеваемость детей костным туберкулезом [11, 12].

В отдельных регионах России истинная частота БЦЖ-оститов может быть в 20–25 раз выше официальных сведений и сопоставима с ранее установленными показателями европейских стран [6].

Одной из причин недостаточного учета костных осложнений вакцинации от туберкулеза является сложность их диагностики, прежде всего из-за особенностей клинического течения, трудности выделения возбудителя и его лабораторной идентификации. В клиническом плане обнаруживается несоответствие между довольно обширной костной деструкцией и малосимптомным клиническим проявлением процесса при относительно удовлетворительном общем состоянии [2, 12, 13]. Кроме того сильная или гиперергическая кожная чувствительность к туберкулину выявляется лишь в единичных случаях [8, 15]. Гистологические изменения в материале из очага поражения во всех случаях соответствуют туберкулезному процессу, тогда как выделить и идентифицировать *M. bovis* лабораторными методами (бактериологический посев и ПЦР) из патологического материала удается только в 22–45% случаев [3, 10]. При этом не приводятся сведения о биологической характеристике изолятов. Отсутствие роста культуры из патологической ткани не исключает БЦЖ этиологию заболевания.

Интервал между прививкой и постановкой диагноза варьировал от 5 до 36 месяцев, составлял в среднем 15,5 месяцев.

Для начальных клинических проявлений болезни

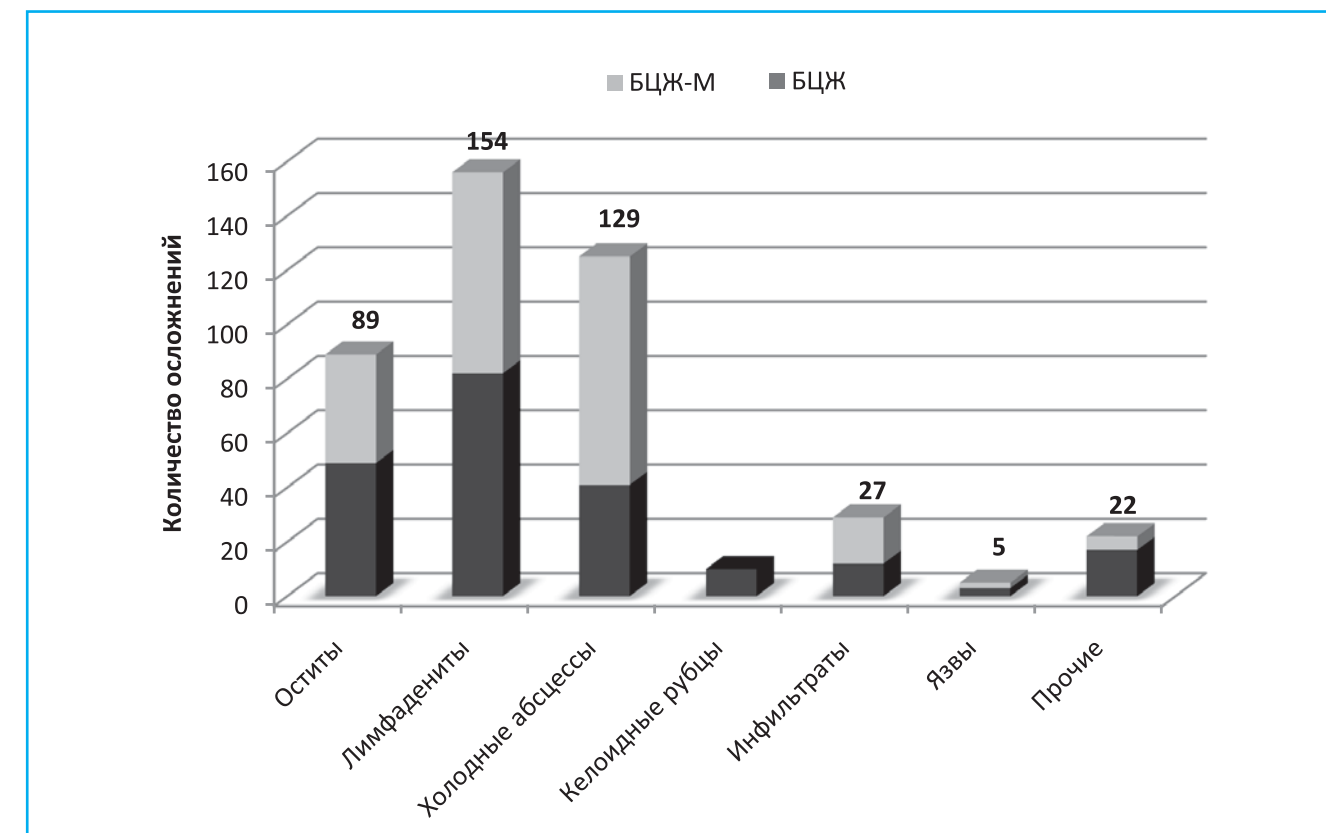


Рис. 2. Формы патологии осложнений после вакцинации БЦЖ и БЦЖ-М по материалам, поступившим в 2011 г.

характерным являлась их малосимптомность. В среднем через 14 месяцев после вакцинации появлялась безболезненная или малоболезненная локальная отечность в зоне поражения.

Таким образом, в настоящее время основными информативными методами диагностики БЦЖ-остита остаются данные гистологического исследования, информация о проведенной вакцинации и отсутствие контакта с больным туберкулезом, что и предусмотрено Приказом МЗ РФ № 109 от 21 марта 2003 года «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

Недостаточно изучен патогенез БЦЖ-остита. Одни авторы считают главным фактором риска развития осложнения остаточную вирулентность вакцинного штамма [9, 10], другие – иммуногенетические особенности организма ребенка (первичный или вторичный иммунодефицит), диагностика которых сложна особенно в первые дни жизни новорожденного – период проведения иммунизации против туберкулеза [6, 13, 14].

Локализация оститов, вызванных БЦЖ и БЦЖ-М, по данным 2011 года представлена на рис. 3.

Чаще патологический процесс поражал бедренные и большеберцовые кости, несколько реже грудину, плечевую кость, ребра.

Таким образом, зона поражения поствакцинальных оститов отличается от зоны поражения при «классическом» костном туберкулезе, при котором доля спон-

дилитов достигает 50,0% [5]. Для БЦЖ-оститов более характерным было поражение костей нижних конечностей – до 50,0% случаев.

Все случаи оститов развились после первичной вакцинации.

У 4 детей развитию специфического воспаления в костной ткани предшествовали травмы: подвывих голеностопного сустава, ушибы плечевого и локтевого суставов с развитием в последующем БЦЖ-оститов таранной, плечевой и локтевой костей.

Почти у трети детей с осложнениями была отмечена умеренная постнатальная патология до прививки и в момент развития постпрививочной реакции (недоношенность, перинатальная энцефалопатия и др.), которая не являлась противопоказанием к вакцинации.

Следует отметить, что не было выявлено ярких клинических проявлений, свидетельствующих о тяжелых формах иммунодефицитов. По информации представленной медицинской документации, оценка состояния иммунитета у заболевших детей не проводилась.

При изучении преморбидного фона выявлено, что в структуре неспецифической заболеваемости во время беременности матерей детей с БЦЖ-оститами преобладали частые ОРВИ – у 62,1%, обострения хронических соматических заболеваний, хроническая фетоплацентарная недостаточность, неспецифические кольпиты и сальпингоофориты – у 72,0%, различной степени гестоз, алкогольная и никотиновая за-

висимость – 32,0%. У большинства беременных имело место сочетание вышеуказанной патологии. Эти неблагоприятные факторы могли способствовать формированию у плода иммунных нарушений, и как следствие, снижение иммунологической реактивности [4]. Ни у одной из матерей детей с развившимся БЦЖ-оститом не была диагностирована ВИЧ-инфекция.

Выводы

Наибольшее количество осложнений регистрировалось после первичной вакцинации туберкулезными вакцинами (БЦЖ и БЦЖ-М), при этом количество тяжелых форм осложнений, – оститов, продолжало оставаться на стабильно высоком уровне (89 случаев). Следует отметить, что данное количество случаев не

отражает истинного положения дел, поскольку информация о развитии поствакцинальных оститов поступила только из 30 (35%) административных территорий.

Таким образом, представленная проблема требует дальнейшего изучения, подлежит всестороннему рассмотрению комплекс мероприятий, направленных на снижение частоты развития осложнений БЦЖ-вакцинации (уменьшение количества жизнеспособных микробных клеток в прививочной дозе, увеличение возраста первично вакцинированных, селективная вакцинация детей из групп риска и др.). Необходимо проведение изучения биологических свойств (вирулентности) изолятов, выделенных от заболевших, с целью определения возможного изменения их остаточной вирулентности.

Литература:

1. Аксенова В.А., Мушкин А.Ю., Коваленко К.Н. и др. БЦЖ-оститы у детей: эпидемиологические показатели некоторых регионов Российской Федерации // Проблемы туберкулеза. 2007. № 1. С. 9–12.
2. Камаева Р.Г., Чугаев Ю.П., Гринберг Л.М. и др. Клинико-эпидемиологические особенности туберкулезных оститов у детей, вакцинированных БЦЖ // Проблемы туберкулеза. 2009. № 1. С. 16–20.
3. Коваленко К.Н. БЦЖ-оститы у детей: алгоритмы диагностики и лечения // Проблемы туберкулеза. 2004. № 1. С. 21–24.
4. Костинов М.П. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией. М. 2002. С. 19, 305.
5. Левашов Ю.Н., Гарбуз А.Е. Костно-суставной туберкулез. От П.Г. Корнева до наших дней. М. 2003. 293 с.
6. Мушкин А.Ю. Костно-суставной туберкулез у детей: современная ситуация и прогноз // Проблемы туберкулеза. 2007. № 1. С. 13–16.
7. О санитарно-эпидемиологической обстановке в Российской Федерации в 2010 году: Государственный доклад. М.: Федеральный центр гигиены и эпидемиологии Роспотребнадзора. 2011. С. 336.
8. Поддубная Л.В. Вакцинация БЦЖ и ее эффективность у детей // Проблемы туберкулеза. 2006. № 1. С. 13–16.
9. Hesselning A.C., Johnson L.F., Jaspan H. Disseminated Bacille Calmette – Guerin disease in HIV-infected South African infants // Bulletin of the World Health Organization. 2009. V. 87. P. 505–511.
10. Kim S.H., Kim S.Y., Eun B.W. et al. BCG osteomyelitis caused by the BCG Tokyo strain and confirmed by molecular method // Vaccine. V. 26. P. 4379–4381.
11. Koyama A., Taida J., Nakata S. Osteitis as a complication of BCG vaccination // Kekkaku. 2009. V. 83(3). P. 125–132.
12. Kroger L., Korpi M., Brander E. et. al. Osteitis after newborn vaccination with three different bacillus Calmette Guerin vaccines: 29 years of experience // Pediatric Infect. Dis. J. 1994. V. 13. P. 113–116.
13. Nelson R., Rasool M. N. Osseous manifestation of tuberculosis in children // J. Pediatr. Orthop. 2001. V. 21. P. 749–755.
14. Talbot E.A., Perkins M.D., Silva S., et. al. Disseminated BCG disease after vaccination. Case report and review // Clin. Infect. Dis. 1997. V. 24. P. 1139–1146.
15. Yamada A.F., Pellegrini J.B., Cunha L.M., et al. Osteitis after BCG vaccination // J. Bras. Pneumol. 2009. V. 35. P. 806–813.

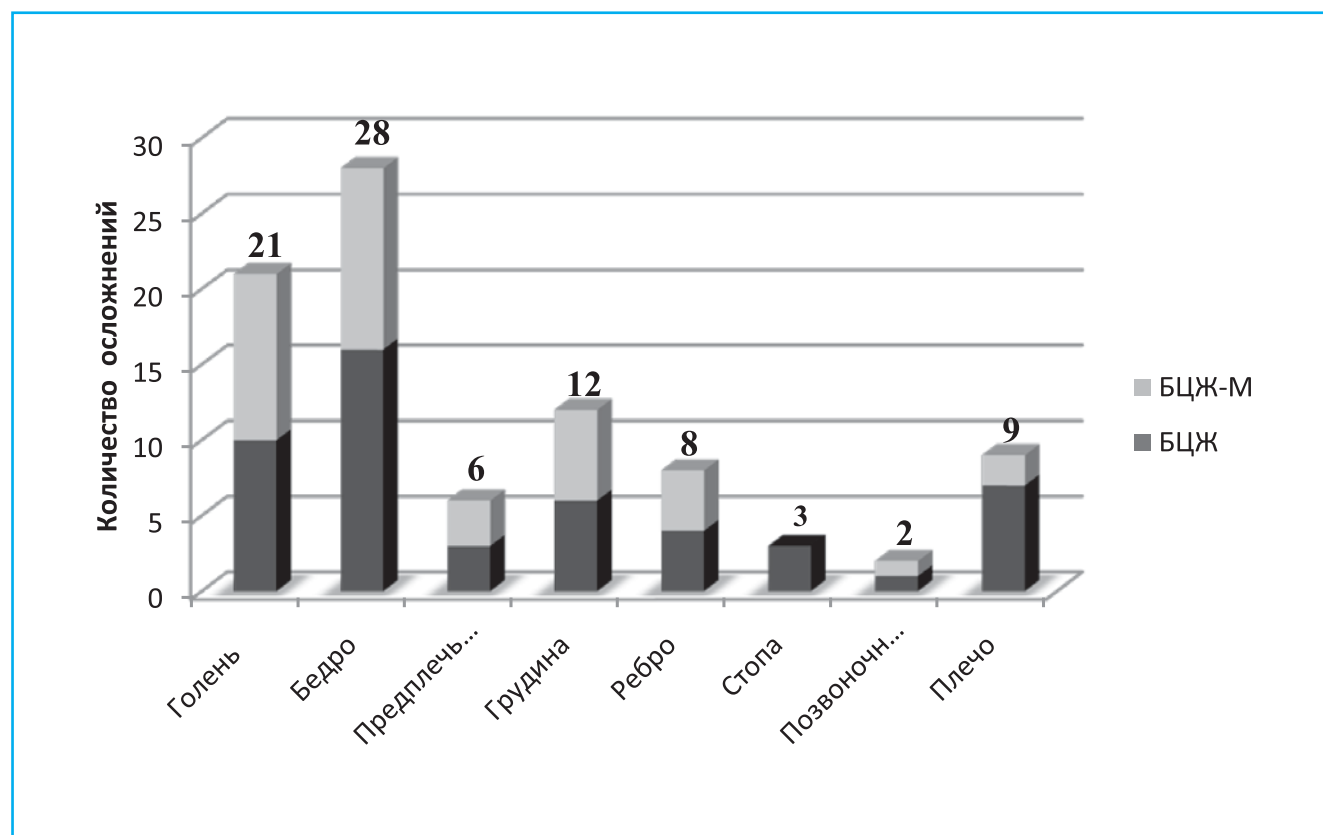


Рис. 3. Локализация оститов после вакцинации БЦЖ и БЦЖ-М в 2011 г.