

щин, принимающих КОК третьего поколения (логест и фемоден), и у пациенток с бесплодием обусловленным функциональной гиперпролактинемией. Обнаруженные количественные изменения параметров ПОЛ–АОЗ связаны с высокой редокс-емкостью глутатионового буфера, а также полифункциональную ролью ретинола как антиоксиданта и прогормона.

На основании данных литературы и собственных результатов можно полагать, что бесплодие, индуцированное применением КОК, является своеобразным квазифизиологическим состоянием, поэтому вопрос о необходимости коррекции системы ПОЛ–АОЗ может быть решен только при ясном понимании ключевой проблемы: являются ли выявленные изменения осложнением применения КОК или они входят в патогенетический механизм их контрацептивного действия? В любом случае один из вариантов молекулярного механизма контрацептивного эффекта КОК, по нашему мнению, может быть достаточно корректно интерпретирован, исходя из эффекта, описанного в классическом труде Э. Альберта [1]. На основании этих данных прогестерон (в нашем случае гестоден) ингибирует фермент ацетальдегидоксидазу, что приводит к накоплению ацетальдегида, известного как сильнейший прооксидант. Это сопровождается развитием окислительного стресса и может отчасти объяснить характер изменения процессов ПОЛ и АОЗ при поступлении экзогенного стероида.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Альберт Э. Избирательная токсичность. - М: Мир, 1971.
2. Арзамасцев А.П., Садчикова Н.О. Контрацептивные средства: прогресс продолжается // Гинекология. – 2001. – Т.3, № 5. – С. 160–166.
3. Афанасьев Ю.И., Ноздрин В.И., Волков Ю.Т. и др. // Успехи соврем. биол. – 1990. – № 3 (6). – С. 410–418.

4. Бесплодный брак / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.
5. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. – М.; Тверь: Триада-Х, 2004.
6. Зайцев В.Г., Островский О.В., Закревский В.И. // Эксперим. и клин. фармакол. – 2003. – № 4. – С. 66–70.
7. Камышиников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. – М: МЕДпресс-информ, 2004.
8. Колесникова Л.И., Осипова Е.В., Гребенкина Л.А. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного генеза у женщин. – Новосибирск: Наука, 2011.
9. Корнакова Н.В., Колесникова Л.И., Лабыгина А.В. и др. // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 1. – С. 78–80.
10. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Общая гормонология. Определение, значение, свойства и механизмы действия гормонов. – Иркутск: ИГМУ, 2005.
11. Лабыгина А.В. Основные клинико-патогенетические варианты женского эндокринного бесплодия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Иркутск, 2010.
12. Никитенко Л.Л., Колесников С.И. Роль аденомедуллина в биологии эндотелиальной клетки. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.
13. Овсянникова Т.В. // Гинекология. – 2004. – № 6. – С. 121–123
14. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Меньщикова Е.Б., Зенков Н.К., Ланкин В.З. и др. Новосибирск, «Арта», 2008.
15. Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. Гинекологическая эндокринология. – М.: МЕДпресс-информ, 2006.
16. Смирнов А.Н. Элементы эндокринной регуляции. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.
17. Heinecke J.W. // Oxy-radicals in molecular biology and pathology. – New York: Liss, 1988. – P. 443–557.
18. Nagral S., Chandraratha R.A. // Curr. Opin. Clin. Nutr. Metabol. Carc. – 1998. – N 1. – С. 341–346.
19. Palacios S., Wildt L., Parke S. et al. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2010. – Vol. 149. – P. 57–62.

Поступила 01.03.12

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2012

УДК 616.71-002-02:615.371:579.873.21]-053.2

Ю.А. Хохолов, Н.А. Озерецковский\*, И.И. Снегирева, К.Э. Затолочина, С.Г. Алексина, Т.Н. Никитина

## ОСТИТЫ У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ТУБЕРКУЛЕЗА

ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения Минздрава России, Москва

\*Озерецковский Николай Аркадьевич, канд. мед. наук, гл. эксперт. e-mail: Ozeretskovskiy@regmed.ru

♦ Проведен анализ медицинской документации 460 поствакцинальных осложнений со стороны костной системы у детей, привитых вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М. Установлено значительное увеличение количества этой формы поствакцинальных осложнений за период с 2001 по 2010 годы, 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 отсутствовали клинические симптомы заболеваний, свидетельствующие о наличии у них дефектов развития иммунной системы.

Ключевые слова: БЦЖ-оститы, вакцинопрофилактика, поствакцинальные осложнения

Yu.A. Khokholov, N.A. Ozeretskovsky, I.I. Snegireva, K.E. Zatolochina, S.G. Aleksyna, T.N. Nikitina

### THE OSTEITIS IN CHILDREN AFTER VACCINATION AGAINST TUBERCULOSIS

The research center of expertise of means of medical purpose of Minzdrav of Russia, Moscow

♦ The analysis of medical documentation of 460 post-vaccination complications of bone system in children vaccinated with BCG-M was made. In 2001–2010, the significant increase of numbers of this form of post-vaccination complications developed exclusively after initial vaccination was established. The characteristics of localization of bone lesions as compared with lesions in case of tuberculosis were established. Despite the present health disorders in mothers during pregnancy most of ill children had no clinical symptoms of diseases testifying the presence of development defects of immune system.

Key words: BCG-osteitis, vaccine prevention, post-vaccination complication

Иммунизация вакциной БЦЖ относится к наиболее важным мерам профилактики туберкулеза. Широкий охват прививками вакциной БЦЖ детей раннего возраста является обоснованным, так как анализ эпидемической ситуации по туберкулезу начиная с 90-х годов, свидетельствует о повышении заболеваемости этой инфекцией как населения в целом, так и детей, особенно в группах риска.

Показатель первичного инфицирования детей составляет 1262, подростков – 335 на 100 тыс. детского и подросткового населения соответственно. В возрастной группе 3–6 лет отмечается наиболее высокий уровень заболеваемости – 20,9 на 100 тыс. детей данного возраста [2].

Иммунизация детей препаратом живых аттенуированных бактерий сопровождается опасностью развития осложнений, среди которых наиболее тяжелым является специфическое поражение костей – БЦЖ-оститы.

В соответствии с классификацией ВОЗ костные поражения после вакцинации БЦЖ наряду с аллергическими васкулитами, волчанкой, келоидными рубцами относятся к осложнениям 2-й категории – проявлениям персистирующей диссеминированной БЦЖ-инфекции без летального исхода [4–6].

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 100 тыс. первично привитых [12]. В других странах в настоящее время он находится в пределах от 3,2 до 36,9 на 100 000 привитых и превышает заболеваемость детей костным туберкулезом [13, 14]. В отдельных регионах России истинная частота БЦЖ-оститов может быть в 20–25 раз выше официальных средних показателей и сопоставима с ранее установленными показателями европейских стран [8].

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 [3, 14, 15]. Кроме того, сильная или гиперергическая кожная чувствительность к туберкулину выявляется лишь в единичных случаях [9, 17]. В детском возрасте в условиях массовой вакцинопрофилактики туберкулеза возникают трудности дифференциальной диагностики поствакцинальной и инфекционной аллергии (реакция Манту с 2 ТЕ положительная в обоих случаях). В России разработан и зарегистрирован новый препарат для алергодиагностики туберкулеза – алерген туберкулезный рекомбинантный в стандартном разведении 0,2 мкг в 0,1 мл, предназначенный для повышения качества диагностики туберкулезного инфицирования. Метод основан на выявлении клеточного иммунного ответа на специфические для *M.tuberculosis* антигены. Посредством постановки внутрикожной пробы с препаратом выявляется аллергическая реакция замедленного типа (РЗТ), которая развивается при туберкулезном инфицировании. У лиц, вакцинированных БЦЖ и неинфицированных микобактериями туберкулеза, реакция на препарат отсутствует.

Гистологические изменения в материале из очага поражения во всех случаях соответствуют туберкулезному процессу, тогда как выделить и идентифицировать *M.*

*bovis* микробиологическими методами (бактериологический посев и ПЦР) из патологического материала удается только в 22–45% случаев [4, 12]. При этом не приводятся сведения о биологической характеристике изолятов. Отсутствие роста культуры из патологической ткани не может исключить БЦЖ-этиологию заболевания.

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 г. «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».

Недостаточно изучен патогенез БЦЖ-остита. Одни авторы считают главным фактором риска развития осложнения остаточную вирулентность вакцинного штамма [11, 12], другие – иммуногенетические особенности организма ребенка (первичный или вторичный иммунодефицит), диагностика которых сложна особенно в первые дни жизни новорожденного – период проведения иммунизации против туберкулеза [8, 15, 16]. При вакцинальном процессе происходят изменения в иммунной системе, характерные для клеточного иммунитета (пролиферация лимфоцитов в Т-зависимых областях лимфоидной ткани, активация фагоцитарной активности макрофагов, формирование Т-эффекторов, усиление секреции цитокинов, развитие РЗТ) [7]. У новорожденных отмечается пониженное процентное содержание Т-лимфоцитов в периферической крови, однако снижения абсолютного числа Т-лимфоцитов не наблюдается. Дефекты Т-клеточного звена наблюдаются у новорожденных с врожденными иммунодефицитными состояниями, недоношенных и гипотрофичных детей. Недостаточность фагоцитоза и системы комплемента определяет склонность новорожденных детей к более тяжелому течению инфекции и развитию осложнений (генерализация, поражение нескольких органов, сепсис) [10].

Цель настоящей работы – выявить клинико-эпидемиологические особенности БЦЖ-оститов у детей по материалам, поступившим в ГИСК им. Л.А. Тарасевича, ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России в соответствии с существующими инструктивно-методическими указаниями.

Проанализированы материалы на детей в период с 2001 по 2010 г., привитых вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М (акты исследований поствакцинальных осложнений, выписки из историй развития и болезни детей, индивидуальные карты беременных и родильниц), поступившие в ГИСК им. Л.А.Тарасевича, ФГБУ НЦЭСМП Минздрава России по следующим показателям:

- сроки развития БЦЖ-оститов после вакцинации;
- динамика БЦЖ-оститов за 10 лет;
- локализация БЦЖ-оститов;
- половой состав детей с БЦЖ-оститами;
- показатель частоты БЦЖ-оститов в России за 2010 г.

Рассмотрена динамика статистических данных по частоте и локализации оститов, вызванных вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М, а также проведен анализ клинических проявлений осложнений у заболевших детей.

Показатель частоты развития БЦЖ-оститов был определен из расчета на 100 000 вакцинированных по формуле:

$$K = n : 0,97 N \cdot 100\ 000,$$

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].

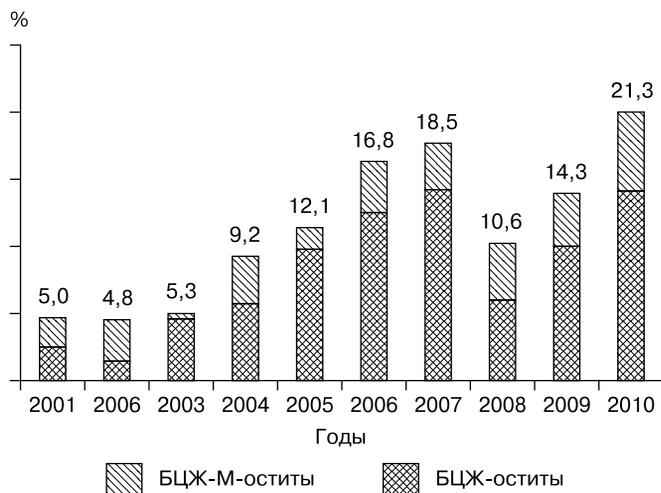


Рис.1. Динамика БЦЖ-оститов и БЦЖ-М-оститов за 10 лет.

Также оценивалась структура неспецифической заболеваемости во время беременности матерей детей с БЦЖ-оститами.

За 10 лет осложнения после иммунизации против туберкулеза со стороны костной системы были выявлены у 430 детей, в том числе у 197 (46%) девочек и 233 (54%) мальчиков.

В течение последних 10 лет произошел значительный рост патологии, причем это касается обоих типов вакцин - БЦЖ и БЦЖ-М, но в большей степени это относится к вакцине БЦЖ. В то же время ежегодно возрастает количество оститов при иммунизации вакциной БЦЖ-М (рис. 1).

Вырос удельный вес оститов и относительно других видов осложнений (подкожные инфильтраты, холодные абсцессы, регионарные лимфадениты и др.) - с 5,0% в 2001 г. до 21,3% в 2010 г.

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

Для начальных клинических проявлений болезни характерным являлась их малосимптомность. В среднем через 14 мес после вакцинации появлялась безболезненная или малоболезненная локальная отечность в зоне поражения. Окончательный диагноз БЦЖ-остита был установлен в сроки до 1 года в 31,0%, через 1-2 года - в 51,0%, более чем через 2 года - в 18,0% (рис. 2). При этом у большинства детей окончательная верификация заболевания была осуществлена в Санкт-Петербургском НИИ фтизиопульмонологии.

Расчет показателей частоты БЦЖ-оститов по вышеуказанной формуле (см. материалы и методы) проведен за 2010 г., когда было получено наибольшее число сообщений из регионов России, которые предоставили сведения о БЦЖ-оститах и данные о рождаемости, частота составила 14,0 на 100 тыс. вакцинированных, так, например, в двух регионах БЦЖ-оститы были диагностированы у 2 детей из 15 116 первично вакцинированных, у 6 детей из 50 013 первично вакцинированных.

Локализация оститов, вызванных БЦЖ и БЦЖ-М, по данным 2001-2010 гг. представлена на рис. 3.

Чаще патологический процесс поражал бедренную кость - 21,2%, большеберцовую и малоберцовую кости - 20,0%, груднину - 15,6%, несколько реже плечевую кость - 11,6%, кости предплечья и кисти - 11,6%, стопы - 9,3%, ребра - 8,5%. В последние 3 года поступало по 2-3 сообщения в год об оститах тазовых костей и спондилитах - 2,2%. Множественные очаги костного поражения разной локализации имели место у 4 детей.



Рис.2.Сроки установления окончательного диагноза БЦЖ-остита и БЦЖ-М-остита.

Таким образом, зона поражения поствакцинальных оститов отличается от зоны поражения при «классическом» костном туберкулезе, при котором доля спондилитов достигает 50,0% [6]. Для БЦЖ-оститов более характерным было поражение костей нижних конечностей - до 50,0-60,0% случаев. Обращает на себя внимание локализация поражений пяточной кости (до 7,0%), что в ряде случаев было связано с доказанным инфицированием вакцинным штаммом места взятия крови (пятка) у новорожденного.

Следует отметить, что в течение всего периода наблюдения не было сообщений о БЦЖ-оститах после ревакцинации. Возможно, что костные поражения (остеомиелиты) у детей в возрасте 7 и 14 лет (возраст проведения ревакцинации) не идентифицировались по возбудителю, в связи с чем необходим внимательный анализ ситуации с проведением рентгенологических и лабораторных исследований у больных с остеомиелитами, костными опухолями и артритами среди детей старшего возраста и подростков.

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 ге-

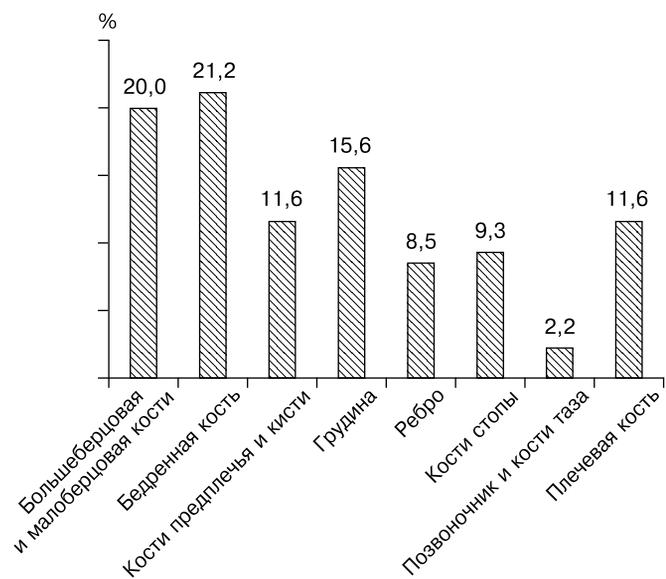


Рис.3.Локализация БЦЖ-оститов и БЦЖ-М-оститов за 10 лет.

стоз, алкогольная и никотиновая зависимость – у 32,0%. У большинства беременных имело место сочетание вышеуказанной патологии. Эти неблагоприятные факторы могли способствовать формированию у плода иммунных нарушений и как следствие снижению иммунологической реактивности [5]. Ни у одной из матерей детей с развившимся БЦЖ-оститом не была диагностирована ВИЧ-инфекция.

Среди детей с БЦЖ-оститами большинство имели нормальную массу тела при рождении. Более чем у трети (39%) детей выявлено в разной степени перинатальное поражение центральной нервной системы и у 27% была отмечена внутриутробная инфекция. Признаки рахита, анемия, частые риниты, частые ОРВИ в период до установления диагноза БЦЖ-остита были диагностированы у 70% новорожденных. При этом у большинства детей было сочетание вышеуказанных патологических состояний. Следует отметить, что не было выявлено ярких клинических проявлений, свидетельствующих о тяжелых формах иммунодефицитов. Оценка состояния иммунитета у заболевших детей не проводилась, в то же время, по данным литературы, иммуно-вирусологическое обследование показало достоверное снижение интерферонпродуцирующей активности лейкоцитов, уровень секреторного иммуноглобулина А и активности лизоцима у детей, часто болеющих ОРВИ (более 6 раз в год). У 55% детей наблюдалось снижение уровня ИФН в сыворотке крови, у 76% выявлен низкий уровень термоллабильных ингибиторов. Часто болеющие дети имеют достоверно более низкие титры лейкоцитарного ИФН (5,7 Ед/мл), чем дети редко болеющие (11,3 Ед/мл). Это характеризует слабость неспецифической противовирусной защиты у часто болеющих детей.

Таким образом, представленная проблема требует дальнейшего изучения, подлежит всестороннему рассмотрению комплекс мероприятий, направленных на снижение частоты развития диссеминированных форм осложнений БЦЖ-вакцинации (уменьшение количества живых 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 остаточной вирулентности вакцинного штамма.

За последние 10 лет в России частота регистрации БЦЖ-оститов ежегодно имела тенденцию к росту, при

этом показатель частоты этой патологии в 2010 году составил 14,0 на 100 тыс. вакцинированных.

Для БЦЖ-оститов более характерным является поражение костей нижних конечностей – до 50,0–60,0% случаев. Обращает внимание локализация поражений пяточной кости (до 7,0%), что в ряде случаев было связано с доказанным инфицированием вакцинным штаммом места взятия крови (пятка) у новорожденного.

По половому составу дети с БЦЖ-оститами практически не различались.

Неблагоприятные явления в период беременности, перинатальная патология, частые ОРВИ, анемия, рахит у детей (у 70,0% новорожденных) могли нарушать течение поствакцинального периода, повысить вероятность развития осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенова В.А., Мушкин А.Ю., Коваленко К.Н. и др. // Пробл. туб. – 2007. – № 1. – С. 9–12.
2. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Клевно Н.И., Севостьянова Т.А. // Био Препараты. – 2010. – № 3/39. – С. 12–13.
3. Камаева Р.Г., Чугаев Ю.П., Гринберг Л.М. и др. // Пробл. туб. – 2009. – № 1. – С. 16–20.
4. Коваленко К.Н. // Пробл. туб. – 2004. – № 1. – С. 21–24.
5. Костинов М.П. Основы вакцинопрофилактики у детей с хронической патологией. – М.: Медицина для всех, 2002. – С. 19.
6. Левашиов Ю.Н., Гарбуз А.Е. Костно-суставной туберкулез. От П.Г. Корнева до наших дней. – М., 2003.
7. Медуницын Н.В. Вакцинология. – М.: Триада-Х, 2004. – С. 221.
8. Мушкин А.Ю. // Пробл. туб. – 2007. – № 1. – С. 13–16.
9. Поддубная Л.В. // Пробл. туб. – 2006. – № 1. – С. 13–16.
10. Туберкулез у детей и подростков / Под ред. Л. Б. Худзик и др. – М.: Медицина, 2004. – С. 29–30. стр.29-30.
11. Hesselting A.C., Johnson L.F., Jaspán H. // Bull. WHO. – 2009. – Vol. 87. – P. 505–511.
12. Kim S. H., Kim S. Y., Eun B. W. et al. // Vaccine. – Vol. 26. – P. 4379–4381.
13. Koyama A., Taida J., Nakata S. // Kekkaku. – 2009. – Vol. 83, N 3. – P. 125–132.
14. Kroger L., Korpi M., Brander E. et al. // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1994. – Vol. 13. – P. 113–116.
15. Nelson R., Rasool M. N. // J. Pediatr. Orthop. – 2001. – Vol. 21. – P. 749–755.
16. Talbot E. A., Perkins M. D., Silva S. et al. // Clin. Infect. Dis. – 1997. – Vol. 24. – P. 1139–1146.
17. Yamada A.F., Pellegrini J. B., Cunha L. M. et al. // J. Bras. Pneumol. – 2009. – Vol. 35. – P. 806–813.

Поступила 29.05.12