

УТВЕРЖДАЮ  
Министр здравоохранения  
Российской Федерации



*Скворцова* В.И. Скворцова  
от « 12 » 04 2019 года

СОГЛАСОВАНО



Руководитель Федеральной службы  
по надзору в сфере здравоохранения  
*Мурашко* М.А. Мурашко  
от « 12 » 04 2019 года

СОГЛАСОВАНО



Руководитель Федеральной службы  
по надзору в сфере защиты прав  
потребителей и благополучия человека  
*Попова* А.Ю. Попова  
от « 08 » 04 2019 года

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ  
по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после  
иммунизации

г. Москва  
2019 год

## Оглавление

|   |    |
|---|----|
| УВЕДОМЛЕНИЕ.....  | 5  |
| ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ.....   | 5  |
| Глава I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ.....   | 7  |
| Глава II. ПОБОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ (Определения<br>Брайтонского сотрудничества).....                                   | 15 |
| Глава III. ИНФОРМИРОВАНИЕ ОРГАНОВ УПРАВЛЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ,<br>РЕГИСТРАЦИЯ, УЧЕТ И РАССЛЕДОВАНИЕ ПППИ.....                       | 21 |
| Глава IV. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ<br>СВЯЗИ И РАССЛЕДОВАНИЯ ПОБОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ<br>..... | 27 |
| Глава V. ПРОФИЛАКТИКА ПОБОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ.<br>ИММУНИЗАЦИЯ ОСОБЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ.....                             | 37 |
| Приложение 1.....   | 49 |
| Приложение 2.....   | 52 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....  | 55 |

### **Авторский коллектив**

И.И. Снегирева, к.м.н, начальник отдела экспертизы побочного действия медицинских иммуно-биологических препаратов Центра экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России

С.В. Глаголев, заместитель начальника Управления - начальник отдела организации фармаконадзора Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции Росздравнадзора

В.А. Поливанов, руководитель Центра фармаконадзора ФГБУ «Информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения» Росздравнадзора

В.В. Косенко, к.ф.н., заместитель руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения

Д.В. Пархоменко, д.ф.н., заместитель руководителя Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения

А.А. Мельникова, к.м.н., заместитель начальника Управления эпидемиологического надзора Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Д.А. Чижова, к.б.н., заместитель начальника отдела организации фармаконадзора Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции Росздравнадзора

К.В. Горелов, заместитель начальника отдела организации фармаконадзора Управления организации государственного контроля качества медицинской продукции Росздравнадзора

Ю.В. Олефир, д.м.н., генеральный директор ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России

Б.К. Романов, д.м.н., заместитель генерального директора ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России

Р.Н. Аляутдин, д.м.н., профессор, руководитель Центра экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России

Н.А. Ивойлова, ведущий советник отдела организации медицинской помощи детям и службы родовспоможения, главный эпидемиолог Министерства здравоохранения Республики Татарстан

И.В. Михеева, д.м.н., профессор, заведующая лабораторией иммунопрофилактики ФБУН «Центральный НИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора

В.К. Таточенко, д.м.н. профессор, советник директора ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России

Р.С. Сафиуллин, д.ф.н, профессор, заведующий кафедрой управления и экономики фармации ФГБОУВО «Казанского государственного медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации

К.Э. Затолочина, к.м.н., ассистент кафедры общей и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

Ю.В. Лобзин, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки, директор ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России, главный внештатный специалист по детским инфекциям Минздрава России

Л.С. Намазова-Баранова, академик РАН, профессор, д.м.н., заведующая кафедрой факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, главный внештатный детский специалист профилактической медицины Минздрава России

М.В. Федосеенко, к.м.н., доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

С.М. Харит, д.м.н., профессор, руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ ДНК ЦМБ ФМБА России, главный внештатный специалист по вакцинопрофилактике Комитета здравоохранения Санкт-Петербурга

В.А. Аксёнова - д.м.н., профессор, заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков «Национального медицинского научно-исследовательского центра фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний РФ», главный внештатный детский специалист фтизиатр Минздрава России

Т.А. Севостьянова - д.м.н., заведующая ДКДО городского консультативно-диагностического центра ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулёзом» Департамента здравоохранения города Москвы, главный внештатный детский специалист фтизиатр Департамента здравоохранения Москвы

Д.В. Лопушов, к.м.н., доцент кафедры эпидемиологии и дезинфектологии Казанской государственной медицинской академии - филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, руководитель республиканского центра иммунопрофилактики ГАУЗ «Детская республиканская клиническая больница Министерства здравоохранения Республики Татарстан», главный внештатный специалист по иммунопрофилактике Минздрава Республики Татарстан

## УВЕДОМЛЕНИЕ

Настоящие методические рекомендации не являются нормативным правовым актом.

Данный документ содержит разъяснения по практическим вопросам соблюдения требований законодательства Российской Федерации в сфере фармаконадзора, а также расследованию побочных проявлений после иммунизации.

Отклонение от положений методических рекомендаций при условии соблюдения законодательства Российской Федерации не влечет за собой наступления административной или иной ответственности.

## ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Настоящий документ рекомендован органам и учреждениям здравоохранения Российской Федерации по осуществлению медицинскими организациями деятельности по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации, а также информированию о них Росздравнадзора и Роспотребнадзора, региональных органов управления здравоохранением.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АаКДС – вакцина для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка (ацеллюлярная)  
 АД – артериальное давление  
 АДС – анатоксин дифтерийно-столбнячный  
 АДС-М – анатоксин дифтерийно-столбнячный (с уменьшенным содержанием антигенов)  
 АИС – Автоматизированная информационная система  
 АКДС – вакцина для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка (цельноклеточная)  
 АКДСГ - АКДС-ГепВ – вакцина для профилактики вирусного гепатита В, дифтерии, коклюша и столбняка  
 АСИТ – аллерген-специфическая иммунотерапия  
 БЦЖ – вакцина для профилактики туберкулеза  
 БЦЖ-М – вакцина туберкулезная для щадящей первичной иммунизации  
 ВАПП – вакциноассоциированный паралитический полиомиелит  
 ВГА – вакцина для профилактики вирусного гепатита А  
 ВГВ – вакцина для профилактики вирусного гепатита В  
 ВИЧ – вирус иммунодефицита человека  
 ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения  
 ВПЧ – вирус папилломы человека  
 ЖКВ – живая вакцина для профилактики кори  
 ЖПВ – живая вакцина для профилактики паротита  
 ЖПКВ – живая вакцина для профилактики паротита и кори  
 ИЛП – иммунобиологические лекарственные препараты (вакцины, анатоксины, иммуноглобулины гомологичные и гетерологичные, аллергены бактериальные)  
 ИДС – иммунодефицитное состояние

ИМП – инфекция мочевых путей  
ИПВ – вакцина для профилактики полиомиелита (инактивированная)  
ИТП - иммунная тромбоцитопеническая пурпура  
ИФА – иммуноферментный анализ  
КПК – вакцина для профилактики кори, паротита, краснухи  
КТ – компьютерная томография  
МРТ - магнитно-резонансная томография  
МФА – метод флуоресцирующих антител, иммунофлуоресценция  
НПВС - нестероидные противовоспалительные средства  
ОПВ – вакцина для профилактики полиомиелита (пероральная, живая)  
ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция  
ПВО – поствакцинальное осложнение  
ПКВ – пневмококковая конъюгированная вакцина  
ППВ – пневмококковая полисахаридная вакцина  
ПППИ – побочные проявления после иммунизации  
ПСС – причинно-следственная связь  
ПЦР – полимеразная цепная реакция  
РНГА – реакция непрямой гемагглютинации  
РТПХ – реакция трансплантат против хозяина  
РС – респираторно-синцитиальный  
РСК – реакция связывания комплемента  
СВК – синдром врожденной краснухи  
СГБ – синдром Гийена-Барре  
СОП - стандартная операционная процедура  
УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦНС – центральная нервная система  
ЭхоЭГ – эхоэнцефалография  
ЭЭГ – электроэнцефалография  
HBsAg – поверхностный антиген вируса гепатита В  
Ніb – вакцина для профилактики инфекций, вызываемых *Haemophilus influenzae* типа *b*

## Глава I. ОБЩИЕ ВОПРОСЫ

Мониторинг заболеваний в поствакцинальном периоде, которые в мире принято называть побочными проявлениями после иммунизации (ПППИ) представляет собой систему слежения за безопасностью вакцин в условиях их практического применения. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) подчеркивает, что выявление и расследование ПППИ с установлением причин их развития, способствует совершенствованию мер профилактики, а доступность такой информации повышает положительное восприятие иммунизации обществом [ВОЗ, 1993].

Задачами мониторинга ПППИ являются:

- надзор за безопасностью ИЛП;
- регистрация ПППИ;
- расследование ПППИ, включая сбор необходимых данных и их анализ;
- установление причин развития ПППИ;
- определение факторов, способствующих развитию ПППИ;
- совершенствование рекомендаций по профилактике ПППИ;
- представление данных по безопасности вакцин и профилактике ПППИ в Минздрав России, Роспотребнадзор, Росздравнадзор;
- «обратная связь» - формирование заключения о наличии или отсутствии связи ПППИ с вакцинацией, и представление его учреждению, зарегистрировавшему ПППИ;
- своевременная актуализация содержащихся в регистрационной документации данных по безопасности и эффективности вакцин.

### **Нормативная база обеспечения и контроля эффективности и безопасности вакцинации в Российской Федерации.**

1. Федеральный закон от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»
2. Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»
3. Федеральный закон от 17.07.1998 №157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»
4. Федеральный закон «О санитарно - эпидемиологическом благополучии населения» от 30.03.1999 №52-ФЗ
5. Постановление Правительства Российской Федерации от 19.06.2012 № 608 «Об утверждении Положения о Министерстве здравоохранения Российской Федерации»
6. Постановление Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 №323 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере здравоохранения»
7. Постановление Правительства Российской Федерации от 30.06.2004 №322 «Об утверждении Положения о Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека»
8. Постановление Правительства Российской Федерации от 27.12.2000 № 1013 «О Порядке выплаты государственных единовременных пособий и ежемесячных денежных компенсаций гражданам при возникновении у них поствакцинальных осложнений»

9. Постановление Правительства Российской Федерации от 02.08.1999 №885 «Об утверждении перечня поствакцинальных осложнений, вызванных профилактическими прививками, включенными в национальный календарь профилактических прививок, и профилактическими прививками по эпидемическим показаниям, дающих право гражданам на получение государственных единовременных пособий»

10. Приказ Минздрава России от 21.03.2014 №125н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (зарегистрирован Минюстом России 25.04.2014 № 32115)

11. Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 «Об утверждении порядка осуществления фармаконадзора» (зарегистрирован Минюстом России 20.03.2017 №46039)

12. Приказ Минздрава России от 14.11.2018 №777н «Об утверждении Порядка приостановления применения лекарственного препарата для медицинского применения» (зарегистрирован Минюстом России 27.02.2019 № 53907)

13. Приказ Росздравнадзора от 07.08.2015 №5539 «Об утверждении Порядка осуществления выборочного контроля качества лекарственных средств для медицинского применения» (зарегистрирован Минюстом России 09.10.2015 № 39263)

14. Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 04.02.2016 № 11 «О представлении внеочередных донесений о чрезвычайных ситуациях санитарно-эпидемиологического характера» (зарегистрирован Минюстом России 24.03.2016 № 41525)

15. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.3.2.3332-16 «Условия транспортирования и хранения иммунобиологических лекарственных препаратов»

16. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.3.2367-08 «Организация иммунопрофилактики инфекционных болезней»

17. Санитарно-эпидемиологические правила. СП 3.3.2342–08 «Обеспечение безопасности иммунизации»

## **Основные понятия о вакцинах и неблагоприятных событиях после иммунизации**

Вакцина - иммунобиологический лекарственный препарат (ИЛП), содержащий компоненты, включая микробные токсины, вызывающие при введении человеку активный специфический иммунный ответ к антигенам микроорганизмов. [1].

Выделяют 2 типа вакцин – живые и неживые, последние значительно различаются по способу получения антигена (ов).

### **1.1 Виды вакцин (см. табл. 1):**

1. Живые
2. Неживые
  - 2.1.Инактивированные
  - 2.2.Расщепленные
  - 2.3.Субъединичные
  - 2.4. Анатоксины
  - 2.5. Рекомбинантные
  - 2.6. Полисахаридные
  - 2.7. Полисахаридные конъюгированные
  - 2.8. Вакцина с искусственным адьювантом [3, 4].



*Живые вакцины* представляют собой взвесь живых аттенуированных микроорганизмов (бактерий, вирусов), выращенных на различных питательных субстратах. Вакцинные штаммы возбудителя размножаются в организме привитого, формируют иммунитет, сопоставимый с постинфекционным (специфический гуморальный, клеточный, секреторный), и способны в некоторых случаях выделяться от привитого в окружающую среду (полиомиелитная вакцина, ротавирусная и вакцина против ветряной оспы). При этом они могут инфицировать окружающих лиц. Сроки появления общих обычных вакцинальных реакций для живых вакцин – с 5 по 15 дни после введения вакцины.

*Неживые вакцины.*

*Инактивированные (убитые) вакцины* готовят из инактивированных вирулентных штаммов бактерий и вирусов. Для инактивации возбудителей применяют физические и химические факторы (нагревание, обработку ультразвуком, ультрафиолетовым облучением, спиртом и т.д.).

*Расщепленные (сплит-вакцины) и субъединичные (химические) вакцины* лишены липидов. Вирусный лизат получают с помощью детергента, для очистки применяют различные способы: ультрафильтрацию, центрифугирование, гельфильтрацию и т.д. Вакцины, состоящие из отдельных протективных антигенов микроорганизмов, полученных различными, преимущественно химическими методами, называют также химическими.

*Анатоксины* - обезвреженные экзотоксины микробов. Формируют только антитоксический иммунитет.

*Рекомбинантные вакцины* – это генно-инженерные вакцины, которые получают, встраивая в геном непатогенных для человека микроорганизмов-векторов ген, отвечающий за синтез необходимого антигена.

*Полисахаридные вакцины* – содержат полисахариды клеточной стенки микроорганизмов. Это В-зависимые антигены, иммунитет к ним формируется у лиц старше 2-х лет, они не стимулируют образование клеток памяти.

*Конъюгированные полисахаридные вакцины* представляют собой конъюгаты полисахарида и белкового носителя (дифтерийного или столбнячного анатоксина).

*Вакцины выпускают в моноварианте (против одной инфекции) и комбинированные (содержат антигены возбудителей двух и более инфекций). Реактогенность комбинированной вакцины, как правило, не превышает реактогенности отдельных моновакцин.*

Таблица 1. Виды вакцин

| Виды вакцин      | Инфекционные болезни  |
|------------------|---|
| ЖИВЫЕ            | Бруцеллез, грипп, корь, лихорадка Ку, желтая лихорадка, эпидемический паротит, полиомиелит, сибирская язва, туберкулез, сыпной тиф, туляремия, чума, ротавирусная инфекция, краснуха, ветряная оспа |
| НЕЖИВЫЕ          |   |
| Инактивированные | Бешенство, брюшной тиф, грипп, клещевой энцефалит, коклюш, холера,  |

|  |  |
|--|--|
|  | лептоспироз, гепатит А, сыпной тиф, герпес, полиомиелит  |
| Расщепленные (сплит-вакцины)                             | Грипп  |
| Субъединичные (химические) вакцины                       | Холера, брюшной тиф, грипп   |
| Анатоксины   | Дифтерия, столбняк, гангрена, ботулизм, холера, стафилококковые и синегнойные инфекции   |
| Рекомбинантные   | Гепатит В, ВПЧ-инфекция  |
| Полисахаридные   | Пневмококковая, менингококковая А, С инфекции, шигеллез  |
| Конъюгированные полисахаридные                           | Гемофильная инфекция тип <i>b</i> , менингококковая ACWY и пневмококковая инфекции   |
| Комбинированные (разные комбинации из 3 - 6 компонентов) | Коклюш, дифтерия, столбняк, гепатит В, инактивированный полиомиелит гемофильная инфекция тип <i>b</i> , а также корь, эпидемический паротит, краснуха, ветряная оспа |
| Вакцина с иммуноадьювантом (полиоксидонием, совидоном)   | Грипп  |

### **Вспомогательные компоненты** неживых вакцин [1]

*Адьюванты* - вещества, усиливающие иммунный ответ, за счет активации клеток иммунной системы, что позволяет сократить количество антигена в дозе вакцины. Адьювант способствует созданию «депо» антигена в месте инъекции для увеличения продолжительности контакта антигена с иммунной системой. В качестве адьюванта в течение почти девяноста лет широко применяются соли алюминия (фосфат алюминия-калия или сульфат алюминия-калия), усиливающие иммунный ответ на белок. В некоторых сравнительно новых вакцинах в качестве адьювантов, используются водно-масляные эмульсии (ASO3 и ASO4).

*Антибиотики* – содержатся в остаточных количествах, поскольку их используют при производстве вакцин для предотвращения бактериального загрязнения культуры клеток, на которой выращиваются вирусы.

*Консерванты* - химические вещества (например, тиомерсал, производные фенола), для инактивации вирусов, обезвреживания бактериальных токсинов и профилактики размножения патогенных микроорганизмов (при использовании вакцины в многодозной расфасовке).

### **Вспомогательные компоненты** живых вакцин [1]

*Антибиотики* – см. выше

*Стабилизаторы* для сохранения иммуногенных свойств вакцины во время хранения, поддержания стабильной кислотно-щелочной реакции (рН), предотвращения гидролиза и агрегации молекул и т.д. В качестве стабилизаторов используют MgCl<sub>2</sub>, MgSO<sub>4</sub>, лактозу-сорбитол и сорбитол-желатин и др.

Примеси: следы белка-субстрата, на котором выращен вирус вакцины (овоальбумин, белок куриных, перепелиных эмбрионов и т.п.).

## 1.2 Побочные проявления после иммунизации

Вакцины являются одним из наиболее эффективных средств достижения эпидемического благополучия населения. Вакцинация, являясь самым массовым медицинским вмешательством и проводимая практически всем здоровым людям, начиная с момента рождения, предъявляет высочайшие требования к безопасности вакцин. Недооценка важности вакцин и вакцинопрофилактики неминуемо ведет к подъему инфекционной заболеваемости.

Важным вкладом в безопасность и помощь в поддержке доверия населения к программам иммунизации является организация фармаконадзора (мониторинга безопасности) вакцин. После иммунизации могут развиваться различные нарушения состояния здоровья, которые называют «побочными проявлениями».

Согласно рекомендациям ВОЗ (2012 г.), любое неблагоприятное с медицинской точки зрения, проявление, возникшее после иммунизации, называется *побочное проявление после иммунизации (ПППИ)*, при том, что оно может не иметь причинно-следственную связь с вакциной или процессом вакцинации [2]. ПППИ разделяют на серьезные и несерьезные и классифицируют как связанные, возможно связанные, не связанные или не имеющие достаточно доказательств для определения связи с вакциной или процессом вакцинации.

**ПППИ разделяют на несерьезные и серьезные и, в обеих ситуациях, оценивают, как связанные или несвязанные с введенной вакциной:**

*Несерьезные (незначительные) реакции, связанные с введенной вакциной, в нашей стране в настоящее время трактуются как обычные (нормальные) вакцинальные реакции местные и общие.* Местные реакции включают боль, отек, покраснение в месте инъекции, не превышающее 8 см в диаметре.

К общим (системным) относят повышение температуры, дискомфорт, мышечную, головную боль, потерю аппетита. При введении живых вакцин отмечаются также симптомы со стороны тропных органов (кашель, насморк после введения коревой вакцины, увеличение слюнных желез после прививки против эпидемического паротита, кратковременная сыпь после введения краснушной или ветряночной вакцины, учащение стула после прививки против ротавирусной инфекции).

Сроки их появления при введении неживых вакцин - в первые 1-2 дня, при введении живых вакцин - с 5 по 15 дни после прививки.

Таблица 2. Несерьезные (обычные) вакцинальные реакции на антиген (по данным ВОЗ)

| Вакцина   | Местные побочные реакции (боль, отёк, краснота) | Лихорадка ( $> 38^{\circ}\text{C}$ ) | Системные реакции (недомогание, головная боль, дискомфорт и т.д.) |
|-----------|---|--------------------------------------|---|
| БЦЖ       | 90%-95%   | -                                    | -   |
| Гепатит В | Взрослые до 15%<br>Дети до 5%                   | 1 – 6%                               | -   |
| Ніb       | 5-15%   | 2%-10%                               |   |
| Коревая   | ~10%  | 5%-15%                               | 5% (сыпь)   |
| Оральная  | Нет   | Менее 1%                             | Менее 1%  |

|                                   |        |        |        |
|-----------------------------------|--------|--------|--------|
| полиомиелитная                    |        |        |        |
| АКДС                              | до 50% | до 50% | до 50% |
| Пневмококковая<br>конъюгированная | ~20%   | ~20%   | ~20%   |

*Серьезные ПППИ, связанные с проведенной вакцинацией, в настоящее время называются в отечественной терминологии поствакцинальными осложнениями.*

В соответствии с Федеральным законом от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» к поствакцинальным осложнениям относятся тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья вследствие профилактических прививок. Частота развития поствакцинальных осложнений (серьезных ПППИ, связанных с вакцинацией, установлена (табл. 3)

Таблица 3. Частота развития серьезных ПППИ, связанных с вакциной, по данным ВОЗ\*

| Вакцина                    | Серьезные ПППИ                        | Время развития | Число случаев на 1 000 000 доз |
|----------------------------|---------------------------------------|----------------|--------------------------------|
| БЦЖ                        | Лимфаденит                            | 2-6 мес.       | 100-1000                       |
|                            | БЦЖ-остеит                            | 1-12 мес.      | 1-700                          |
|                            | Диссеминированная БЦЖ-инфекция        | 1-12 мес.      | 2                              |
| Нiв                        | Не известны                           |                |                                |
| Гепатит В                  | Анафилаксия                           | 0-1 час        | 1-2                            |
| Корь/корь-паротит-краснуха | Фебрильные судороги                   | 5-12 дней      | 333                            |
|                            | Тромбоцитопения                       | 15-35 дней     | 33                             |
|                            | Анафилаксия                           | 0-1 час        | 1-50                           |
| ОПВ                        | ВАПП                                  | 4-30 дней      | 1,4-3,4*                       |
| Столбняк<br>АДС<br>АДС-М   | Неврит плечевого нерва                | 2-28 дней      | 5-10                           |
|                            | Анафилаксия                           | 0-1 час        | 1-6                            |
|                            | Стерильный абсцесс                    | 1-6 недель     | 6-10                           |
| АКДС                       | Персистирующий крик                   | 0-24 часа      | 1000-60 000                    |
|                            | Судороги                              | 0-3 дня        | 570                            |
|                            | Гиротензивно-гипореспонсивный синдром | 0-24 часа      | 570                            |
|                            | Анафилаксия/шок                       | 0-1 час        | 20                             |
|                            | Энцефалопатия                         | 0-3 дня        | 0-1                            |

\*Supplementary information on vaccine safety. Part 2: Background rates of adverse events following immunization. WHO/V&B/00.36.- 2000 [www.who.int/vaccines-documents/](http://www.who.int/vaccines-documents/)

Однако ПППИ могут не иметь связи с вакцинным препаратом, но, так как они регистрируются в поствакцинальном периоде, они должны быть расследованы и сделано заключение о причинах возникновения. Поэтому по предполагаемой причине развития выделяют 5 категорий ПППИ [2,3]:

- 1) обусловленные действием вакцины;
- 2) обусловленные нарушением качества вакцины;
- 3) обусловленные ошибками при проведении иммунизации;
- 4) психологические (обусловленные страхом, беспокойством по поводу иммунизации);
- 5) ПППИ, совпавшее по времени (случайное заболевание или обострение фоновой патологии).

#### **ПППИ, обусловленные действием вакцины (см. табл.2 и 3)**

Связанные с природой препарата, т.е. свойствами вакцины (при условии, что вакцина была надлежащим образом изготовлена, с ней правильно обращались и правильно применяли), и индивидуальной реакцией привитого (например, развитие анафилактического шока, вакциноассоциированного заболевания и т.п.).

#### **ПППИ, обусловленные нарушением качества вакцины**

Связанные с дефектом препарата (или устройства для его введения), возникшими в процессе производства. Подобный дефект может оказать влияние на индивидуальную реакцию и, таким образом, увеличить риск развития побочного действия вакцины. Примером подобных дефектов может служить неполная инаktivация вакцинного штамма (например, вируса полиомиелита) или контаминация вакцины во время процесса производства.

#### **ПППИ, обусловленные ошибками в процессе иммунизации**

К данной группе относятся ПППИ, возникшие в результате ошибки медицинских работников при проведении иммунизации, в том числе при хранении, транспортировке, назначении, разведении лиофилизированных препаратов, введении вакцины. Некоторые из них описаны в таблице 4.

Таблица 4. Реакции при иммунизации, обусловленные ошибками [4]

| Ошибка иммунизации             |  | Результат (обусловленная реакция)  |
|--------------------------------|--|--|
| Ошибка в обращении с вакциной: | Нарушение температурного режима при транспортировке, хранении (замораживание или перегрев вакцины), неправильное обращение с вакциной (и её растворителем, если он применяется). | Системные и местные реакции в связи с изменениями в физическом состоянии вакцины. Потеря активности препарата. |
|                                | Использование препарата по истечении срока годности  | Потеря активности препарата  |
| Ошибка в                       | Несоблюдение   | Анафилаксия,   |

|   |   |   |
|---|---|---|
| назначении<br>вакцины или<br>несоблюдении<br>рекомендаций по<br>использованию | противопоказаний  | вакциноассоциированные<br>заболевания при введении<br>живых вакцин людям с<br>иммунодефицитом   |
|   | Несоблюдение указаний по<br>применению вакцины (дозы,<br>пути или графика введения)                       | Системные и/или местные<br>реакции, неврологические,<br>мышечные, сосудистые,<br>костные повреждения<br>вследствие неверного выбора<br>места инъекции,<br>оборудования для инъекций<br>или техники введения |
| Ошибка при<br>введении  | Использование в качестве<br>растворителя других<br>растворов, ошибочное<br>введение другой вакцины        | Реакция на ту вакцину или<br>растворитель, которые были<br>введены по ошибке  |
|   | Неправильное место введения<br>вакцины  | Травмирование нервной,<br>мышечной, сосудистой ткани<br>из-за неправильного выбора<br>места инъекции Местные<br>реакции (отек, инфильтрат,<br>холодный абсцесс)<br>Снижение эффективности<br>вакцинации     |
|   | Несоблюдение стерильности,<br>неадекватная техника<br>введения при использовании<br>многодозовых флаконов | Гнойно-воспалительные<br>процессы в месте инъекции,<br>инфекционно-токсический<br>шок   |

**ПППИ, обусловленные эмоциональными реакциями (страхом, беспокойством по поводу иммунизации)**

Психогенные реакции связаны не с вакциной, а со страхом самой инъекции. Для некоторых людей любое медицинское вмешательство, особенно связанное с болевым синдромом, например, инъекция, является стрессом. Такие лица склонны реагировать даже на ожидание инъекции или на факт ее проведения другому человеку. Описано развитие состояния всеобщей нервозности вакцинируемых при проведении массовых прививок (например, в школе), особенно, если у одного из привитых наблюдается обморок или другие реакции. Выделяют четыре варианта проявлений подобных реакций:

- синкопальное состояние (обморок), потеря сознания – как правило, наблюдается у подростков и молодых взрослых (требует дифференциального диагноза с анафилаксией);
- обморок с судорогами;
- предобморочные состояния (головокружение, покалывание вокруг рта и в кистях рук) за счет гипервентиляции;

- рвота (у детей младшего возраста задержка дыхания и рвота - обычные симптомы перевозбуждения).

### **ПППИ, совпавшие по времени с поствакцинальным периодом**

К данной группе относят ПППИ, которые не связаны с вакциной или ее введением (совпадение по времени).

Профилактические прививки в рамках национального календаря проводятся новорожденным и детям младшего возраста. В этом возрасте проявляются впервые симптомы врожденных, в т.ч. неврологических заболеваний, судорожных состояний. При вакцинации детей в данных возрастных группах неизбежны совпадения прививки с первыми проявлениями этих состояний, любыми инфекциями, и даже синдромом внезапной смерти. Частота некоторых заболеваний детей первого года жизни представлена в таблице 5 [6].

Таблица 5. Заболеваемость детей первого года жизни в России в 2012 – 2014 гг. по данным Росстата на 100 тыс. [6]

| <b>Заболевания в тысячах случаев</b>   | <b>2012</b> | <b>2013</b> | <b>2014</b> |
|--|-------------|-------------|-------------|
| Зарегистрировано заболеваний всего   | 4393,9      | 4449,7      | 4421,2      |
| в том числе некоторые инфекционные и паразитарные болезни                                | 108,1       | 107,2       | 105,2       |
| болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм | 167,8       | 167,0       | 167,0       |
| болезни нервной системы  | 358,0       | 372,9       | 385,2       |
| болезни органов дыхания  | 2017,0      | 2080,8      | 2088,2      |
| врожденные аномалии, деформации и хромосомные нарушения                                  | 127,3       | 124,7       | 130,0       |

## **Глава II. ПОБОЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ (Определения Брайтонского сотрудничества)**

Брайтонское сотрудничество (Brighton Collaboration) - международная научная организация независимых экспертов, работает в области гармонизации базовых понятий безопасности вакцин. С целью унификации пониманий ПППИ ее экспертами разработаны определения для стандартного описания симптомов и синдромов ПППИ.

### **Реакция в месте введения**

**Боль, отек, покраснение** - возникают при применении адсорбированных вакцин. Сроки появления - первые дни после введения вакцины, обычно проходят в течение 1–3 дней. Трактуются в практике как нормальные местные реакции. Сильная реакция – гиперемия, отек, индурация размером 8 см и более, иногда отек выходит за пределы ближайшего сустава, распространяется на всю конечность.

Реакции в месте введения чаще развиваются на повторное введение препарата.

**Уплотнение в месте введения** - фокальное, плотное, без признаков образования абсцесса, покраснения или повышения местной температуры ограниченное уплотнение мягких тканей, диаметром 2,5 см и более, сохраняющееся более месяца.

**Абсцесс – асептический (стерильный) или инфекционный** - локализованное образование в мягких тканях в месте введения вакцины.

*Абсцесс асептический (стерильный):*

- развивается, как правило, на поздних сроках (позже 7 дня от момента прививки)

- материал абсцесса - асептического характера;
- отсутствуют локальные и общие признаки воспаления;
- отсутствуют изменения на фоне антибактериальной терапии.

Стерильные абсцессы, встречаются при использовании неживых вакцин, содержащих соли алюминия (~1 на 100 000 доз) и представляют собой местное воспаление. Чаще возникают при отсутствии или неправильном встряхивании вакцины перед использованием, при ее поверхностном введении, а также при использовании вакцины, которая была заморожена.

При вакцинации БЦЖ холодный абсцесс может быть следствием неправильной техники введения вакцины (подкожное введение вместо внутрикожного).

*Абсцесс – инфекционный:*

- развивается, в среднем, в течение семи дней после инъекции;
- при бактериологическом исследовании выявлена грамположительная флора (при посеве или в мазке);
- и/или имеется один или несколько признаков локализованного воспаления (эритема, боль, болезненность при легком прикосновении, повышение температуры тканей в месте инъекции);
- и улучшение состояния на фоне антибиотикотерапии.

**Флегмона в месте введения (нарушение стерильности при инъекции)** - острое, инфекционное, распространяющееся воспаление тканей, локализованное в подкожной клетчатке, фасциях или мышечной ткани в месте введения вакцины. Развивается, как правило, в течение 7 дней после введения вакцины.

Диагноз устанавливается при наличии, как минимум, 3-х из 4-х критериев:

- боль,
- болезненные ощущения при прикосновении;
- покраснение в месте поражения;
- отек или уплотнение;
- местное повышение температуры, повышение температуры тела, озноб.

### **Общие проявления и симптомы**

**Повышение температуры** часто сопровождает вакцинацию, хотя не каждое из них имеет причинно-следственную связь с прививкой. Сильная общая реакция расценивается как повышение температуры тела выше 40°C в поствакцинальном периоде. Связанное с прививкой повышение температуры возникает до 3 дня после прививки инактивированными препаратами и в период от 5 до 15 дня (для ОПВ до



30 дня) с момента введения живой вакцины. Лихорадка вне этих сроков, не связана с прививкой.

**Пронзительный плач** - эпизод необычного, «длительного», «не прекращающегося», «необычного», «безутешного» плача, который называют также «пронзительный крик», «дикий визг», «мозговой крик». Развивается через 2–8 ч. после введения неживых вакцин, чаще цельноклеточной коклюшной, и сохраняется непрерывно в течение 3 ч и более. Плач проходит, не оставляя отклонений в состоянии здоровья.

**Гипотензивно-гипореспонсивный синдром (коллаптоидная реакция)** - внезапно появившаяся мышечная гипотония, сниженная реакция на раздражители, бледность, цианоз. Чаще всего возникает через 3 – 4 часа после введения первой дозы инактивированной вакцины, реже после повторных доз. У детей старше 2 лет описано возникновение реакций в интервале от нескольких минут до 48 ч. У  $\frac{1}{3}$  детей реакция сопровождается повышением температуры, ее продолжительность, как правило, составляет 5–30 минут. Причина неизвестна. Критерием диагностики является наличие всех трех компонентов: внезапное снижение мышечного тонуса (обмякание), снижение или исчезновение ответных реакций ребенка, бледность (или цианоз) кожи. Дифференциальный диагноз проводят с анафилактикоидными реакциями, обморочными состояниями другой этиологии (нарушение сердечного ритма, эписиндром, гипогликемия, ортостатические реакции, вегето-сосудистая дистония). Подтверждению диагноза помогает уточнение анамнеза (наличие обморочных состояний, ортостатических реакций, эмоциональной лабильности, в том числе на любую стрессовую ситуацию в прошлом).

**Судороги** - эпизоды, проявляющиеся внезапными произвольными сокращениями мышц, а также нарушениями или потерей сознания. Выделяют следующие типы судорог:

- тонические – стойкое повышение тонуса (сокращения) мышц в течение от нескольких секунд до минут;
- клонические – внезапные, короткие (<100 м/сек) произвольные сокращения отдельных мышечных групп с регулярной периодичностью и частотой около 2–3 в 1 минуту;
- тонико-клонические – последовательность тонических и вслед за ними возникающих клонических фаз;
- атонические – внезапная потеря тонуса постуральных мышц, часто после миоклонического подергивания, нередко вызванная гипервентиляцией (в отсутствие коллаптоидной реакции, миоклонии или синкопе).

*Фебрильные судороги* развиваются у ребенка на фоне лихорадки (выше 38°C), носят генерализованный характер, имеют разную длительность (от 5 до 15 мин и более), могут повторяться несколько раз в течение 24 часов. У детей, привитых инактивированными вакцинами, лихорадка, провоцирующая фебрильные судороги, развивается в первые 24 - 48 ч после иммунизации, а у привитых живыми вирусными вакцинами – в интервале 5–15 суток после прививки.

Судороги продолжительностью более 15 мин, которые иногда сопровождаются очаговой симптоматикой, относят к сложным. Такие судороги наблюдаются у 2–4% детей и свидетельствуют о предшествующем органическом поражении ЦНС.

*Афебрильные судороги* (в то числе в виде малых припадков: «клевков», абсансов, остановки взора) являются обычно первым проявлением эписиндрома

(эпилепсии), другой органической патологии ЦНС, спазмофилии у маленьких детей, либо начальными проявлениями энцефалита, и требуют неврологического обследования. Афебрильные судороги не связаны этиологически с вводимой вакциной.

**Энцефалическая реакция (энцефалопатия)** – термином «энцефалическая реакция», «энцефалопатия» обозначают состояния, которые характеризуются не только наличием судорог, но и нарушением сознания и/или поведения в течение более 6 часов, не оставляющие после себя стойких неврологических изменений. На электроэнцефалограмме (ЭЭГ) у таких детей могут выявляться медленные волны.

В отечественных рекомендациях пронзительный крик, судороги и гипотензивно-гипореспонсивный эпизоды относят к неврологическим поствакцинальным осложнениям.

#### **Вакциноассоциированные заболевания:**

**Вакциноассоциированный энцефалит** - возникает с частотой менее 1 на 1000000 доз только при применении живых вакцин против кори, краснухи, ветряной оспы у лиц с иммунодефицитом (ИДС). В то же время у привитых возможно ПППИ, не связанное с проведенной прививкой, например, энцефалит герпетической этиологии, клещевой и т.п.

**Вакциноассоциированный серозный менингит** - крайне редкое (1:250000–1:500 000) ПППИ, характерное для паротитной вакцины, развивающееся у лиц с ИДС через 14–30 суток (описано до 46 дня).

**Вакциноассоциированный полиомиелит** встречается как у привитых на 1-е, 2-е и крайне редко - на 3-е введение ОПВ (с 5-7 до 36 дня после прививки), так и у ранее не привитых лиц, контактировавших с привитыми ОПВ (до 60 дней после контакта). Частота 1 на 700 000 на 1 введение и 1 на 3,5 млн доз на 3-е введение. В подавляющем большинстве случаев осложнение развивается после первой иммунизации. Вялые парезы и параличи отличаются стойкостью, остаточными явлениями и сопровождаются характерными электромиографическими данными с поражением передних рогов спинного мозга. Основная причина ВАПП – врожденный гуморальный иммунодефицит у первично привитых ОПВ или тесный контакт непривитых пациентов с привитыми ОПВ.

**Синдром Гийена-Барре (СГБ)** – достоверных доказательств связи с введением вакцины, кроме живой гриппозной против вируса H3N2 не имеет. На сегодня получены данные о связи СГБ с вирусными инфекциями, в частности с вирусом Зика. Это острый быстро прогрессирующий восходящий симметричный вялый паралич с потерей чувствительности, ослабленными или отсутствующими сухожильными рефлексам, как правило, без повышения температуры в начале заболевания, с данными электрофизиологического исследования, характерными для СГБ. Вариантом СГБ является синдром Миллера Фишера, представляющий собой сочетание арефлексии, мозжечковой атаксии, офтальмоплегии при слабовыраженных парезах. Дифференциальный диагноз СГБ проводят с ВАПП, полиомиелитом, острыми вялыми параличами другой этиологии, полирадикулоневритами. Подтверждению диагноза помогает клиническая картина (симметричность симптоматики, потеря чувствительности по типу "носков" и "перчаток"); лабораторные данные (белково-клеточная диссоциация в ликворе).

**Анафилактический шок и другие аллергические реакции (сыпи, отек Квинке)** после введения вакцин могут иметь связь, как с активными, так и со

вспомогательными компонентами препарата. Рассматриваются в нашей литературе, как аллергические осложнения на вакцинацию.

**Анафилактический шок** развивается через несколько минут после прививки. Характеризуется триадой симптомов: со стороны сердечно-сосудистой системы (снижение АД, бледность или цианоз, холодный пот), респираторной системы (затруднения дыхания, отек гортани, бронхиальная обструкция); ЦНС (резкая вялость, адинамия, потеря сознания, реже судороги). Шоковой реакции могут сопутствовать или предшествовать кожные аллергические реакции немедленного типа (гиперемия кожи, отек Квинке, крапивница, полиморфная сыпь).

**Анафилактоидная реакция** - проявления сходны с шоком, дополнительно появляются симптомы кожные (сыпи и отеки) и со стороны желудочно-кишечного тракта (болевого синдром). Сроки развития - от нескольких минут до нескольких часов после прививки.

**Аллергические сыпи (отек Квинке, крапивница)** в течение 3-5 дней после введения инактивированных вакцин, в течение 5-15 дней после введения живых вакцин. Чаще всего возникают у детей с аллергическими заболеваниями. Требуют дифференциального диагноза для выяснения причин, т.к. зачастую причиной служит контакт с аллергеном (пищевой, бытовой и т.п.), на который ранее имела место реакция.

**Тромбоцитопеническая пурпура** - редкая форма осложнений, развивающихся на 10–20-е сутки после прививок живыми моно- (против кори, краснухи) и комбинированными вакцинами (против кори, краснухи, паротита). Клинические проявления, характер течения, лечение, прогноз не отличаются от таковых при тромбоцитопенической пурпуре иной этиологии. Частота развития 1 на 300 000 доз.

**Артрит хронический** – крайне редкая форма осложнений, развивающаяся, в основном, у взрослых неиммунных женщин после прививок живой вакциной против краснухи в течение 1–3 недель после прививки. У привитых в детском возрасте чаще регистрируется развитие транзиторных артралгий.

**Инвагинация кишечника** – пролапс части кишки в просвет соседнего участка кишечника, ведущий к полной или частичной кишечной непроходимости – может возникать при иммунизации против ротавирусной инфекции, чаще после введения первой дозы вакцины в первые 7 дней. Частота инвагинаций у детей растет после 3-х мес. жизни, поэтому важно соблюдение инструкции при применении вакцины (1 доза вводится до 3-х мес. жизни).

**Осложнения БЦЖ-иммунизации** составляют основную часть выявляемых ПППИ, связанных с вакциной (поствакцинальных осложнений). На основании проведенных расчетов Федерального центра мониторинга осложнений вакцинации БЦЖ установлено, что в целом по Российской Федерации частота осложнений после введения Российского штамма вакцины БЦЖ/БЦЖ-М составила 11,2 на 100 тыс. вакцинированных. Местных осложнений (инфильтрат, холодный абсцесс, язва) зарегистрировано 8,6 на 100 тыс. вакцинированных, БЦЖ-лимфаденитов - 15,5 на 100 тыс. вакцинированных, БЦЖ -оститов - 3,5 на 100 тыс.

По данным Федерального центра мониторинга осложнений вакцинации БЦЖ, сроки развития местных осложнений от момента вакцинации составляют от 1,6 до 3,1 мес., БЦЖ-лимфаденитов – от 5 до 6,8 мес., БЦЖ-оститов – 18,5 мес. БЦЖ-лимфадениты выявляли преимущественно у детей первых 6 мес. жизни местные осложнения (инфильтрат, холодный абсцесс, язва) развивались у детей первых 10

мес. жизни (6,5-16,5), а БЦЖ-оститы чаще были у детей старше одного года жизни – 18,5 мес. (14-25).

*Классификация осложнений после введения БЦЖ/БЦЖ-М:*

- **категория 1.** Воспалительные поражения, развившиеся в месте введения вакцины или в соответствующих региональных лимфоузлах – инфильтраты, абсцессы, свищи, язвы и региональные лимфадениты.

- **категория 2.** Воспалительные поражения, развившиеся в результате гематогенного распространения бактерий вакцинного штамма вне зоны введения вакцины (2-А: локальные (многоочаговые) поражения – оститы и мягкотканые изолированные абсцессы, 2-Б: генерализованные (множественные) поражения с двумя и более локализациями, развившиеся у детей без синдрома врожденного иммунодефицита).

- **категория 3.** Диссеминированная БЦЖ-инфекция с полиорганным поражением при врожденном иммунодефиците.

- **категория 4.** Пост-БЦЖ-синдром – заболевания аллергического характера, возникшие после вакцинации в результате специфической сенсибилизации (узловая эритема, кольцевидная гранулема, сыпь, келоид, увеиты и др.).

*Язва* – дефект кожи и подкожной клетчатки в месте введения вакцины размером 10–30 мм, с подрытыми краями.

*Холодный абсцесс* – безболезненное образование с флюктуацией без изменения кожи, нередко с увеличением подмышечных лимфоузлов, редко – со свищем. Как правило, развивается при подкожном (полном, частичном) введении вакцины.

*Лимфаденит* – безболезненное увеличение лимфоузлов  $\geq 10$  мм. Консистенция узла вначале мягкая, позднее плотная, кожа над ним не изменена или розоватого цвета. При прорыве казеозных масс наружу образуется свищ. Осложнение развивается после иммунизации как БЦЖ, так и БЦЖ-М, в лимфоузлах, регионарных к месту введения препарата. В редких случаях происходит развитие лимфаденита отдаленных лимфоузлов. В зарубежных публикациях к осложнениям относят лимфаденит размером  $\geq 30$  мм.

*Келоидный рубец* – опухолевидное образование в месте введения вакцины, возвышающееся над уровнем кожи. Келоид имеет хрящевой плотности консистенцию с хорошо видимыми капиллярами и гладкой, глянцевой поверхностью от бледно-розового, розового до коричневатого цвета; иногда сопровождается зудом. Не подлежит оперативному удалению.

*Остеиты* проявляются изолированными очагами деструкции костной ткани, чаще расположенные в бедренной, плечевой костях, грудине, ребрах. Для доказательства связи остейта с БЦЖ необходимо выделить культуру микобактерий и типировать ее, либо провести ПЦР-диагностику.

Приказом Минздрава России № 109 от 21 марта 2003 г. (ред. от 05.06.2017) "О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации" определено, что в случае невозможности верифицировать возбудителя *M. bovis* BCG, диагноз данного ПППИ устанавливается на основании комплексного обследования (клинического, рентгенологического, лабораторного). Критерием поствакцинальной этиологии остейта является наличие единичного очага у ребенка в возрасте от 6 мес. до 2 лет. Описаны отдельные случаи у детей более старшего возраста (5 лет), не имеющих других туберкулезных поражений, тогда как заражение туберкулезом в этом возрасте ведет к развитию генерализованных и/или

легочных форм, а поражения костей при этом, если и возникают, то имеют множественный характер (*Spina ventosa*).

Заболевание развивается исключительно после первой прививки против туберкулеза как вакциной БЦЖ, так и вакциной БЦЖ-М.

*Генерализованная БЦЖ-инфекция* – редкое и наиболее тяжелое ПППИ на введение БЦЖ, возникающее у новорожденных с дефектами клеточного иммунитета.

Частота летальных исходов при диссеминированной БЦЖ-инфекции составляет 0,19–1,56 на 1 млн. вакцинированных лиц, и ее жертвами почти исключительно становятся непреднамеренно иммунизированные лица с тяжелыми нарушениями иммунного ответа.

### Глава III. ИНФОРМИРОВАНИЕ ОРГАНОВ УПРАВЛЕНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ, РЕГИСТРАЦИЯ, УЧЕТ И РАССЛЕДОВАНИЕ ПППИ.

3.1. При установлении факта развития любого ПППИ в процессе активного наблюдения за привитыми в поствакцинальном периоде или при обращении за медицинской помощью сведения о всех случаях ПППИ врачом (фельдшером) вносятся в медицинскую документацию: историю развития ребенка (ф.112/у), историю развития новорожденного (ф. 097/у), медицинскую карту ребенка (ф. 026/у), карту амбулаторного больного (ф.025-87), карту обратившегося за антирабической помощью (ф. 045/у), сертификат профилактических прививок (ф. 156/у-93), журнал учета профилактических прививок (ф.064у).

При развитии серьезных ПППИ, подлежащих расследованию (таблица 6), кроме вышеуказанных документов сведения вносятся в журнал учета инфекционных заболеваний (ф. 060у), при госпитализации больного – в карту вызова скорой помощи (ф. 110/у) и медицинскую карту стационарного больного (ф. 003-1/у).

Таблица 6. Перечень и сроки развития серьезных ПППИ (ПВО), подлежащих расследованию

| Заболевание   | Сроки развития после вакцинации   |   |
|---|---|---|
|   | АКДС, АДС и др. инактивированные вакцины, сыворотки, иммуноглобулины, аллергены | Коревая, паротитная и др. живые вакцины |
| Абсцесс в месте введения  | до 15 суток   |   |
| Анафилактический шок, анафилактоидная реакция, коллапс  | первые 12 часов   |   |
| Генерализованная сыпь, полиморфная экссудативная эритема, отек Квинке, синдром Лайелла, др. формы тяжелых аллергических реакций | до 3 суток  |   |
| Синдром сывороточной болезни  | до 15 суток   |   |

|   |               |  |
|---|---------------|--|
| Энцефалит, энцефалопатия, энцефаломиелит, миелит, неврит, полирадикулоневрит, синдром Гийена-Барре  | до 10 суток   | 5 - 30 суток   |
| Серозный менингит   | 10 - 30 суток |  |
| Афебрильные судороги  | до 7 суток    | до 15 суток  |
| Острый миокардит, острый нефрит, тромбоцитопеническая пурпура, агранулоцитоз, гипопластическая анемия, системные заболевания соединительной ткани, хронический артрит | до 30 суток   |  |
| Внезапная смерть, другие случаи летальных исходов, имеющие временную связь с прививками   | до 30 суток   |  |
| Вакциноассоциированный полиомиелит:<br>- у привитых;<br>- у контактировавших с привитыми  | -<br>-        | до 30 суток<br>до 60 суток                                 |
| Осложнения после прививок БЦЖ:<br>лимфаденит, в том числе регионарный, келоидный рубец, остейт (остит, остеомиелит) и др. генерализованные формы заболеваний          | -             | в течение 1,5 лет<br>в течение 2 лет*<br>в течение 5 лет** |
| Примечание: *- келоидный рубец; **- остейт  |               |  |

3.2. В случае развития серьезных ПППИ (ПВО), подлежащих расследованию (таблица 6), непредвиденных ПППИ, либо кластера случаев ПППИ врач (фельдшер) обязан:

- оказать больному медицинскую помощь, при необходимости обеспечить своевременную госпитализацию в стационар, где может быть оказана специализированная медицинская помощь;
- незамедлительно информировать руководителя медицинской организации о возникновении (подозрении) серьезных ПППИ (ПВО), непредвиденных ПППИ, либо кластера ПППИ.

3.3. Руководитель медицинской организации при возникновении (подозрении) серьезных ПППИ (ПВО), подлежащих расследованию, а также случаев ПППИ, потребовавших госпитализации, непредвиденных ПППИ, либо кластера ПППИ:

- в течение 2 часов с момента их выявления информирует (устно, по телефону) территориальный орган управления здравоохранением и территориальный орган (учреждение) Роспотребнадзора, уполномоченный осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор по месту их выявления; организует первичное

- расследование причин ПППИ (ПВО) с участием иммунологической комиссии медицинской организации;
- временно приостанавливает использование рекламационной серии ИЛП в медицинской организации;
  - в течение 12 часов с момента их выявления - обеспечивает представление в письменной форме (или по каналам электронной связи) экстренного извещения о регистрации случая серьезного ПППИ (ПВО), непредвиденных ПППИ, либо кластера ПППИ:
    - ✓ в территориальный орган (учреждение) Роспотребнадзора, уполномоченный осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор по месту их выявления (в соответствии с Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 04.02.2016 N 11 «О представлении внеочередных донесений о чрезвычайных ситуациях санитарно-эпидемиологического характера» (Зарегистрировано в Минюсте России 24.03.2016 N 41525);
    - ✓ в подсистему «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора (АИС Росздравнадзора).<sup>1</sup>
  - сообщает в территориальный орган (учреждение) Роспотребнадзора и Центральный аппарат Росздравнадзора, о сериях ИЛП, при применении которых возникли серьезные ПППИ (ПВО), подлежащие расследованию, а также случаи ПППИ, потребовавшие госпитализации, непредвиденные ПППИ, либо кластер ПППИ.

Отчет о случаях серьезных ПППИ (ПВО) составляют в соответствии с инструкцией по заполнению форм N 1, 2 Федерального государственного статистического наблюдения "Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях" (месячная, годовая) и представляют в территориальные органы (учреждения) Роспотребнадзора по месту их выявления в установленном порядке.

Руководитель медицинской организации несет ответственность за полноту, достоверность и своевременность учета заболеваний, подозрительных на ПППИ (ПВО), а также за оперативное сообщение о них.

Иммунологическая комиссия медицинской организации определяет дальнейшую тактику проведения прививок ребенку с ПППИ (ПВО). Выбор

---

<sup>1</sup> Порядок доступа в подсистему «Фармаконадзор» АИС Росздравнадзора приведен в информационных письмах Росздравнадзора от 08.04.2019 № 01И-945/19 (<http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/documents/58744>) и от 29.03.2019 №01И-841/19 (<http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2019/3/29/1553866864.28384-1-22708.pdf>) (раздел «Лекарственные средства», подраздел «Мониторинг эффективности и безопасности лекарственных средств», рубрика «Информационные письма»).

Регистрация в базе данных «Фармаконадзор» Автоматизированной информационной системы Росздравнадзора также осуществляется пользователями самостоятельно путем выбора раздела «Регистрация» сайта <http://external.roszdravnadzor.ru>.

дальнейшей тактики вакцинации осуществляют в зависимости от клинической формы зарегистрированного ПППИ (ПВО).

3.4. Руководитель медицинской организации при выявлении сильных местных и/или общих реакций, частота возникновения которых превышает лимиты, установленные инструкциями по медицинскому применению, информирует территориальный орган (учреждение) Роспотребнадзора, а также Центральный аппарат Росздравнадзора, о сериях ИЛП, вызвавших данные реакции.

3.5. Территориальный орган (учреждение) Роспотребнадзора, уполномоченный осуществлять федеральный государственный санитарно-эпидемиологический надзор по месту выявления ПППИ (ПВО), при получении экстренного извещения о возникновении (или подозрении) случая серьезного ПППИ (ПВО):

- регистрирует его в журнале учета инфекционных заболеваний (ф. 60/у) и незамедлительно передает информацию о случае в Управление Роспотребнадзора по субъекту Российской Федерации;
- участвует в составе комиссии медицинской организации в расследовании случая ПППИ (ПВО);
- направляет окончательное донесение о результатах расследования случая ПППИ (ПВО) в Управление Роспотребнадзора по субъекту Российской Федерации не позднее 15 дней с момента установления предварительного диагноза.

3.6. Управление Роспотребнадзора по субъекту Российской Федерации:

- незамедлительно информирует о случае ПППИ (ПВО) Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека и органы исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере охраны здоровья;
- в течение 12 часов с момента получения информации направляет в Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека внеочередное донесение в установленном порядке (в соответствии с постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 04.02.2016 № 11 (ред. от 20.04.2016) «О представлении внеочередных донесений о чрезвычайных ситуациях санитарно-эпидемиологического характера»);
- участвует в комиссионном расследовании серьезных ПППИ (ПВО);
- обеспечивает сбор и анализ информации о реакциях и поствакцинальных осложнениях после введения рекламационной серии ИЛП в других медицинских организациях на территории субъекта Российской Федерации;
- в случае выявления нарушений условий доставки, хранения и введения вакцин принимает меры в установленном порядке;
- не позднее, чем через 10 дней после завершения расследования представляет в Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и



благополучия человека окончательное донесение результатах расследования случая ПППИ (ПВО);

- представляет в Федеральную службу по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека отчет о случаях ПППИ (ПВО), составленный в соответствии с инструкцией по заполнению формы №№1,2 Федерального государственного статистического наблюдения "Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях" (месячная, годовая).

### 3.7. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения:

- направляет на экспертизу качества образцы серии ИЛП, вызвавшей ПППИ (ПВО), указанных в п. 3.3 и 3.4;
- направляет информацию в адрес производителя ИЛП для принятия решения о возможности дальнейшего обращения рекламационной серии ИЛП;
- осуществляет отбор образцов вакцин для контроля качества в порядке, определенном приказом Росздравнадзора от 07.08.2015 № 5539 «Об утверждении порядка осуществления выборочного контроля качества лекарственных средств для медицинского применения»;
- принимает решение о дальнейшем обращении серии ИЛП по результатам контроля качества.

3.8. Расследование каждого случая ПППИ (ПВО) (или подозрения), потребовавшего госпитализации, а также завершившегося летальным исходом должно быть проведено комиссионно с участием компетентных специалистов (педиатров, терапевтов, иммунологов, фтизиатров, эпидемиологов и др.), назначаемых руководителем органа исполнительной власти субъекта Российской Федерации в сфере охраны здоровья, специалистов органов, осуществляющих надзор в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзора) и в сфере здравоохранения и обращения лекарственных средств (Росздравнадзора).

Предпочтительно заранее создать и утвердить региональные иммунологические комиссии (далее – Комиссия), которые могут быть оперативно привлечены для проведения комиссионного расследования ПППИ (ПВО).

При расследовании и составлении акта используют форму акта расследования (приложение 1), а также руководствуются сроками развития различных форм поствакцинальной патологии (таблица 6).

При возникновении затруднений при установлении окончательного диагноза и возможной причинно-следственной связи с вакцинацией на уровне субъекта Российской Федерации рекомендовано обращаться за методической поддержкой к главным внештатным специалистам Минздрава России (инфекционисту, эпидемиологу, иммунологу-аллергологу, специалисту по профилактической медицине и другим необходимым экспертам) для формирования окончательного заключения.

3.9. Акт расследования каждого случая серьезного ПППИ (ПВО) после применения ИЛП, как потребовавшего, так и не потребовавшего госпитализации (в

последнем случае с копией истории болезни) Комиссией направляется в одно из экспертных учреждений в зависимости от Федерального округа Российской Федерации, в котором выявлено ПППИ:

- Акты расследования серьезных ПППИ, выявленные в Северо-Западном, Приволжском, Уральском, Сибирском, Крымском федеральных округах направляются в ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России» (197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9);
- Акты расследования серьезных ПППИ, выявленные в Центральном, Дальневосточном, Южном, Северо-Кавказском федеральных округах, ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России (119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д.2, стр.1).

Акты расследования осложнений после прививок вакцинами БЦЖ, БЦЖ-М высылаются в адрес Федерального центра осложнений после вакцинации БЦЖ и БЦЖ-М при Минздраве России (103030, Москва, ул. Достоевского, д. 4, тел. (495) 631-11-12).

Акты расследования, в которых выявлены нарушения порядков и стандартов оказания медицинской помощи, направляются в Центральный аппарат либо территориальный орган Росздравнадзора по субъекту Российской Федерации.

О ПППИ при применении БЦЖ/БЦЖ-М ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» (ул. Достоевского, 4, корп.2, Москва, 127994) в течение пяти рабочих дней после диагностики осложнения (этап IV) направляется «Карта регистрации больного с осложнениями после иммунизации туберкулезной вакциной», приведённая в Приложении к Инструкции по вакцинации и ревакцинации против туберкулеза, вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М, утвержденной приказом Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (Приложение 2).

Информация о расследовании с соблюдением законодательства Российской Федерации о медицинской тайне и персональных данных также направляется производителю ИЛП в целях обеспечения реализации держателями регистрационных удостоверений лекарственных препаратов законодательных требований по фармаконадзору, установленных Федеральным законом от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».

3.10. Экспертные учреждения (ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России», 197022, г. Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, д. 9 и ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России, 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, д.2, стр.1):

- при необходимости запрашивают дополнительные материалы с места рекламации (медицинские документы, акты расследования, в случае летального исхода - протокол вскрытия, гистологические препараты, блоки и формалиновый архив), оказывает методическую помощь при расследовании ПППИ (ПВО) на местах;

- накапливают и анализируют информацию о ПППИ (ПВО);
- ежегодно, не позднее 1 марта года, следующего за отчетным, представляет в Минздрав России, Росздравнадзор, и Роспотребнадзор результаты анализа расследования ПППИ (ПВО);
- направляют акты расследования в медицинскую организацию, выявившую данные ПППИ (ПВО) с заключением о наличии связи с проведенной прививкой;
- по запросам направляют заключение о ПППИ (ПВО) в государственные органы социальной защиты населения для решения вопроса о выплате единовременного пособия и ежемесячных денежных компенсаций пациентам с ПППИ (ПВО).

#### Глава IV. ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОЦЕНКИ ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННОЙ СВЯЗИ И РАССЛЕДОВАНИЯ ПОБОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ

##### **Оценка причинно-следственной связи ПППИ.**

Цель – определить наличие связи между событием и введенной вакциной.

Оценка проводится по окончании расследования случая серьезного ПППИ.

##### **Что требует оценки:**

- серьезные ПППИ
- групповые ПППИ
- другие ПППИ по решению комиссии по расследованию (подозрение на ошибку иммунизации, серьезные состояния, вызванные неясной причиной, которые развились в течение до 30 дней после вакцинации)
  - события, вызвавшие серьезную озабоченность у родителей или общественности.

##### **Критерии, свидетельствующие о причинно-следственной связи:**

- временное отношение: наступлению события предшествовало введение вакцины;
- имеется клиническое и лабораторное подтверждение того, что вакцина вызвала ПППИ, (например, выделение вакцинного штамма БЦЖ из очага остеомиелита);
- биологическая достоверность: не должно противоречить современной теории и знаниям о том, как работает вакцина;
- изучены и исключены альтернативные причины;
- сведения о том, что данная вакцина вызвала аналогичное событие в прошлом (повторяемость ПППИ).

##### **Клинические аспекты расследования ПППИ**

При проведении расследования следует иметь в виду, что патогномичных симптомов, которые позволили бы однозначно считать каждый конкретный случай серьезным ПППИ, связанным с вакцинацией, не существует. Такие клинические симптомы, как высокая температура, интоксикация, неврологическая симптоматика, различные виды аллергических реакций, в том числе немедленного типа, могут быть обусловлены не иммунизацией, а заболеванием, совпавшим во

времени с проведенной прививкой. Поэтому каждый случай серьезного заболевания, развившийся в поствакцинальном периоде, требует тщательной дифференциальной диагностики как с инфекционными, так и неинфекционными заболеваниями с использованием инструментальных и лабораторных методов исследования, исходя из клинической симптоматики заболевания.

Одним из критериев является время возникновения. После введения инактивированных вакцин симптомы развиваются не позднее 48 часов, при этом длительность лихорадки более 72 часов ли ее возникновение после этого времени свидетельствует о наличии (присоединении) интеркуррентной инфекции;

– реакции на живые вакцины (кроме аллергических реакций немедленного типа) не могут появиться ранее 4-5 дня и более чем через 14 дней, исключение составляют серьезные ПППИ в виде вакциноассоциированных заболеваний.

– менингеальные явления не характерны для осложнений после введения анатоксинов, инактивированных и живых вакцин (за исключением паротитной вакцины);

– энцефалопатия не характерна для реакций на введение паротитной и живой полиомиелитной вакцин и анатоксинов; она чрезвычайно редко возникает после введения АКДС-вакцины;

– диагноз поствакцинального энцефалита требует, прежде всего, исключения других инфекционных и неинфекционных заболеваний, которые могут протекать с общемозговой симптоматикой;

– неврит лицевого нерва (паралич Белла) не является осложнением ОПВ и других вакцин;

– аллергические реакции немедленного типа развиваются не позднее, чем через 24 часа после любого введения любой вакцины, а анафилактический шок – не позднее, чем через 4 часа;

– кишечные, почечные симптомы, сердечная и дыхательная недостаточность не характерны для осложнений иммунизации и являются признаками сопутствующих заболеваний;

– катаральный синдром может быть специфической реакцией на коревую вакцинацию, если возникает не ранее 5-го дня и не позднее 10-го дня после прививки; он не характерен для инактивированных вакцин;

– артралгии и артриты характерны только для иммунизации против краснухи;

– заболевание ВАПП развивается в срок от 4 до 30 суток после иммунизации у привитых и до 60 суток у контактных. Подавляющее большинство случаев заболевания связано с первой прививкой, при этом риск развития заболевания у лиц с иммунодефицитом в 3–6 тысяч раз превышает таковой у здоровых. Случаи ВАПП у лиц после ревакцинации и ранее получавших ИПВ, не зарегистрированы, кроме лиц с первичными иммунодефицитами. ВАПП обязательно сопровождается остаточными явлениями (вялые периферические парезы и/или параличи и мышечные атрофии);

– лимфадениты, вызванные вакциной БЦЖ, развиваются, как правило, в аксиллярной области слева. В процесс обычно вовлекаются подмышечные, значительно реже под - и надключичные лимфоузлы. Отличительным признаком осложнения является отсутствие болезненности лимфоузла при пальпации; цвет кожи над лимфоузлом обычно не изменен;

– критериями, позволяющими предположить БЦЖ-этиологию остеоита, являются возраст ребенка от 6 месяцев до 2 лет, локализация очага поражения на

границе эпифиза и диафиза, локальное повышение кожной температуры без гиперемии – «белая опухоль», наличие припухлости ближайшего сустава, ригидность и атрофия мышц конечности (при соответствующей локализации поражения). Заболевание как правило не развивается после реиммунизации (ревакцинации).

Разъяснения по порядку по порядку действий врача при диагностике осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М приведены в Федеральных клинических рекомендациях по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей.

При проведении расследования существенную помощь в постановке диагноза имеют сведения, полученные от заболевшего или его родителей. К ним относятся данные уточненного анамнеза заболевшего, состояние его здоровья перед прививкой, время появления и характер первых симптомов заболевания, динамика заболевания, доврачебное лечение, наличие и характер реакций на предшествовавшие прививки и т.п.

При развитии неврологических заболеваний (энцефалит, миелит, полирадикулоневрит, менингит и др.) с целью исключения интеркуррентных заболеваний необходимо обеспечить проведение серологических исследований парных сывороток. Первая сыворотка должна быть взята в возможно более ранние сроки от начала заболевания, а вторая – через 14–21 день.

В сыворотках надлежит определить титры антител к вирусам гриппа, парагриппа, герпеса, коксаки, ЕСНО-вирусам, аденовирусам. При этом титрование первой и второй сывороток следует осуществлять одновременно. Перечень проводимых серологических исследований по показаниям может быть расширен. Так, например, в районах, эндемичных по клещевому энцефалиту, при развитии неврологических заболеваний после иммунизации, проведенной в весенне-летний период, необходимо определение антител к вирусу клещевого энцефалита.

В случае осуществления люмбальной пункции необходимо провести вирусологическое исследование спинномозговой жидкости с целью выделения как вакцинных штаммов вирусов (при иммунизации живыми вакцинами), так и вирусов – возможных возбудителей интеркуррентного заболевания. Материал в вирусологическую лабораторию следует доставлять или в замороженном состоянии, или при температуре тающего льда. В клетках осадка ликвора, полученного центрифугированием, возможна индикация вирусных антигенов в реакции иммунофлюоресценции.

При серозном менингите, развившемся после вакцинации против эпидемического паротита или при подозрении на ВАП, особое внимание следует уделять индикации энтеровирусов.

При постановке клинического диагноза генерализованной БЦЖ-инфекции верификация бактериологическими методами предусматривает выделение культуры возбудителя с последующим доказательством его принадлежности к *Mycobacterium bovis* BCG. При невозможности проведения идентификации штаммов на местах, их следует направлять в установленном порядке в Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии или в ФГБУ Национальный исследовательский медицинский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний Минздрава России

Как у детей, так и у взрослых в поствакцинальном периоде могут развиваться патологические процессы, приводящие к летальным исходам. Как показывает практика, большая часть расследованных летальных исходов в поствакцинальном

периоде является результатом тяжелых заболеваний, совпавших по времени с прививками (инфекции, опухоли и т.п.). В единичных случаях летальные исходы были связаны с индивидуальной реакцией на препарат или его компоненты с развитием анафилактического шока или анафилактоидных реакций. В остальных случаях теоретически иммунизация могла утяжелять течение острых инфекций, развившихся в поствакцинальном периоде, а также являться провоцирующим фактором, приводящим к манифестации латентно протекающего заболевания и/или декомпенсации хронического процесса.

Редкость летальных исходов в поствакцинальном периоде не исключает необходимости их детального расследования для установления истинных причин смерти. При этом патологоанатом должен быть ориентирован на возможность развития в этот период сложной комбинированной патологии как связанной, так и не связанной с предшествующей прививкой.

*Изучение секционного материала. Проведение вскрытия*

Патологоанатомическое исследование материалов детей, умерших в поствакцинальном периоде, должно проводиться с обязательным участием детского патологоанатома. При развитии синдрома внезапной смерти, а также при подозрении на насильственную смерть к расследованию должен быть подключен судебно-медицинский эксперт.

Патологоанатомическому вскрытию с максимальным гистологическим, бактериологическим и вирусологическим исследованием секционного материала должны подлежать следующие группы:

*Умершие в раннем поствакцинальном периоде*

Умершие в течение 30 суток после проведенной иммунизации, если их смерть не носит насильственный характер или не вызвана заболеванием, не имеющим патогенетической связи с иммунизацией.

Умершие позднее 30 суток после проведенной иммунизации, в случае, если заболевание, приведшее к летальному исходу, началось в раннем поствакцинальном периоде.

Вскрытие должно проводиться строго в соответствии с Положением о порядке проведения патологоанатомических вскрытий [7].

В протоколе вскрытия необходимо указывать как массу, так и размеры внутренних органов.

*Гистологическое исследование*

Гистологическое исследование секционного материала должно производиться в соответствии с Инструкцией по унификации микроскопических методов исследования [8]. Набор материала для гистологического исследования должен быть как можно более полным и включать органы, которые не всегда берут для микроскопического исследования. К ним относятся: органы эндокринной системы, системы кроветворения (костный мозг), лимфатические узлы различной локализации, в том числе, регионарные к месту введения препарата, кожа и подкожная клетчатка с прилегающей мышцей в месте введения препарата, все отделы органов пищеварения (миндалины, желудок, тонкий и толстый кишечник с солитарными фолликулами и групповыми лимфатическими фолликулами (пейеровыми бляшками), слюнные и поджелудочную железы, главные отделы ЦНС (кора, подкорковые ганглии, ствол мозга), при необходимости – отделы спинного мозга, системы желудочков головного мозга. Изучение желудочковой системы головного мозга особенно важно при расследовании случаев, связанных с

иммунизацией против кори и паротита, для исключения возможности развития специфических для этих инфекций эпендиматитов и плекситов.

При оценке патологоанатомических изменений необходимо выделять ятрогенную патологию, обусловленную диагностическими манипуляциями, реанимацией и интенсивной терапией.

Материал необходимо брать с учетом возможного использования дополнительных методов окраски, в том числе, Суданом III, по Ван Гизону, Нисслию и др.

*Бактериологическое и вирусологическое исследование*

Изъятие материала для лабораторного исследования должно осуществляться в максимально короткие сроки после наступления смерти, поскольку для большинства возбудителей вероятность их посмертного выявления снижается с удлинением срока, прошедшего после смерти. Через 24 ч после смерти вероятность достоверного определения возбудителя резко снижается, а для значительной части возбудителей это становится невозможным.

Наиболее достоверные результаты анализа достигаются при изъятии материала сотрудником бактериологической лаборатории, в этой связи, забор материала врачом-патологоанатомом допускается лишь в порядке исключения, при отсутствии бактериолога.

Для взятия материала используют только стерильные инструменты, посуду, предметные стекла.

Изготавливают мазки и отпечатки органов. Необходимо делать мазки содержимого дыхательных путей (задней стенки глотки, гортани, трахеи, бронхов), отпечатки с их слизистой оболочки и с поверхности разрезов легких в местах возможной локализации патологического процесса. При наличии содержимого в полостях среднего уха из него также делают мазки. Мазки и отпечатки фиксируют нагреванием или высушивают на воздухе при комнатной температуре.

Изъятый материал помещают в стерильные банки или пробирки. Их закрывают пробкой, маркируют и тщательно упаковывают. В качестве фиксирующей жидкости может быть использован только 35% стерильный раствор глицерина (петли кишечника не фиксируют и хранят в холодильнике).

Для вирусологического исследования наиболее быстрым и информативным является иммунофлюоресцентное исследование (прямой и непрямой метод) с целью обнаружения вирусных антигенов в пораженных органах. Для проведения МФА сразу после вскрытия берут кусочки нефиксированных органов. Препараты для МФА представляют собой отпечатки или мазки органов на чистом хорошо обезжиренном предметном стекле.

В таблице 7 приведен перечень органов, подлежащих исследованию, и виды вирусных антигенов, которые могут быть выявлены с помощью отечественных флюоресцирующих конъюгатов.

Таблица 7. Органы, исследуемые на наличие вирусного антигена

| Инфекция   | Орган для исследования   |
|--|--|
| ОРВИ: грипп, парагрипп, аденовирусная, РС-вирусная | легкие, бронхи, пратрахеальные и перибронхиальные лимфатические узлы, мягкая мозговая оболочка |
| Коксаки В  | миокард (левый желудочек, сосочковая мышца), ткань головного мозга, диафрагма, тонкий          |

|                    |  |
|--------------------|--|
|                    | кишечник, печень   |
| Коксаки А          | миокард, ткань головного и спинного мозга, мягкая мозговая оболочка                                |
| Герпес I тип       | миокард, печень, ткань головного мозга   |
| Корь               | трахея, бронхи, легкие, ткань головного мозга, мягкая мозговая оболочка                            |
| Паротит            | трахея, бронхи, легкие, мягкие мозговые оболочки, ткань головного мозга, эпендима желудочков мозга |
| Клещевой энцефалит | головной и спинной мозг  |
| Полиомиелит        | головной и спинной мозг, кишечник  |
| Гепатит В          | печень   |
| Бешенство          | аммонов рог, стволовая часть головного мозга, тройничный ганглий, подчелюстная слюнная железа      |
| ЕСНО-вирусная      | миокард, печень, головной мозг   |
| Цитомегаловирусная | слюнные железы, поджелудочная железа, печень   |

Материал, взятый у детей первого года жизни (сыворотка крови, другие секреты и кусочки органов), для исключения врожденной инфекции (цитомегаловирусной, герпетической, хламидиозной, токсоплазменной, микоплазменной, краснушной) подлежит исследованию методами ПЦР, РНГА, РСК и др. [12].

### **Клинические аспекты диагностики и расследования осложнений БЦЖ/БЦЖ-М**

Диагностика и расследование осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М имеет определенные особенности. При выявлении осложнений вакцинации БЦЖ врачам педиатрам поликлиники и врачам фтизиатрам на этапе выявления, обследования и диагностики рекомендуется пользоваться приведенной ниже последовательностью действий, описанной в Федеральных клинических рекомендациях по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей (утверждены Российским обществом фтизиатров, Протокол № 1 заседания Президиума Правления РОФ от 23.01.2014).

**I этап.** Выполняется педиатром, который отмечает в медицинской документации ребенка реакцию на введение вакцины в возрасте 1, 3, 6, 12 мес. - до заживления местной прививочной реакции. При осмотре обращают внимание на место введения вакцины, состояние региональных (подмышечных, над и подключичных) лимфатических узлов. Изъязвление на месте введения вакцины более 10 мм или увеличение более 10 мм одного из указанных периферических лимфатических узлов, либо длительное (более 6 мес.) незаживление местной прививочной реакции являются показанием для направления ребенка на консультацию к фтизиатру. Также показано дополнительное обследование у фтизиатра детей в возрасте до 3 лет, привитых внутрикожно туберкулезной вакциной БЦЖ/БЦЖ-М, при наличии костного очага, расцененного как остеомиелит или опухоль, при хронических синовитах и артритах. Обследование включает проведение иммунодиагностики



(проба Манту с 2ТЕ ППД-Л, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным - Диаскинтест®), лучевые методы исследования (компьютерная, магнитно-резонансная томография).

**II этап.** Выполняется фтизиатром в условиях общей лечебной сети (ОЛС), который определяет объем диагностических методов для подтверждения диагноза осложнения на основании имеющихся клинических проявлений, в том числе: лабораторных исследований, общих анализов крови и мочи, иммунодиагностических: проба Манту с 2ТЕ ППД-Л и проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®), лучевых методов исследования - обзорная рентгенограмма, компьютерная томография грудной клетки по показаниям. Алгоритм дифференциальной диагностики БЦЖ-осложнений у детей в условиях поликлиники ОЛС приведен на схеме 1.

**III этап.** Фтизиатр в условиях противотуберкулезного диспансера или специализированного стационара проводит дополнительно компьютерную томографию грудной клетки в следующих случаях: при выявлении на обзорной рентгенограмме органов грудной клетки патологических изменений; при выявлении костносуставной патологии (компьютерная томография позволяет выявить очаги деструкции - чаще в эпиметафизарных отделах длинных трубчатых костей, наличие секвестров; уплотнение мягких тканей около суставов).

Для верификации диагноза поствакцинального БЦЖ-осложнения используют преимущественно бактериологические методы - выделение культуры возбудителя с доказательством его принадлежности к *M.bovis* BCG с помощью молекулярно-генетических методов идентификации возбудителя (ПЦР). Обязательным критерием верификации БЦЖ-оститов является обнаружение специфичных для туберкулеза гистологических изменений в тканях, полученных из очага в результате диагностических (биопсия) или лечебных (операция) манипуляций.

В случае невозможности верифицировать принадлежность возбудителя к *M.bovis* BCG, диагноз поствакцинального осложнения устанавливают на основании комплексного клинического, рентгенологического и лабораторного исследований пациента.

Алгоритм дифференциальной диагностики БЦЖ-осложнений у детей в условиях туберкулезного учреждения приведен на схеме 2.

После постановки диагноза фтизиатр определяет объем мероприятий для лечения ребенка и назначает противотуберкулезную терапию.

Лечение осложнений вакцинации БЦЖ категории 1 (воспалительные поражения, развившиеся в месте введения вакцины или в соответствующих региональных лимфатических узлах - инфильтраты, абсцессы, свищи, язвы и регионарные лимфадениты, включая парааортальные) и 4 (пост-БЦЖ-синдром - заболевания аллергического характера, возникшие вскоре после иммунизации БЦЖ в результате специфической сенсибилизации - узловатая эритема, кольцевидная гранулема, сыпь, келоид, увеиты) проводит фтизиатр противотуберкулезного диспансера с индивидуализацией в зависимости от вида осложнения и распространенности процесса. Госпитализация в

специализированный стационар показана в случае невозможности адекватного лечения в амбулаторных условиях. Лечение осложнений категории 2 (БЦЖ - оститы, мягкотканые абсцессы) проводится в соответствии с общими принципами лечения внелегочного туберкулеза в специализированных хирургических стационарах (клиниках) с продолжением противотуберкулезной терапии под наблюдением фтизиатра диспансера. Лечение осложнений категории 3 (диссеминированная БЦЖ- инфекция с полиорганным поражением при врожденном иммунодефиците) проводят в условиях иммунологических отделений стационаров ОЛС с курацией данных пациентов фтизиатром.

**IV этап.** Заключительным этапом врачебных действий, осуществляемым врачом противотуберкулезного диспансера после установления диагноза осложнения вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, является информирование о выявленном осложнении медицинских учреждений, занимающихся данными проблемами.

Незамедлительно ставят в известность руководителя медицинского учреждения.

Информирование органов управления здравоохранением о ПППИ при применении БЦЖ/БЦЖ-М осуществляется в порядке, описанном в главе III настоящих методических рекомендаций.

Кроме того, в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» (ул. Достоевского, 4, корп.2, Москва, 127994) в течение пяти рабочих дней после диагностики осложнения (этап IV) направляется «Карта регистрации больного с осложнениями после иммунизации туберкулезной вакциной», приведённая в приложении к Инструкции по вакцинации и ревакцинации против туберкулеза вакцинами БЦЖ и БЦЖ-М, утверждённой приказом Минздрава России от 21.03.2003 № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации» (приложение 2).

Выявление осложнений иммунизации категорий 2 и 3 является противопоказанием к проведению вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М у других детей, родившихся в данной семье.

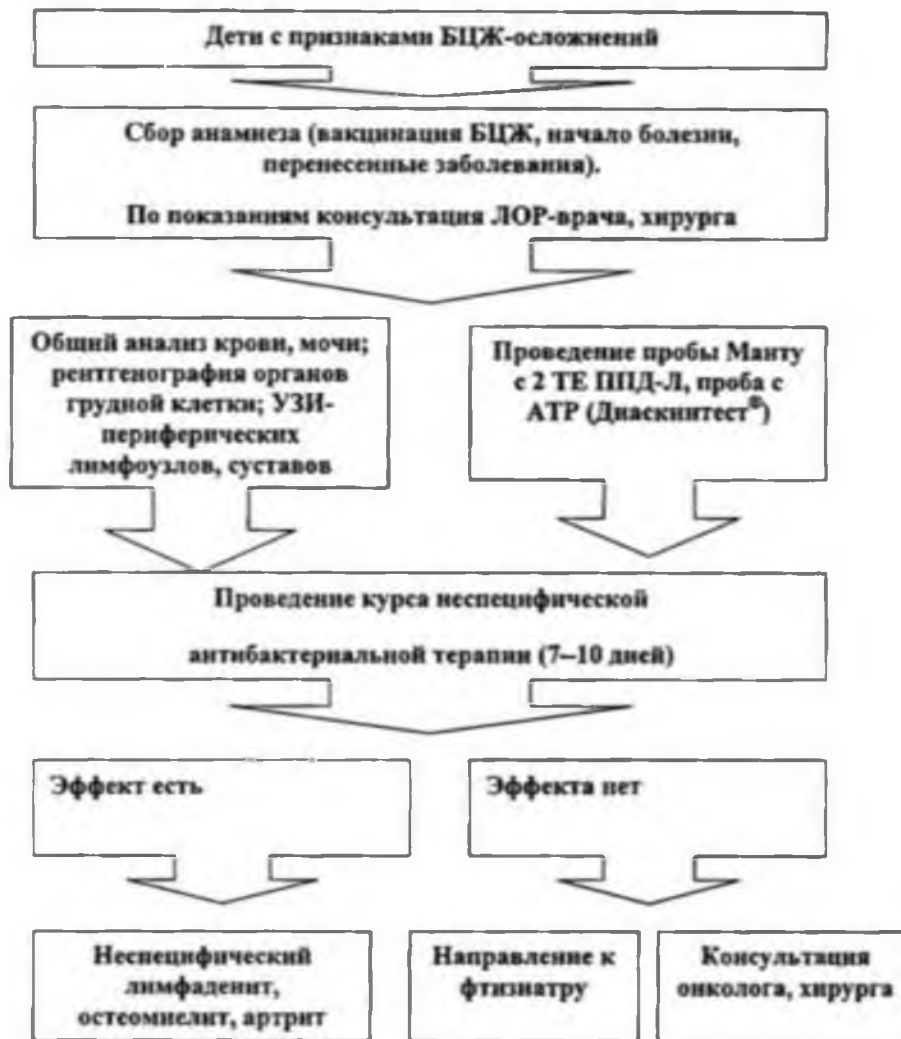


Схема 1. Алгоритм дифференциальной диагностики БЦЖ - осложнений у детей в условиях поликлиники



Схема 2. Алгоритм дифференциальной диагностики БЦЖ-осложнений у детей в условиях туберкулезного учреждения

## Глава V. ПРОФИЛАКТИКА ПОБОЧНЫХ ПРОЯВЛЕНИЙ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ. ИММУНИЗАЦИЯ ОСОБЫХ ГРУПП НАСЕЛЕНИЯ

### Общие правила иммунизации

Перед проведением профилактических прививок врач (фельдшер) проводит осмотр, термометрию, собирает анамнез, делает письменное заключение о допуске к вакцинации с учетом показаний и противопоказаний к каждой вакцине. Пациент, родители (опекуны) несовершеннолетнего или недееспособного пациента заполняют и подписывают информированное письменное согласие на вакцинацию.

Вакцинация проводится в лицензированном прививочном кабинете медицинской организации или в приспособленном помещении при проведении вакцинации выездной бригадой с соблюдением правил асептики и антисептики. Места проведения иммунизации должны быть обеспечены средствами противошоковой терапии.

После вакцинации пациент должен находиться под медицинским наблюдением в течение как минимум 30 мин после иммунизации.

### Вакцинопрофилактика туберкулеза у детей

- Вакцина БЦЖ-М применяется только для вакцинации всех новорожденных и грудных младенцев на всей территории Российской Федерации

- Вакцина БЦЖ применяется для проведения ревакцинации детям в возрасте 7 лет с отрицательной реакцией на туберкулин

- Дети, которым не была проведена вакцинация в первые дни жизни, вакцинируются в течение первых двух месяцев в детской поликлинике или другой медицинской организации без предварительной постановки пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л

- Детям старше 2-х месячного возраста перед вакцинацией необходима предварительная постановка пробы Манту с 2 ТЕ ППД-Л. Вакцинируются дети с отрицательной реакцией на туберкулин. Реакция считается отрицательной при полном отсутствии инфильтрата (гиперемии) или наличия уколочной реакции. Интервал между пробой Манту с 2 ТЕ ППД-Л и вакцинацией должен быть не менее 3 дней и не более двух недель.

### Противопоказания к вакцинации

#### Временные

Лицам, перенесшим любые острые заболевания, плановую иммунизацию проводят через 2–4 недели после выздоровления.

Плановую иммунизацию пациенту с хроническим заболеванием проводят при наступлении ремиссии – полной или максимально достижимой, на фоне поддерживающего лечения. Решение об иммунизации принимает лечащий врач на основании оценки состояния пациента.

При эпидемиологической необходимости после нетяжелых ОРВИ и острых кишечных инфекциях, прививки проводят сразу после нормализации температуры.

**Постоянные ПППИ на предыдущую дозу вакцины** (коллаптоидная реакция, «пронзительный крик», фебрильные судороги, аллергические реакции).

Сильная реакция (лихорадка  $\geq 40^{\circ}\text{C}$ , отек, гиперемия и отек в месте инъекции  $\geq 8$  см, на предшествующую дозу вакцины).

Гуморальные, клеточные, комбинированные первичные иммунодефициты, индуцированные иммунодефицитные состояния для введения живых вакцин.

Вакцинация пациентов, перенесших серьезное ПППИ (ПВО), связанное с вакциной.

Если ПППИ развились после применения АКДС вакцины, последующую иммунизацию можно провести ацеллюлярной коклюшной вакциной либо вакциной, не содержащей коклюшные антигены (АДС/АДС-М).

При развитии серьезных ПППИ (ПВО) на бесклеточную коклюшную вакцину (АаКДС), дальнейшие прививки осуществляют АДС/АДС-М анатоксином.

В случае серьезной ПППИ (анафилаксии), связанного с АДС/АДС-М, вакциной, дальнейшая вакцинация проводится по жизненным показаниям отдельно АД-М и АС анатоксинами.

При развитии серьезных ПППИ на живые вакцины (анафилаксия, вакциноассоциированные заболевания, тромбоцитопения после введения коревой и краснушной вакцин), повторно живые вакцины, вызвавшие подобные осложнения не вводят. Развитие вакциноассоциированного заболевания является противопоказанием для применения и других живых вакцин, так как свидетельствует о наличии иммунодефицитного состояния у пациента. Экстренную профилактику инфекций, для которых существуют только живые вакцины, осуществляют в дальнейшем введением иммуноглобулинов. Дети, перенесшие ВАПП, прививаются в дальнейшем инактивированной полиовакциной.

Детям с анафилактической реакцией на одну вакцину, возможно проведение вакцинации другими вакцинами, не содержащими подобных компонентов, прививка проводится с предварительным введением преднизолона из расчета 1 мг на кг веса за 30 минут до вакцинации.

### **Вакцинация отдельных групп детей**

#### **Недоношенные дети**

Недоношенные дети с возраста 1 мес. адекватно отвечают на иммунизацию. Их прививают по паспортному возрасту всеми вакцинами в обычных дозах после стабилизации состояния при адекватной прибавке веса в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок Российской Федерации.

Глубоко недоношенных детей (родившихся при сроке гестации <28 недель) начинают прививать в стационаре 2-го этапа выхаживания ввиду возможности появления кардио-респираторных симптомов в поствакцинальном периоде.

Если у матери отсутствует HBsAg, детей с весом  $\geq 2000$  г следует прививать вакциной для профилактики вирусного гепатита В (ВГВ) при рождении, детей с весом 1500–2000 г при отсутствии видимой патологии можно привить сразу после рождения или отложить прививку до возраста 1 мес. У детей с весом <2000 г, родившихся в асфиксии или с признаками внутриутробной инфекции, прививки проводят после стабилизации состояния при достижении веса 2000 г.

Если у матери выявлен HBsAg, то недоношенных детей с любым весом прививают в первые 24 часа после рождения с одновременным введением специфического иммуноглобулина и далее вакцинируют по схеме, предназначенной для групп риска (0-1-2-12 мес) в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

БЦЖ-М не вводят детям с весом менее 2000 г, детям с распространенными изменениями на коже, а также большим острым инфекцией. Они должны получить прививку в отделении 2-го этапа выхаживания.

Иммунизация другими вакцинами проводится недоношенным детям в декретированные сроки в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок и инструкцией по применению вакцины.

Дети с внутриутробной инфекцией – прививаются по общему графику.

Часто болеющие дети прививаются в соответствии с национальным календарем профилактических прививок и дополнительно против пневмотропных инфекций (пневмококк, гемофильная инфекция, грипп, менингококк).

### **Оперативные вмешательства**

Все необходимые прививки могут быть сделаны за 2-4 недели до плановой операции или через месяц после нее.

### **Неврологические заболевания.**

Общие принципы иммунизации детей с поражением нервной системы

1. Сочетанное, одномоментное введение всех необходимых вакцин.
2. Дифференцированное использование медикаментозных средств для профилактики обострения фоновой патологии (сосудистых, мочегонных, противосудорожных и пр.).
3. Детям с прогрессирующей патологией, афебрильными судорогами вместо цельноклеточной коклюшной вакцины необходимо использовать бесклеточную, при невозможности – прививать анатоксинами.
4. Дети с поражением ЦНС быстрее утрачивают антитела при нарушении графика прививок – им следует максимально соблюдать режим вакцинаций и ревакцинаций.
5. Патогенетически не обосновано использование при иммунизации антигистаминных препаратов.
6. Прививки проводят через 1 месяц после стабилизации процесса при прогрессирующих заболеваниях (что оценивается по клиническим параметрам), выздоровления от острой нейроинфекции, приступа судорог или пароксизмальных нарушений.

*Прогрессирующая неврологическая патология* – декомпенсированная гидроцефалия, нервно-мышечные дистрофии, дегенеративные заболевания и поражения ЦНС, афебрильные судорожные приступы являются противопоказанием к применению цельноклеточной коклюшной вакцины. Для профилактики коклюша возможно применение бесклеточной коклюшной вакцины. Остальные вакцины этим детям не противопоказаны. Вакцинация детей с *гидроцефалией* может быть проведена через 1 месяц после компенсации процесса, детей с *афебрильными судорогами* на фоне противосудорожной терапии через 1 мес. после приступа.

*Фебрильные судороги* в анамнезе. Прививки против коклюша могут осуществляться как цельноклеточной, так и бесклеточной вакцинами. При повышении температуры выше 37,6 в поствакцинальном периоде назначают жаропонижающие средства в возрастной дозировке. Возможно профилактическое назначение НПВС со дня вакцинации на 2-3 дня при введении инактивированных вакцин и с 4 по 15 дни при введении живых вакцин.

*Стабильная неврологическая патология* (ДЦП, перинатальное поражение ЦНС и т.д.), хромосомные и генетические заболевания (болезнь Дауна и т.п.) не

является противопоказанием для иммунизации. Прививки проводят в календарные сроки на фоне проводимой базисной терапии.

Детей, перенесших острые нейроинфекции (серозный или *гнойный менингит*, энцефалит, нейропатии и пр.) прививают не ранее, чем через 1 месяц после выздоровления или устойчивого улучшения, о чем судят по заключению невролога. Необходимость поддерживающей терапии определяет невролог.

Дети с *умственной отсталостью, психическими заболеваниями* вакцинируются в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

#### **Аллергические состояния.**

Противопоказанием для использования вакцин являются анафилактические реакции на компоненты в анамнезе ребенка (см. табл. 8).

Таблица 8. Противопоказания к иммунизации при наличии у пациента анафилактических реакций к определенным компонентам вакцины

| <b>Тяжелые системные аллергические реакции на:</b> | <b>Противопоказано введение вакцины:</b>   |
|--|--|
| Пекарские дрожжи                                   | Против гепатита В, ВПЧ 4-х валентной   |
| Белок куриного яйца, аминокликозиды                | Против гриппа, клещевого энцефалита, желтой лихорадки, комбинированные вакцины против кори, паротита, краснухи |
| Белок перепелиного яйца, аминокликозиды            | ЖПВ, ЖКВ, ЖПКВ   |
| Стрептомицин, полимиксин В, неомицин               | Инактивированная вакцина против полиомиелита   |
| Канамицин, неомицин                                | Живая пероральная вакцина против полиомиелита  |
| Неомицин, полимиксин                               | Комбинированные вакцины против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гепатита В                          |
| Латекс   | Вакцины в форме шприц-дозы   |

#### **Общие принципы вакцинации детей с аллергией**

1. Сочетанное введение всех вакцин.
2. Плановая вакцинация проводится при стихании обострения и/или наступлении ремиссии (в том числе медикаментозной).
3. Медикаментозная терапия:
  - при легких формах заболевания не назначается;
  - при среднетяжелых и тяжелых формах: если ребенок получает лечение планоно, то сохраняется базисная, противорецидивная терапия, дозы и схемы введения препаратов не меняют; если планоноя терапия не проводится, назначают противорецидивный курс;
  - при сохраняющихся остаточных проявлениях атопического дерматита возможно назначение антигистаминных средств 2-3 поколения в день вакцинации и на период разгара вакцинального процесса (3 дня после введения неживых вакцин, по 14 день при введении живых вакцин);



– при бронхиальной астме: базисная ингаляционная терапия (при гормональной ингаляционной терапии все вакцины можно вводить вне зависимости от дозы гормонов, так как ингаляционная терапия, так же как наружная при кожных проявлениях атопии, не является иммуносупрессивной). Важным моментом является стабильность дозы не менее 2 мес. как свидетельство стабильности процесса. Плановую вакцинацию не целесообразно проводить в момент изменения схемы и дозы препаратов. Противоаллергические средства не назначают, исключением являются препараты 3 поколения;

– детей с острыми аллергическими заболеваниями и реакциями (крапивница, отек Квинке, шок и др.) прививают с применением противоаллергических препаратов со дня прививки и на 4-14 дней после нее (в зависимости от вакцины – инактивированная или живая). Дополнительно за 30 минут до вакцинации можно ввести парентерально (особенно у пациентов с анафилактическим шоком в анамнезе) преднизолон 1 мг/кг веса.

4. Гипоаллергенный быт и диета (не вводить новые прикормы за 2-3 дня до и после прививки).

5. Интервал между вакцинацией и СИТ терапией – 2 недели. Кожные пробы с инфекционными и неинфекционными аллергенами могут быть проведены за 1 - 1,5 недели до или через 1 месяц после иммунизации.

6. Детей с сезонной аллергией не прививают в момент цветения значимых растений.

7. При неблагоприятной эпидемической ситуации прививки проводят при отсутствии ремиссии, в том числе при бронхиальной астме - сразу после приступа, на фоне активной терапии; вакцинация имеет преимущества перед введением иммуноглобулина (белкового препарата), так как его введение может вызвать серьезные осложнения основного заболевания.

8. Детям с аллергическими заболеваниями, прежде всего с бронхиальной астмой, в любом возрасте проводят прививки против пневмококка.

#### *Кардиопатии*

Детей с врожденными пороками сердца и аритмией прививают по достижении минимума гемодинамических нарушений, на фоне приема кардиологических препаратов в соответствии с национальным календарем прививок, обязательно в любом возрасте профилактика пневмококковой инфекции, если не проводилась ранее.

#### *Болезни соединительной ткани*

1. Детям ранее привитым (до установления диагноза) для решения вопроса о вакцинации целесообразно определение титров антител и, при наличии защитных титров, прививки могут быть отложены. Контроль титров антител проводят 1 раз в год.

2. Если вакцинация необходима, все неживые вакцины могут применяться вне зависимости от проводимой терапии, особенно рекомендуется вакцинация против гриппа (ежегодно), против пневмококковой, гемофильной, менингококковой инфекций и гепатита В.

3. Всем пациентам до старта терапии экулизумабом показана вакцинация против менингококковой инфекции на фоне стабильного состояния. Прививают против серогрупп А, С, W135, Y, а при доступности и против менингококка группы В одновременно. За 2 недели до начала терапии проводят 2-кратное введение конъюгированной менингококковой 4-х валентной вакцины детям с 9 мес. и

взрослым, с последующими ревакцинациями каждые 5 лет. Пациентам, привитым более 2 лет назад одной дозой полисахаридной двух- или четырехвалентной менингококковой вакцины или более 5 лет назад одной дозой конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины, назначается 1 доза конъюгированной четырехвалентной менингококковой вакцины с последующими ревакцинациями 1 раз в пять лет. Если препарат назначен до проведения прививок, применяют профилактический курс антибиотиков с момента начала терапии и еще 2 недели после прививки.

4. Живые вакцины противопоказаны при применении иммуносупрессивных доз и назначении моноклональных антител. Назначение живых вакцин возможно за 4 недели и через 3 месяца после применения биологических (моноклональных) препаратов и снижения доз иммуносупрессивных препаратов. По особым показаниям введение живых вакцин возможно даже при продолжающейся терапии.

5. Лекарственные средства, вызывающие иммуносупрессию при применении в следующих дозах: глюкокортикоидов (по преднизолону) - 2 мг/кг/сутки,  $\geq 20$  мг в день более 2-х недель, метотрексат  $\geq 15$  мг/м<sup>2</sup>/неделю; циклоспорин  $\geq 2,5$  мг/кг/день, азатиоприн 1-3 мг/кг/день, циклофосфамид 0,5-2 мг/кг/день, лефлуномид 0,25-0,5 мг/кг/день, 6-меркаптопурин 1,5 мг/кг/день. Назначение биологических агентов: инфликсимаб (анти TNF- $\alpha$ ), ритуксимаб (анти В-клеточный), адацепт (анти Т-клеточный), тоцилизумаб (анти ИЛ-6), экулизумаб (подавляет активность комплемента).

*Хронический гепатит.* Больных хроническим гепатитом, в том числе, с начинающимся циррозом, прививают в стадии ремиссии или при активности aminotрансфераз не более, чем в 4 раза выше нормы. Вводят все необходимые по календарю и возрасту вакцины. Иммунизация этих больных иммунологически эффективна. С учетом повышенного риска инвазивных бактериальных инфекций данным пациентам показана вакцинация против менингококковой и пневмококковой инфекции с применением конъюгированных вакцин. В случае вирусной этиологии гепатита, пациента следует прививать против других вирусов, вызывающих поражение печени (вирусного гепатита А или В).

*Болезни почек.* Перенесенную инфекцию мочевых путей (ИМП) у ребенка без отягощающих факторов следует рассматривать как острое заболевание и прививать по окончании ИМП. Детей с рецидивирующими ИМП и пиелонефритом прививают в периоде ремиссии через 1 мес. при 3 нормальных анализах мочи, на фоне необходимой поддерживающей антибактериальной терапии.

Дети с хроническим гломерулонефритом вакцинируются по тем же принципам, что и группа пациентов с аутоиммунными процессами.

*Муковисцидоз, хронические воспалительные болезни легких, бронхолегочная дисплазия.* Иммунизацию проводят в полном объеме, в свободном от обострений периоде, в том числе на фоне длительной антибактериальной и иной (кроме высоких доз иммуносупрессивной) терапии, в любом возрасте прививают против гемофильной тип *b* и пневмококковой инфекции.

Проведение ингаляционной кортикостероидной терапии и введение анти-РС-вирусных антител для профилактики РС-вирусной инфекции не является противопоказанием к иммунизации.

*Эндокринная патология.*

Иммунизацию больных сахарным диабетом проводят при:

- удовлетворительном состоянии, показателе сахара крови натощак не выше 10 ммоль/л;
- минимальной ежедневной гликозурии (не выше 10 – 20 г сутки);
- нормальном диурезе и отсутствии кетоновых тел в моче;
- условии контроля за сахарным обменом в поствакцинальном периоде.

*Адреногенитальный синдром.* Заместительная терапия преднизолоном, а при сольтеряющей форме и дезоксикортикостерона ацетатом, которую эти больные получают всю жизнь, не индуцирует иммуносупрессию и не препятствует прививкам любыми вакцинами. При необходимости дозу стероидов повышают на 1/3 в поствакцинальном периоде.

Лиц с *гипотиреозом, нарушениями полового развития и другими болезнями желез внутренней секреции* при отсутствии признаков иммунодефицита прививают всеми вакцинами на фоне адекватной компенсации эндокринных функций.

*Болезни свертывающей системы*

*Гемофилия* не сопровождается дефектами иммунной системы. Опасность иммунизации при этом заболевании связана с возможностью кровотечения при инъекциях. Для уменьшения риска кровотечения вакцины рекомендуют вводить подкожно. Внутримышечное введение инактивированных вакцин больному гемофилией безопасно, если оно проводится вскоре после введения препаратов фактора свертываемости. Однако живые вакцины вводят не ранее чем через 6 недель после очередного введения препаратов фактора свертываемости, поскольку живой вирус может быть инактивирован антителами, содержащимися в некоторых из них.

При иммунизации больных, получающих *терапию антикоагулянтами*, применимы рекомендации, приведенные для больных гемофилией.

*Иммунная тромбоцитопеническая пурпура (ИТП)*

Дети, в анамнезе которых есть указание на ИТП, могут быть привиты всеми инактивированными вакцинами (АКДС, АДС, АДС-М, ВГВ, ПКВ, ППВ, Нib, ВГА, МКВ и другими неживыми вакцинами) после нормализации числа тромбоцитов (не менее 100 000 тромбоцитов). Иммунизацию живыми вакцинами против кори и краснухи следует проводить с осторожностью, учитывая возможность развития рецидива. Возможно назначение противовирусных, противовоспалительных и мембраностабилизирующих средств до и после прививки живой вакциной.

*Иммунизация лиц с иммунодефицитными состояниями (ИДС)*

Общие положения

1. Все дети с иммунодефицитными состояниями должны быть взяты на учет врачом кабинета иммунопрофилактики поликлиники для контроля их иммунизации, индивидуального планирования тактики иммунизации и проведения прививок. Прививки могут проводиться в поликлинике по месту жительства, прививочных кабинетах (центрах), а также в специализированном стационаре, где проводится обследование и наблюдение за такими детьми. В поствакцинальном периоде необходим тщательный патронаж этих детей.

2. После завершения курса прививок (вакцинация и ревакцинация) необходимо осуществлять контроль титров антител и, при отсутствии защитного уровня, вводить дополнительную дозу вакцины.

3. Помимо плановой иммунизации необходимо проведение прививок против инфекций, включенных в календарь прививок по эпидемическим показаниям: менингококковая, пневмококковая инфекция, гепатит А, клещевой энцефалит.

4. Все необходимые вакцины могут применяться в виде комбинированных и монопрепаратов одновременно с учетом противопоказаний к каждому из них. Инъекции должны проводиться в разные участки тела.

5. При иммунизации детей учитывают все сопутствующие заболевания.

#### Тактика иммунизации детей с первичными дефектами иммунитета

1. Все неживые вакцины могут быть применены.

2. Живые вакцины применяют дифференцировано, в зависимости от вида иммунодефицита.

3. Проведение вакцинации возможно на фоне базисной терапии по основному заболеванию (антибактериальной, стероидной) в терапевтических дозах (гормоны в дозе менее 2 мг/кг веса по преднизолону ежедневно).

4. При вакцинации на фоне заместительной терапии препаратами сыворотки крови дети могут иметь специфические антитела донорского происхождения, что необходимо учитывать при решении вопроса об иммунизации вакцинами против кори, краснухи эпидемического паротита, ветряной оспы, соблюдая интервал между введением препаратов крови и указанными вакцинами не менее 3-х месяцев.

5. При решении вопроса о вакцинации детей с первичными иммунодефицитами не требуется дополнительных исследований иммунного статуса, так как диагноз уже верифицирован.

6. Частные вопросы иммунизации детей с первичными иммунодефицитами:

- Профилактика коклюша, дифтерии, столбняка проводится в соответствии с национальным календарем прививок.

- Профилактика пневмококковой инфекции. Дети первого года жизни прививаются по календарю прививок конъюгированной вакциной ПКВ13 по схеме 3+1 в 3-4,5-6 и 18 мес., далее после 2-х лет - однократно полисахаридной ППВ23, и затем повторяют введение ППВ23 каждые 5 лет. Если ребенок старше 1 года получил всего три дозы ПКВ 13, то ему вводится после года еще 1 и далее после 2-х лет – ППВ 23. Если до года ребенок получил 2 дозы вакцины ПКВ13, то после года необходимо провести 2 вакцинации с интервалом 2 мес. и после 2-х лет – ППВ 23 с ревакцинациями раз в 5 лет. Если до года ребенок получил 1 дозу ПКВ13 или не был вакцинирован, то применяют 3 дозы ПКВ13 с интервалом 1,5-3 мес. и далее переходят на схему ППВ 23. Минимальный интервал между ПКВ и ППВ – 8 недель, стандартный – 1 год.

- Профилактика гемофильной инфекции тип *b* проводится по национальному календарю прививок в 3-4,5-6, с ревакцинацией в 18 мес. Дети, не привитые по календарю, вакцинируются двукратно или однократно до 59 мес. в соответствии с инструкцией.

- Профилактика менингококковой инфекции. Вакцинируют детей с 9 мес. и взрослых до 55 лет двукратно с интервалом 8 недель, иммунокомпromетированным лицам ревакцинации могут быть рекомендованы раз в 5 лет однократно.

- Вакцинация против вируса папилломы человека проводится с 9 до 55 лет трехкратно, схема зависит от препарата (0-2-6 или 0-1-6мес).
- Вакцинация против полиомиелита проводится по национальному календарю (сроки вакцинации и ревакцинации) только инактивированной вакциной в виде моно- или комбинированного препарата.
- Живые вакцины против кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы могут использоваться детям с дефицитом иммуноглобулина А и дефицитом образования антител к полисахаридам, при парциальном синдроме Ди-Джорджи - если имеется  $\geq 500$  CD3 Т клеток в  $\text{mm}^3$ ,  $\geq 200$  CD8 Т клеток в  $\text{mm}^3$ , и нормальный ответ на митогены в РБТЛ, при дефиците комплемента, фагоцитоза (не применяют БЦЖ), врожденной или циклической нейтропении (при числе нейтрофилов  $\geq 500$  кл в мл).
- Живые вирусные и бактериальные вакцины не применяют при дефекте адгезии лимфоцитов, вариантах синдрома Chediak–Higashi (Чедиака-Хигаси), дефекте продукции цитокинов – гамма-интерферон, альфа-интерферон, ИЛ-12 при гуморальном первичном иммунодефицитном состоянии, при котором применяют терапию иммуноглобулином, комбинированном иммунодефиците и семейной предрасположенности к гемофагоцитарному лимфогистиоцитозу. При эпидемической ситуации для профилактики инфекций (корь, паротит, краснуха, ветряная оспа) применяют иммуноглобулин человеческий нормальный или специфический.

### **Тактика вакцинации пациентов с вторичными иммунодефицитами**

#### **1. *Вакцинация при трансплантации стволовых клеток***

- До трансплантации доноры должны быть привиты по возрасту, но за 4 недели до пересадки не должны применяться живые вирусные вакцины. Реципиенты должны быть привиты по возрасту всеми вакцинами (кроме живых, если у них иммунодефицитное состояние, при котором это противопоказано). Живые вакцины вводят более, чем за 4 недели до пересадки, неживые – за 2 недели. Если реципиенты не привиты против ветряной оспы, за месяц до пересадки рекомендуется провести 2-кратную вакцинацию.
- После трансплантации вакцинация проводится вне зависимости от ранее проводившихся прививок. Вакцинация против гриппа проводится через 6 мес. после трансплантации или, в случае вспышки гриппа, через 4 мес. 1ой дозой убитой гриппозной вакцины (детям от 6 мес. до 8 лет - две прививки с интервалом 1 мес.). Вакцинация против пневмококка: 3 дозы ПКВ 13 через 4–6 мес. после трансплантации и через 12 мес. – ППВ23 -1 доза пациентам без хронической РТПХ, при наличии РТПХ – четвертая доза ПКВ 13 (через 12 мес.). Вакцинация против Hib: 3 дозы через 6-12 мес. после трансплантации. Вакцинация против менингококковой инфекции: 2 дозы конъюгированной менингококковой вакцины. Вакцинация против коклюша, дифтерии, столбняка: 3 дозы ацеллюлярной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины (АКДС) детям до 7 лет, старше  $\geq 7$  лет – 3 дозы ацеллюлярной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакцины с уменьшенным содержанием антигенов или 2 дозы АДС (АДС-М). Вакцинация против гепатита В: через 6-12 мес. после трансплантации вводят 3 дозы вакцины против гепатита В, далее определяют уровень антител, и, если они менее 10 МЕ/мл, вводят еще 3 дозы или проводят определение титров после каждого введения. При

сохранении низких титров дополнительно вводят однократно удвоенную дозу (40 мкг для взрослых), возможно подкожно. Вакцинация против полиомиелита: 3 дозы инактивированной вакцины через 6-12 мес. после трансплантации. Вакцинация против ВПЧ: через 6-12 мес. лицам от 9 до 45 лет девочкам и женщинам и от 9 до 26 лет мальчикам и мужчинам вводят 3 дозы вакцины против папилломавирусной инфекции согласно инструкции.

- Не вводят живые вакцины при развитии реакции на трансплантат хозяина (РТПХ) и иммуносупрессии. Вакцинация возможна через 24 мес. после пересадки при отсутствии хронической РТПХ и не ранее 8–11 мес. после введения в/в иммуноглобулина. Определяют титры антител и, при их отсутствии, применяют 2 дозы вакцин против кори, краснухи, эпидемического паротита и ветряной оспы.

## 2. *Вакцинация пациентов с пересадкой солидных органов*

- До трансплантации. Живые доноры должны быть привиты по календарю, живыми вакцинами не позднее 4 недель, инактивированными - 2 недель до трансплантации. Пациенты с ХПН, хроническими болезнями печени, сердца, легких вакцинируются по календарю всеми вакцинами. Вакцинация против пневмококковой инфекции: ПКВ 13 и ППВ 23 (старше 2-х лет), против гепатита В: серия из 3 вакцинаций не привитым ранее, гепатита А: с 12–23 мес., ВПЧ: 11–26 лет. Введение живых вакцин (корь, паротит, краснуха, ветряная оспа) возможно пациентам с 6–11 мес., если нет иммунодефицита, и не позднее, чем за 4 недели до трансплантации.

- После трансплантации. Прививки не проводят во время проведения иммуносупрессивной терапии. Возможно введение неживых вакцин. Инактивированная гриппозная вакцина может применяться при вспышке гриппа не ранее, чем через 1 мес. после трансплантации, в плановом порядке через 2 - 6 мес., также, как и другие неживые вакцины (см. *Трансплантация стволовых клеток*).

## 3. *Вакцинация ВИЧ – инфицированных пациентов.*

- Пациенты прививаются в родильных домах, ЛПУ по месту жительства или в любых учреждениях, проводящих вакцинацию.

- Лабораторное обследование перед вакцинацией стандартное: общий анализ мочи, развернутый клинический анализ крови. Перед вакцинацией живыми вакцинами против кори, паротита, краснухи, ветряной оспы проводят исследование CD4+ клеток для исключения иммунодефицита.

- Если ребенок получает высокоактивную антиретровирусную терапию, она проводится в прежнем режиме.

- Вакцинация ВИЧ-инфицированных детей анатоксинами, инактивированными вакцинами проводится по схемам, установленным национальным календарем прививок; обязательным является вакцинация против пневмококковой инфекции (конъюгированной вакциной ПКВ13 по схеме 2-3-4,5-15 мес. и после 2-лет дополнительно полисахаридной ППВ23, с ревакцинациями каждые 5 лет), гемофильной инфекции тип b до 59 мес. в соответствии с календарем прививок и инструкциями к вакцинам, с 6 месяцев против гриппа; с 9 мес. - вакцинация против менингококковой инфекции, конъюгированной 4-х валентной вакциной двукратно с интервалом 3 мес. и ревакцинациями раз в пять

лет, против гепатита А, вируса папилломы человека - согласно наставлениям к препаратам.

- Введение живых вакцин ВИЧ-инфицированным детям проводят при отсутствии клинических (стадия N, А, В) и иммунологических признаков иммунодефицита (число CD4+ клеток >15% от возрастной нормы для детей до 6 лет, для детей старшего возраста абсолютное число CD4+ клеток >200 в мкл). Через 6 месяцев после вакцинации против кори, эпидемического паротита, краснухи проводится контроль специфических титров антител, и при отсутствии сероконверсии показано повторное введение вакцины/вакцин. ВИЧ-инфицированным детям, получившим вакцинацию и ревакцинацию против кори, эпидемического паротита, краснухи, необходимо контролировать уровень специфических антител регулярно каждые 7 лет после ревакцинации и при отсутствии защитного титра проводить дополнительное введение вакцины. В очаге кори, эпидемического паротита привитым, не имеющим титров антител, или при невозможности их определить вводят иммуноглобулин нормальный человеческий.

- При наличии иммунодефицита введение живых вакцин противопоказано, а при вакцинации неживых вакцин требуется контроль титров антител после законченного курса прививок и при отсутствии защитного титра – дополнительная доза или серия препаратов.

- Все в окружении ВИЧ-инфицированных (родственники, персонал, дети в учреждении круглосуточного пребывания) должны быть планово привиты (вакцинированы и ревакцинированы) против всех инфекций, включенных в календарь прививок. Для вакцинации контактных лиц используется только инактивированная полиомиелитная вакцина, с осторожностью применяют вакцины против ротавирусной инфекции и ветряной оспы.

#### ***4. Вакцинация детей с онкологическими заболеваниями (с лейкемией и солидными опухолями).***

- Детям с онкологическими заболеваниями, несмотря на различную степень иммунокомпетентности при ответе на вакцины, рекомендована плановая вакцинация всеми вакцинами через три месяца по окончании иммуносупрессивной терапии.

- При продолжающейся химиотерапии противопоказано использование живых вакцин. Вакцинация против туберкулеза, свинки, кори и краснухи на фоне иммуносупрессивной терапии не проводится. Вакцинация против полиомиелита проводится инактивированной полиомиелитной вакциной вместо оральной живой.

- После проведенной химиотерапии детям, получившим ранее полный комплекс прививок, целесообразно определение специфических антител и, при их отсутствии, введение дополнительных доз вакцин, несмотря на то, что по документам ребенок привит по возрасту.

- Всем детям с онкологическими заболеваниями необходимо введение дополнительных вакцин: против гриппа (ежегодно), гепатита В, А, менингококковой, пневмококковой и гемофильной тип b инфекций (в любом возрасте). По экстренным показаниям на любом этапе может быть проведено введение неживых вакцин с контролем антителообразования через 2 мес. после прививки (при постановке диагноза, за 2 недели до проведения терапии, в любой

период времени после терапии, а также в момент проведения терапии с перерывом курса лечения на 2 недели).

- Вакцинация против ветряной оспы по экстренным показаниям может назначаться пациентам при абсолютном количестве гранулоцитов не менее 1000/ $\mu$ L с отменой химиотерапии на 2 недели.

- Для профилактики наложения интеркуррентных инфекций при вакцинации возможно использование рекомбинантных интерферонов, полиоксидония или других разрешенных для использования у онкологических пациентов иммуностропных средств.

### **Иммунизация при беременности и кормлении грудью**

Введение живых вакцин беременным противопоказано: хотя данных о риске для плода нет, их применение может совпасть с рождением ребенка с врожденным дефектом, что создаст сложную для интерпретации ситуацию. Вакцинировать не привитую беременную живыми вакцинами следует лишь в особых случаях, например, при предстоящем переезде в эндемичную зону или по эпидемическим показаниям:

- в случае контакта с больным корью, **краснухой, ветряной оспой, паротитом** профилактика проводится иммуноглобулином;

- вакцинацию против желтой лихорадки проводят только по эпидемическим показаниям не ранее 4-го месяца беременности.

Прививка любой живой вакциной (в том числе краснушной), случайно проведенная беременной, не является показанием к прерыванию беременности.

*Гриппозные вакцины.* В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок Российской Федерации иммунизацию беременных рекомендуется осуществлять в предэпидемический сезон в 2-3-ем триместре беременности инактивированными субъединичными и сплит-вакцинами, не содержащими мертиолят. Живые вакцины противопоказаны.

*Вакцины против гепатита В.* Возможна иммунизация по эпидемическим показаниям препаратами, не содержащими мертиолят.

*Анатоксины.* Возможна иммунизация непривитых (неполноценно привитых) по эпидемическим показаниям.

Прививки вакцинами против гепатита А, инактивированной полиомиелитной вакциной, полисахаридной и конъюгированной пневмококковой вакциной (в последнем триместре беременности) осуществляют при наличии эпидемических показаний.

Лечебно-профилактическая вакцинация антирабической вакциной. Так как бешенство является смертельно опасным инфекционным заболеванием, беременность не является противопоказанием при лечебно-профилактической иммунизации (при контакте и укусах людей больными бешенством животными, животными с подозрением на заболевание бешенством, дикими или неизвестными животными).

Кормление грудью не является противопоказанием к иммунизации женщины, кроме живых вакцин.



## Приложение 1

**АКТ**  
**расследования побочного проявления после иммунизации**

Ф.И.О. \_\_\_\_\_ **Препарат** \_\_\_\_\_

Год рождения, месяц, число **Диагноз**

Пол: \_\_\_ М, \_\_\_ Ж

Возраст при развитии ПППИ (для детей): \_\_\_ лет \_\_\_ месяцев \_\_\_ дней

Место работы (детское учреждение)

\_\_\_\_\_

Домашний адрес

\_\_\_\_\_

**ФИО** сообщającego лица:

**Учреждение/ должность/адрес:**

**Телефон и e-mail:**

**Дата уведомления:**

**Клиническое течение**

Дата и место проведения прививки \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Дата начала заболевания (при заболевании в первые 24 часа после прививки указывают интервал между последней и появлением симптомов), жалобы

\_\_\_\_\_

Дата обращения

\_\_\_\_\_

Объективно: симптомы местной и общей реакции, диагноз

\_\_\_\_\_

Дата и место госпитализации

\_\_\_\_\_

Дата выписки

\_\_\_\_\_

Течение заболевания (кратко) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Результаты микробиологических, серологических и других лабораторных исследований \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Заключительный диагноз \_\_\_\_\_

Сопутствующие заболевания \_\_\_\_\_

Остаточные явления \_\_\_\_\_

**Сведения о состоянии здоровья привитого**

Проведение осмотра перед прививкой (врач, акушер, медсестра)

Температура перед вакцинацией \_\_\_\_\_

Индивидуальные особенности (например, для детей первого года жизни наличие патологии беременности и родов у матери, возможность внутриутробного инфицирования, вес, оценка по шкале Апгар, причина поздней выписки из роддома, результат лабораторно-функциональных исследований перед вакцинацией) \_\_\_\_\_

Перенесенные заболевания, дата и продолжительность последнего заболевания (для детей первых трех лет жизни указывают дату и продолжительность каждого заболевания) \_\_\_\_\_

Аллергические заболевания, в том числе аллергические реакции на лекарственные препараты и пищевые продукты \_\_\_\_\_

Наличие в анамнезе фебрильных и афебрильных судорог (при заболеваниях с судорожным синдромом) \_\_\_\_\_

**Проведенные прививки с указанием дат вакцинации:**

БЦЖ \_\_\_\_\_

Вакцина гепатита В \_\_\_\_\_

АКДС \_\_\_\_\_

АДС \_\_\_\_\_

Полиовакцина (инактивированная, живая) \_\_\_\_\_

Против пневмококковой инфекции \_\_\_\_\_

Коревая \_\_\_\_\_

Паротитная \_\_\_\_\_

Против краснухи \_\_\_\_\_

Против Нiv инфекции \_\_\_\_\_

Гриппозная \_\_\_\_\_

Прочие \_\_\_\_\_

Наблюдались ли у привитого или близких родственников необычные реакции на прививки (какие, характер реакций) \_\_\_\_\_

Дополнительные данные (контакт с инфекционным больным в семье, учреждении, переохлаждение и др.) \_\_\_\_\_

**Информация о препарате**

Наименование препарата \_\_\_\_\_

Предприятие-изготовитель \_\_\_\_\_

Серия \_\_\_\_\_

Дата выпуска \_\_\_\_\_ Срок годности \_\_\_\_\_

Растворитель серия \_\_\_\_\_ срок годности \_\_\_\_\_ Время подготовки раствора \_\_\_\_\_

Препарат получен в количестве \_\_\_\_\_ доз. Дата получения \_\_\_\_\_

Условия и температурный режим хранения на разных уровнях холодовой цепи \_\_\_\_\_

Нарушения процедуры вакцинации (метода введения, дозировки, условия хранения вскрытой ампулы и т.п.) \_\_\_\_\_

Число лиц, привитых указанной серией в данном медицинском учреждении, районе (обл.) или число использованных доз препарата \_\_\_\_\_

Наличие у привитых необычных реакций на вакцинацию \_\_\_\_\_

(материалы о реактогенности рекламированной серии на всей административной территории допускается представлять как дополнение к акту)

Заключение комиссии о причинах осложнения \_\_\_\_\_

Должности и подписи членов комиссии

Дата « \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

## Приложение 2

Приложение к Инструкции по  
вакцинации и ревакцинации против  
туберкулеза, вакцинами БЦЖ и  
БЦЖ-М, утвержденной приказом  
Минздрава России  
от 21.03.2003 № 109  
«О совершенствовании  
противотуберкулезных мероприятий  
в Российской Федерации»

Учреждение, приславшее карту регистрации

(название, адрес)

КАРТА  
регистрации больного с осложнением  
после иммунизации туберкулезной вакциной

|            |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| 1. Фамилия |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Имя        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Отчество   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

2. Дата рождения \_\_.\_\_.\_\_\_\_

3. Пол М Ж

4. Вид поселения: город, село

5. Адрес: область/район/город \_\_\_\_\_

нас. пункт \_\_\_\_\_ улица \_\_\_\_\_

дом/корп. \_\_\_\_\_ кв. \_\_\_\_\_

6. Дошкольник: посещающий ДДУ, неорганизованный

Школьник: до 15 лет

Подросток: учащийся, работающий, неорганизованный, инвалид

Место обучения/работы \_\_\_\_\_

7. Дата вакцинации/ревакцинации I/ревакцинации II \_\_.\_\_.\_\_\_\_

8. Тип вакцины:

БЦЖ

БЦЖ-М

Серия

Номер

Число лиц, привитых данной серией \_\_\_\_\_

9. Срок годности \_\_.\_\_.\_\_\_\_

10. Завод-изготовитель: Ставрополь, Москва, импорт, прочее \_\_\_\_\_

11. Условия хранения \_\_\_\_\_

12. Где проводили прививку: роддом, род. отделение больницы, поликлиника, школа, детсад, тубкабинет, ПТД, прочее \_\_\_\_\_

13. Осмотрен перед прививкой: врачом, мед. сестрой, прочее \_\_\_\_\_  
Температура перед вакцинацией \_\_. \_\_

14. Индивидуальные особенности ребенка на момент проведения прививки.

При вакцинации: Недоношенность 2 - 4 ст. (при массе тела при рождении менее 2500 г),

Острые заболевания (внутриутробная инфекция, гнойно-септические заболевания, гемолитическая болезнь новорожденных среднетяжелой и тяжелой формы, тяжелые поражения нервной системы с выраженной

неврологической симптоматикой, генерализованные кожные поражения, прочее \_\_\_\_\_),  
 Иммунодефицитное состояние (первичное), новообразования злокачественные,  
 Лучевая терапия/иммунодепрессанты,  
 Генерализованная инфекция БЦЖ, выявленная у других детей в семье, ВИЧ-инфекции матери.

При ревакцинации: острые инфекционные и неинфекционные заболевания \_\_\_\_\_,

Иммунодефицитные состояния, злокачественные заболевания крови и новообразования \_\_\_\_\_,

Лучевая терапия/иммунодепрессанты.

Больные туберкулезом/лица, перенесшие туберкулез/инфицированные микобактериями.

Положительная/сомнительная реакция Манту с 2 ТЕ ППД-Л,

Осложненные реакции на предыдущее введение вакцины БЦЖ

15. Перенесенные заболевания от момента вакцинации до момента выявления осложнения:

Хронические: аллергические, желудочно-кишечные, ЛОР, бронхолегочные, кожные, прочее \_\_\_\_\_  
 инфекционные (малярия, прочее) \_\_\_\_\_

Острые: грипп, ОРЗ, детские инфекции, травмы, психологические стрессы, прочее \_\_\_\_\_

16. Контакт с туберкулезным больным: есть, нет

17. Дата обращения \_\_.\_\_.\_\_\_\_\_

18. Куда обратился: поликлиника по месту жит., общесоматический стационар, учреждение ПТС, прочее \_\_\_\_\_

19. Жалобы: \_\_\_\_\_

20. Принятые меры: направлен в ПТД на обследование, назначено амбул. лечение, направлен на госпитализацию, прочее \_\_\_\_\_

21. Результаты дообследования:

изменения на месте прививки \_\_\_\_\_  
 (динамика пробы МАНТУ 2 ТЕ)

анализ крови \_\_\_\_\_

анализ мочи \_\_\_\_\_

рентгенограмма \_\_\_\_\_

БК в пунктате \_\_\_\_\_

цитол./гистол. анализ \_\_\_\_\_

прочее \_\_\_\_\_

22. Дата взятия на учет как осложнение БЦЖ \_\_.\_\_.\_\_\_\_\_

23. Диагноз: (локализация, размер) \_\_\_\_\_

Наличие свища: нет, да (размер) \_\_\_\_\_

24. Назначенное лечение: \_\_\_\_\_

Хирургическое вмешательство: да, нет

25. Причины осложненного течения поствакцинального периода:

26. Подписи: \_\_\_\_\_ Дата расследования  
 \_\_.\_\_.\_\_\_\_\_

Медицинская сестра, проводившая прививку

Участковый педиатр детской поликлиники

Детский фтизиатр

Главный эпидемиолог области

Следующие пункты заполняет эксперт Республиканского центра осложнений при НИИ фтизиопульмонологии.

27. Причина осложнения по мнению эксперта:  
нарушение техники вакцинации;  
нарушение правил отбора на вакцинацию;  
интеркуррентные заболевания в момент формирования иммунитета;  
некачественная вакцина;  
причины не определены.
28. Экспертная оценка проведенного расследования: качественно,  
удовлетворительно, некачественно
- Примечание: \_\_\_\_\_

**Инструкция**  
по заполнению карты регистрации больного с осложнением  
после иммунизации туберкулезной вакциной

В верхнем правом углу ставят штамп противотуберкулезного или другого лечебного учреждения, расследовавшего данный случай осложнения после иммунизации туберкулезной вакциной.

Ф.И.О., пол, даты, тип вакцины, серию, номер заполняют только печатными буквами и строго по клеточкам.

В вопросах, где есть перечень ответов, подчеркивают только один вариант ответа.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Общая фармакопейная статья «Вакцины и анатоксины». ОФС.1.7.1.0004.15 «Государственная фармакопея Российской Федерации. XIII издание. Том II» Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения – 07.02.2017).
2. Definition and Application of Terms for Vaccine Pharmacovigilance Report of CIOMS/WHO Working Group on Vaccine Pharmacovigilance // Цит. по URL: // [http://www.who.int/vaccine\\_safety/initiative/tools/CIOMS\\_report\\_WG\\_vaccine.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/CIOMS_report_WG_vaccine.pdf) ( дата обращения 25.01.2017г.)
3. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. World Health Organization 2014// Цит. по URL: // [http://www.who.int/vaccine\\_safety/publications/Global\\_Manual\\_on\\_Surveillance\\_of\\_AE\\_FI.pdf](http://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_on_Surveillance_of_AE_FI.pdf) ( дата обращения 25.01.2017г.)
4. Медуницын Н.В., Миронов А.Н., Мовсесянц А.А., Теория и практика вакцинологии: монография/ Москва: Издательство ООО «Ремедиум», 2015.
5. Wan-Ting Huang et al. Lack of Association Between Acellular Pertussis Vaccine and Seizures in Early Childhood PEDIATRICS Volume 126, Number 2, August 2010 e263- 269
6. Федеральная служба государственной статистики (Росстат). Здравоохранение в россии. 2015.Статистический сборник. Москва 2015.// [http://www.gks.ru/free\\_doc/doc\\_2015/zdrav15.pdf](http://www.gks.ru/free_doc/doc_2015/zdrav15.pdf) (дата обращения 08.02.2017г.)
7. Приказ Минздрава России от 6 июня 2013 г. № 354н «О порядке проведения патолого-анатомических вскрытий». Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения – 08.02.2017).
8. Инструкция по унификации гистологических и гистохимических методов исследования биопсийного и секционного материала. утв. Минздравом СССР 02.03.1976 N 10-8/7 Доступ из справ.-правовой системы «КонсультантПлюс» (дата обращения – 08.02.2017).
9. Всемирная Организация Здравоохранения, Надзор за побочными реакциями после иммунизации: Полевое руководство для менеджеров программ иммунизации. ВОЗ. Женева, 1993.
10. Всемирная Организация Здравоохранения. Мониторинг вакцино-предотвратимых заболеваний. Женева, 2009 (World Health Organization; Vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2009 global summary. Geneva: 2009 (WHO/IVB/2009)

11. Всемирная Организация Здравоохранения. Надзор за безопасностью иммунизации. Руководство для менеджеров программ иммунизации по надзору за побочными явлениями после иммунизации. Второе издание. Женева, 2013 (World Health Organization. Immunization Safety Surveillance Guidelines for immunization program managers on surveillance of adverse events following immunization/ Second Edition. Geneva, 2013).

12. Миронов А.Н., Руководство по экспертизе лекарственных средств. Том 3.- М.: Полиграф-Плюс, 2014- 344 с.