



Состояние иммунного статуса у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М

Т. А. СЕВОСТЬЯНОВА¹, В. А. АКСЕНОВА², Д. А. КУДЛАЙ³

¹ГБУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом» ДЗМ, Москва, РФ

²ФГБУЗ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» МЗ РФ, Москва, РФ

³ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, РФ

Цель исследования: анализ некоторых показателей иммунного статуса у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.

Материалы и методы. У 24 детей с развившимся осложнением после противотуберкулезной вакцинации в виде БЦЖ-остита, БЦЖ-лимфаденита исследованы показатели иммунного статуса. Определение популяции лимфоцитов проводили методом проточной цитофлюорометрии на проточном цитофлюориметре Cytomics FC 500 (Bekman Coulter).

Уровень иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM в сыворотке определяли методом иммунодиффузии в агаре по Манчини. Фагоцитарную активность лейкоцитов крови изучали с помощью проточной цитофлюорометрии (цитофлюориметр Cytomics FC 500) с использованием ФИТЦ-меченных стафилококков.

Результаты. Из 24 детей с БЦЖ-лимфаденитом или БЦЖ-оститом у 22 (92%; 95%-ный ДИ 73-99%) определено отклонение в иммунном статусе.

Из 24 детей снижение CD3⁺ зафиксировано у 7, повышение – у 9. Уровень CD4⁺ был понижен у 4 детей, повышен – у 15. Содержание CD8⁺ было снижено у 21 ребенка (88%; 95%-ный ДИ 72-97%). Содержание уровня CD16⁺ снижено у 11 детей, повышено – у 2. У 10 детей снижение уровня CD16⁺ сочеталось со снижением CD8⁺. Содержание CD19⁺ снижено у 10 детей, повышено – у 4. Фагоцитарный индекс лейкоцитов был резко (до 37%) снижен только у 1 ребенка, а у 23 детей колебался от 60 до 90%.

Уровень IgG у 13 (54%) детей был снижен, у 2 (8%) – повышен. IgA у 6 (25%) детей был снижен, у 8 (33,3%) – полностью отсутствовал. Уровень IgM у 4/24 (17%) детей был повышен, у 1/24 (4%) – снижен. Из 8 детей с отсутствием IgA уровень IgG был снижен у 5, у 3 – в норме, а уровень IgM повышен у 2 детей, у 6 – в норме. При полном отсутствии IgA сочетание с нормальным уровнем IgG и IgM было у 1 ребенка.

Ключевые слова: первичные иммунодефициты, осложнения БЦЖ, вакцинация БЦЖ, дети

Для цитирования: Севостьянова Т. А., Аксенова В. А., Кудлай Д. А. Состояние иммунного статуса у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М // Туберкулез и болезни лёгких. – 2020. – Т. 98, № 1. – С. 27-34. <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-27-34>

Immune status of children with complications of BCG/BCG-M vaccination

T. A. SEVOSTYANOVA¹, V. A. AKSENOVA², D. A. KUDLAY³

¹Moscow Municipal Scientific Practical Center of Tuberculosis Control, Moscow, Russia

²National Medical Research Center of Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

³Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

The objective of the study: to analyze certain parameters of immune status in children with complications after BCG/BCG-M vaccination.

Subjects and methods. The immune status parameters were tested in 24 children who developed complications after TB vaccination such as BCG-ostitis, BCG-lymphadenitis. Lymphocyte population was assessed using flow cytometry by Cytomics FC 500 (Bekman Coulter).

The serum level of immunoglobulins IgG, IgA, IgM was tested by immunodiffusion in Mancini agar. The leukocyte phagocytic activity was tested using flow cytometry (Cytometer Cytomics FC 500) with FITC-labeled staphylococcus.

Results. Of the 24 children with BCG lymphadenitis or BCG ostitis, 22 (92%; 95% CI 73-99%) had abnormality in immune status.

Of the 24 children, 7 had low CD3⁺ count, while 9 had an elevated level of CD3⁺. The level of CD4⁺ was low in 4 children and elevated in 15 pediatric patients. CD8⁺ count was low in 21 children (88%; 95% CI 72-97%). 11 children had low CD16⁺ number, and it was elevated in 2 children. In 10 children, low level of CD16⁺ was combined with low level of CD8⁺. 10 children had low CD19⁺ number, and it was elevated in 4 children. The leukocyte phagocytic index drastically decreased (down to 37%) only in 1 child, and in 23 children, it varied from 60 to 90%.

IgG level was low in 13 (54%), and elevated in 2 (8%) children. IgA level was low in 6 (25%), and it was not detected at all in 8 (33.3%) children. IgM level was elevated in 4/24 (17%) children, while it was low in 1/24 (4%). In 8 children with no IgA detected, the IgG level was low in 5 of them, 3 had a normal level, and IgM level was elevated in 2 children, 6 children had a normal level of IgM. With IgA completely absent, 1 child had the normal level of IgG and IgM.

Key words: primary immunodeficiency, BCG complications, BCG vaccination, children

For citations: Sevostyanova T.A., Aksanova V.A., Kudlay D.A. Immune status of children with complications of BCG/BCG-M vaccination. *Tuberculosis and Lung Diseases*, 2020, Vol. 98, no. 1, P. 27-34. (In Russ.) <http://doi.org/10.21292/2075-1230-2020-98-1-27-34>

Наличие дефектов иммунной системы у новорожденных может явиться причиной возникновения осложнений при вакцинации БЦЖ. Диссеминированная инфекция с высокой долей вероятности

предполагает наличие у больного иммунного дефекта [9, 10]. Провести у детей дифференциальную диагностику между патологией, вызванной штаммами *Mycobacterium tuberculosis*, и осложнениями,

вызванными вакцинным штаммом *Mycobacterium bovis BCG*, помогают кожные пробы с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР) или лабораторные тесты IGRA. Показана высокая чувствительность этих проб у детей, больных туберкулезом, и при латентной туберкулезной инфекции [4, 7, 15, 19].

Среди больных с первичным иммунодефицитом (ПИД) повышенная склонность к туберкулезу, BCG-инфекции и микобактериозам наблюдается при тяжелой комбинированной иммунной недостаточности (SCID), хронической гранулематозной болезни (CGD), X-сцепленном гипер-IgM-синдроме (HIGM1), ниймеген-синдроме (NBS) [11, 16, 17, 18].

SCID – иммунодефицит, характеризующийся отсутствием или снижением числа и/или функции Т-лимфоцитов и выраженными нарушениями других компонентов адаптивного иммунитета. При лабораторном обследовании в большинстве случаев выявляются лимфоцитопения, гипогаммаглобулинемия и снижение пролиферативной активности лимфоцитов. Близкое к норме количество лимфоцитов у новорожденных может являться результатом трансплацентарной передачи лимфоцитов от матери. У детей с SCID описано большое число случаев развития осложнений после вакцинации БЦЖ [5, 6, 12, 20]. Диссеминация процесса наблюдается часто и является одной из причин летальных исходов.

CGD является следствием врожденного дефекта превращения NADPH-оксидазы, в результате чего нарушается бактерицидная активность фагоцитирующих клеток. В 80% случаев заболевание носит X-сцепленный характер (болеют только мальчики), а в 20% – аутосомно-рецессивный (болеют мальчики и девочки). При развитии патологического процесса, вызванного микобактериями, формирование гранул нарушено. Осложнением вакцинации БЦЖ у таких детей является БЦЖ-лимфаденит [14]. Он протекает в виде ранней выраженной местной реакции, установлено маркерное значение этого осложнения для диагностики больных с CGD [1, 2, 21].

Имуноглобулины классов А, М, G имеют существенное значение в формировании иммунитета у детей. В сыворотке крови доношенного здорового новорожденного уровень IgM колеблется от 6 до 10% от уровня у взрослого, содержание IgG соответствует таковому у взрослых за счет материнских антител. Содержание IgA незначительно или совсем отсутствует. Внутриутробная инфекция вызывает повышение у новорожденных уровня IgG и IgA, а уровень IgM может достигать значений взрослого [16].

Селективный дефицит IgA – причиной развития является нарушение переключения изотипов, связанное с мутацией в гене, кодирующем α-цепь IgA, характеризуется низким уровнем IgA (менее 0,05 мг/мл) при нормальном содержании IgG и IgM.

Может проявиться инфекционными заболеваниями дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта, аутоиммунными, аллергическими заболеваниями [17].

Имуноглобулины класса М первыми синтезируются в ответ на антигенное раздражение. Они способны связывать большое количество антигенов и играют важную роль в формировании антибактериального и антитоксического иммунитета. Повышение концентрации в сыворотке пуповинной или периферической крови новорожденного ребенка специфических антител класса IgM выше 20 мг/мл позволяет заподозрить факт внутриутробного инфицирования [8].

Гипер-IgM-синдром является гетерогенным ПИД, в основе которого лежат мутации в гене, от которых зависит переключение изотипов в В-клетках с IgM/IgD на последующие изотипы. При этом IgM образуется в избытке, а другие изотипы не формируются. При X-сцепленном IgM-синдроме наблюдается мутация в гене *CD40L*, которая ведет к отсутствию экспрессии молекул CD40L при взаимодействии Т- и В-клеток [1]. Следствием является отсутствие рекомбинационного процесса и переключения синтеза с IgM на IgG и IgA, поэтому в сыворотке больных с гипер-IgM-синдромом наблюдается повышение или нормальное количество IgM при сниженном количестве IgG и IgA. Гипер-IgM-синдром характеризуется повторными инфекциями, аутоиммунными заболеваниями, склонностью к инфекциям, вызываемым внутриклеточными бактериями [5, 13, 16].

Введение дополнительной нагрузки при вакцинации БЦЖ ребенку с генетическим дефектом иммунной системы может усугубить иммунные нарушения и способствовать развитию БЦЖ-осложнения.

Цель исследования: анализ некоторых показателей иммунного статуса у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.

Материалы и методы

В ходе исследования использованы сведения из форм федерального статистического наблюдения: форма № 33 ФСН «Сведения о больных туберкулезом», форма № 5 ФСН «Сведения о профилактических прививках», форма № 8 ФСН «Сведения о заболеваниях активным туберкулезом». Объектом наблюдения являлись 358 детей с различными осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, находившихся на обследовании и лечении в педиатрическом, консультативно-диагностическом отделениях ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (2004-2014 гг.). У 24 детей с осложнением в виде БЦЖ-остита, БЦЖ-лимфаденита были исследованы показатели иммунного статуса. Детей с местными формами осложнений (инфильтраты, холодные абсцессы) в данное ис-

следование не включали, так как эти проявления явились следствием нарушения техники введения вакцины БЦЖ/БЦЖ-М. Лабораторные исследования проводили в НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова по направлению врача-фтизиатра.

Определение популяции лимфоцитов проводили методом проточной цитофлюориметрии на проточном цитофлюориметре Cytomics FC 500 (Bekman Coulter) с использованием моноклональных антител с маркерами CD45⁺CD3⁺ – Т-клеток, CD45⁺CD3⁺CD4⁺ – Т-хелперов, CD45⁺CD3⁺CD8⁺ – Т-супрессоров-цитотоксических киллеров, CD45⁺CD3⁺CD16⁺CD56⁺ – натуральных киллеров, CD45⁺CD3⁺CD19⁺ – В-лимфоцитов.

Уровень иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM в сыворотке определяли методом иммунодиффузии в агаре по Манчини.

Фагоцитарную активность лейкоцитов крови изучали с помощью проточной цитофлюориметрии (цитофлюориметр Cytomics FC 500) с использованием ФИТЦ-меченных стафилококков.

Перед проведением данного исследования от родителей всех 24 детей получено информированное согласие, а само исследование одобрено Комитетом по этике ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы».

Статистические расчеты проводили с использованием EpiInfo, программы Statistica версии 10, стандартных функций электронных таблиц MS Excel, входящих в пакет MS Office XP. Рассчитывали интенсивные и экстенсивные показатели (95%-ный интервал неопределенности), средние величины, стандартное отклонение.

Результаты исследования

Возраст 24 детей к моменту обследования колебался от 3 до 36 месяцев, средний возраст – $10,2 \pm 6,1$ месяца. БЦЖ-лимфадениты диагностированы у 19 (79%; 95%-ный ДИ 58-93%), БЦЖ-оститы – у 5 (21%; 95%-ный ДИ 7-42%) детей. Проявления осложнений от момента введения вакцины БЦЖ-М выявлялись ранее 6 мес. – в 68% случаев, через 6-12 мес. – в 13%, более 12 мес. – в 19%.

Контактов с больными туберкулезом не выявлено, все дети были из социально благополучных семей. Привиты БЦЖ-М в родильном доме на 3-7-е сутки жизни, медицинских противопоказаний для проведения вакцинации неонатологами не выявлено.

Поражение периферических лимфатических узлов левой подмышечной области было у 17 из 19 детей, других локализаций – надключичных, паховых, подчелюстных – у 7/19. У 9/19 детей лимфадениты осложнялись отсевами в области плеча или были в виде поражения двух и более (конгломерат) лимфатических узлов. У 9/19 детей на фоне специфической антибактериальной терапии не достигнуто

положительной динамики в виде уменьшения лимфатических узлов до 0,5-1,0 см в диаметре, поэтому через 4-6 мес. лечения лимфатические узлы были удалены хирургическим путем.

Изучение уровня субпопуляций лимфоцитов (индивидуальные данные представлены в табл. 1) показало, что из 24 детей содержание Т-лимфоцитов CD3⁺ сохранялось в пределах возрастной нормы у 8 детей, снижение зафиксировано у 7 человек, повышение – у 9. Уровень Т-хелперов CD4⁺ был понижен у 4 детей, повышен у 15 пациентов, у 5 – в пределах нормы. Содержание CD8⁺ Т-супрессоров/цитотоксических киллеров снижено у 21 ребенка (88%; 95%-ный ДИ 72-97%), что отражалось в показателе иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺. На рис. 1 представлена частота отклонений от нормы субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺).

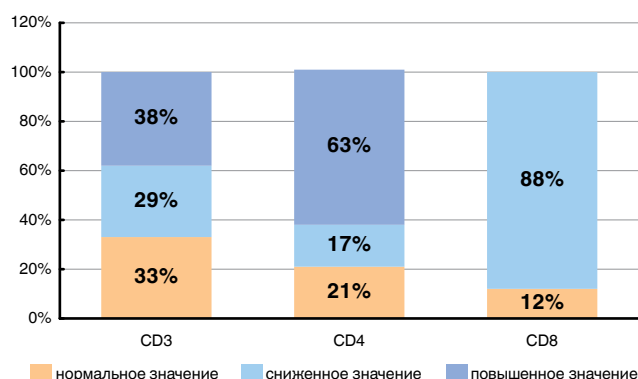


Рис. 1. Частота отклонений от нормы субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, n = 24

Fig. 1. Frequency of abnormality in T-lymphocytes subpopulations (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺) in children with complications after BCG/BCG-M vaccination, n = 24

Содержание уровня натуральных киллеров CD16⁺ в пределах нормы отмечено у 11 детей, еще у 11 детей уровень CD16⁺ был снижен, у 2 – повышен (рис. 2). В 10 случаях снижение уровня CD16⁺ сочеталось со снижением CD8⁺ (табл. 1).

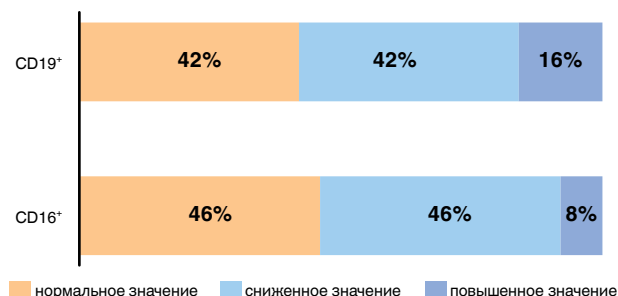


Рис. 2. Частота отклонений от нормы CD16⁺- и CD19⁺-лимфоцитов у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, n = 24

Fig. 2. Frequency of abnormality in CD16⁺ and CD19⁺ lymphocytes in children with complications of BCG/BCG-M vaccination, n=24

Таблица 1. Индивидуальные показатели некоторых показателей иммунного статуса 24 детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М

Table 1. Individual parameters of certain immune status indicators in 24 children with complications after BCG/BCG-M vaccination

№	Ф.И.	Возраст, мес.	Лейко- циты, %	Лимфо- циты, %	CD3 ⁺		CD4 ⁺		CD8 ⁺		CD16 ⁺		CD19 ⁺		ИРИ, CD4/CD8	Фагоци- тарный индекс, %
					%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л	%	10 ⁹ /л		
Возрастная норма			6,4-11,0	35-59	62-69	1,8-3,0	30-40	1,0-1,8	25-32	0,8-1,5	8-15	0,2-0,6	21-28	0,7-1,3	1,2-2,0	65-85
БЦЖ-лимфаденит																
1	М.О.	7	7,6	40	54↓	1,6↓	47↑	1,4	17↓	0,5↓	8,0	0,24	27,0	0,8	2,7↑	60,0↓
2	Т.П.	3	12,0↑	56	64	4,3↑	41↑	2,7↑	20↓	1,4	6,0↓	0,4	30,0↑	2,0↑	2,0	77,0
3	Т.В.	24	9,7	52	73↑	3,7↑	46↑	2,3↑	22↓	1,1	6,0↓	0,3	19,0↓	0,9	2,0	70,0
4	Н.Д.	17	7,5	55	65	2,7	33	1,3	28	1,1	8,0	0,3	25,0	1,0	1,5	93,0↑
5	У.В.	6	8,3	62↑	64	3,3↑	37	1,9↑	23↓	1,2	10,0	0,5	20,0↓	1,0	1,6	67,0
6	З.Г.	3	6,6	53	43↓	4,5↑	23↓	0,8↓	22↓	0,7↓	22,0↑	0,7↑	25,0	0,9	1,0↓	65,0
7	Р.А.	11	8,0	33↓	78↑	2,4	52↑	1,6	17↓	0,5↓	4,0↓	0,12↓	24,0	0,7	3,0↑	54,0↓
8	Е.М.	7	8,0	55	54↓	2,3	28↓	1,2	24↓	1,0	10,0	0,4	37,0↑	1,6↑	1,2↓	82,0
9	Ю.А.	9	8,3	36	90↑	2,6	53↑	1,6	26	0,7↓	4,0↓	0,12↓	7,0↓	0,2↓	2,0↑	62,0↓
10	Б.Д.	8	5,6↓	51	72↑	2,0	50↑	1,4	17↓	0,5↓	10,0	0,28	17,0↓	0,5↓	2,9↑	64,0↓
11	С.М.	2	9,8	58	58↓	3,2↑	29↓	1,6	18↓	1,0	21,0↑	1,2↑	33,0↑	1,8↑	1,6	72,0
12	Щ.С.	8	9,2	49	73↑	3,3↑	48↑	2,1↑	14↓	0,6↓	6,0↓	0,27	17,0↓	0,7	3,4↑	62,0↓
13	К.Л.	3	12,5↑	75↑	72↑	6,8↑	52↑	4,9↑	14↓	1,3	3,0↓	0,28	25,0	2,3↑	3,7↑	55,0↓
14	П.Г.	5	8,0	60↑	62	2,9	50↑	2,4↑	10↓	0,5↓	9,0	0,45	7,2↓	0,3↓	5,0↑	63,0↓
15	Р.Г.	8	9,6	57	74↑	4,0↑	53↑	2,9↑	16↓	0,8	4,0↓	0,21	18,0↓	1,0	3,3↑	65,0
16	А.Э.	4	10,0	58	69	4,0↑	50↑	2,9↑	16↓	0,9	4,0↓	0,2	27,0	1,6↑	3,1↑	58,0↓
17	О.А.	5	5,3↓	21↓	41↓	0,5↓	28↓	0,31↓	11↓	0,12↓	13,0	0,15↓	28,0	0,3↓	2,54↑	63,0↓
18	Г.Д.	8	12,0↑	61↑	69	5,3↑	57↑	4,2↑	11↓	0,8	3,0↓	0,22	25,0	1,8↑	5,1↑	56,0↓
19	Г.А.	3	10,0	72↑	73↑	5,3↑	44↑	3,2↑	27	1,9↑	8,0	0,57	12,0↓	0,9	1,62	64,0↓
БЦЖ-остит																
20	У.П.	24	8,0	36	55↓	1,6↓	36	1,0	16↓	0,46↓	9,0	0,26	25,0	0,72	2,25↑	62,0↓
21	М.М	15	12,0↑	38	74↑	3,3↑	47↑	2,1↑	20↓	0,91	3,3↓	0,15↓	22,0	1,0	2,35↑	62,0↓
22	А.С.	17	12,0↑	41	67	3,4↑	44↑	2,16↑	18↓	0,88	8,0	0,4	20,0↓	0,9	2,4↑	37,0↓
23	Р.Е.	36	4,4↓	48	67	1,4↓	38	0,8↓	24↓	0,5↓	15,0	0,3	19,0↓	0,4↓	1,6	67,0
24	Г.М.	11	10,0	52	59↓	3,1↑	40	2,1↑	16↓	0,8	3,0↓	0,16↓	36,0↑	1,8↑	2,5↑	66,0

Примечание: ↑↓ – повышение и понижение показателей по сравнению с нормой

Содержание В-клеток CD19⁺ в границах нормы отмечено у 10 детей, было снижено у 10 детей, повышено – у 4 (рис. 2).

Фагоцитарный индекс лейкоцитов (табл. 1) был резко (до 37%) снижен только у 1 ребенка, а у 23 детей этот показатель колебался от 60 до 90%.

В табл. 2 представлен индивидуальный уровень сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM у 24 детей. Уровень IgG у 13 (54%) детей был снижен, у 2 (8%) – повышен, у 9 (38%) – соответствовал норме. Уровень иммуноглобулина IgA у 6 (25%) детей был снижен, у 8 (33,3%) – полностью отсутствовал, у 10 (42%) – соответствовал норме. Уровень IgM у 4/24 (17%) детей был повышен, у 1/24 (4%) – снижен, у 19/24 (79%) был в норме.

Из 8 детей с отсутствием IgA определялся уровень в границах возрастной нормы для IgG только у 3 (у остальных был снижен), а IgM – у 6 детей (у остальных повышен). При полном отсутствии IgA сочетание с нормальным уровнем IgG и IgM

было лишь у 1 ребенка, случаев одновременного изменения IgG и IgM не было (табл. 2).

Таким образом, у 8 детей полностью отсутствовал IgA в сыворотке, выявлен селективный дефицит IgA еще у 6 детей. У 4 детей диагностировано увеличенное содержание IgM, у 2 из них в сочетании с отсутствием IgA заподозрен гипер-IgM-синдром. Причиной развития осложнений вакцинации БЦЖ могло явиться снижение уровня IgA у 14 (58%; 95%-ный ДИ 38-77) детей, но у других 10 (42%; 95%-ный ДИ 23-62) уровень IgA был в норме, при этом развился лимфаденит подмышечных лимфатических узлов. Возможно, что причиной развития лимфаденитов являлось снижение у 11 детей уровня CD16⁺, у 10 из них это сочеталось со снижением CD8⁺.

Полученные результаты свидетельствуют, что из 24 детей с осложнениями на вакцинацию БЦЖ в виде БЦЖ-лимфаденитов и БЦЖ-оститов у 22 (92%; 95%-ный ДИ 73-99%) детей

Таблица 2. Индивидуальный уровень сывороточных иммуноглобулинов у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М (n = 24)

Table 2. Individual serum immunoglobulin levels in children with complications after BCG/BCG-M vaccination (n=24)

№	Ф.И.	Возраст, мес.	IgG, мг/мл, норма 4,9-12,5	IgA, мг/мл, норма 0,35-2,05	IgM, мг/мл, норма 0,47-1,88	Вид осложнения
1	М.О.	7	4,2↓	0↓	1,7	БЦЖ-ЛИМФАДЕНИТ
2	Т.П.	3	1,7↓	0↓	1,3	
3	Т.В.	24	1,8↓	0↓	1,4	
4	К.Д.	17	9,0	0↓	2,4↑	
5	У.В.	6	7,3	0↓	1,5	
6	Г.Д.	8	13,2↑	0,6	1,1	
7	З.Г.	3	2,6↓	0↓	0,8	
8	Р.А.	11	2,9↓	0↓	0,8	
9	Е.М.	7	7,7	0,3↓	1,5	
10	Ю.А.	9	4,5↓	0,4	0,7	
11	Б.Д.	8	8,6	0,7	0,7	
12	А.Э.	4	8,0	0,4	0,5	
13	О.А.	5	2,9↓	0,1↓	0,6	
14	С.М.	2	4,1↓	0,2↓	0,9	
15	Щ.С.	8	9,8	1,2	0,8	
16	К.Л.	3	2,9↓	0,2↓	5,4↑	
17	П.Г.	5	3,9↓	0,3↓	0,7	
18	Г.А.	3	3,4↓	0,3↓	0,4↓	
19	Р.Г.	8	4,0↓	0,4	0,9	
20	Г.М.	11	14,0↑	0,9	0,8	БЦЖ-ОСТИТ
21	М.М.	15	4,9	0↓	2,0↑	
22	А.С.	17	10,2	1,6	1,4	
23	У.П.	24	6,9	0,5	1,9↑	
24	Р.Е.	36	6,9	0,7	1,1	

Примечание: ↑↓ – повышение и понижение показателей иммуноглобулинов по сравнению с нормой

отмечен дефицит гуморального или клеточного иммунитета.

Ниже представлено клиническое наблюдение ребенка с иммунодефицитом и осложнением БЦЖ-вакцинации.

Клинический пример. Мальчик Р., возраст 3 месяца, находился на обследовании и лечении с диагнозом «осложненное течение вакцинного процесса, левосторонний подмышечный лимфаденит, с отсевом на внутреннюю поверхность левого плеча, холодный абсцесс, ПИД».

Ребенок от 2-й беременности и родов, родился в срок. Масса тела при рождении 3 750 г, длина 52 см. Оценка по шкале Апгар 9/9 баллов.

Фтизиатрический анамнез и анамнез заболевания: контакт с больным туберкулезом не установлен. Родители обследованы, здоровы. Ребенок вакцинирован БЦЖ-М (серия № 967) в родильном доме на 3-и сут после рождения. Первые признаки заболевания были отмечены в 2-месячном возрасте: на месте вакцинации появился инфильтрат до 10 мм с признаками воспаления, увеличение подмышечного лимфатического узла слева, на внутренней поверхности левого плеча опухолевидное образование до 0,8 см в диаметре.

Обратились к педиатру, рекомендована консультация фтизиатра.

Фтизиатром проведено обследование: проба Манту с 2 ТЕ ППД-Л – результат 10-мм папула; кожная проба с АТР (препарат диаскин-тест) – результат отрицательный. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции очаговых и инфильтративных изменений не выявлено, корни легких прикрыты срединной тенью, синусы свободны, тень средостения расширена в верхнем отделе за счет тени вилочковой железы.

Осмотр хирургом – в левой подмышечной области определяются: увеличенный узел округлой формы до 2,5 см в диаметре, подвижный, без признаков воспаления; на внутренней поверхности левого плеча – плотный инфильтрат с признаками воспаления (отсев) до 0,8 см (рис. 3а).

УЗИ периферических лимфатических узлов: в левой подмышечной области гипоэхогенный, неоднородный очаг 1,3 × 1,5 см, глубиной до 1,2 см, с мелкими включениями. Отсев лимфатического узла до 0,8-1,2 см на внутренней поверхности левого плеча.

Результаты иммунологического исследования сыворотки крови: IgG – 1,69 мг/мл, IgA – 0 мг/мл,



Рис. 3. Ребенок Р. (мальчик, 3 месяца). Локальные кожные поражения, «отсев» из лимфатического узла в мягкие ткани левого плеча до лечения (а) и через 6 мес. после лечения (б)

Fig. 3. Child R. (a boy, 3 months old). Local skin lesions, the infection dissemination from the lymph node to the soft tissues of the left shoulder before treatment (a) and in 6 months after treatment (б)

IgM – 1,25 мг/мл, лейкоциты – 12%, лимфоциты – 56%, CD3⁺ – 64%, $4,3 \times 10^9$ /л; CD4⁺ – 41%, $2,7 \times 10^9$ /л; CD8⁺ – 20%, $1,4 \times 10^9$ /л; CD16⁺ – 6%, $0,4 \times 10^9$ /л; CD19⁺ – 30%, $2,0 \times 10^9$ /л; ИРИ – 2,4; фагоцитарный индекс – 77,0. Заключение иммунолога: у ребенка установлен диагноз гипер-IgM-синдрома на основании отсутствия IgA, снижения уровня IgG и небольшого повышения IgM.

Обследован 2-летний брат ребенка, у которого также оказался иммунный статус, характерный для гипер-IgM-синдрома.

Ребенок получил лечение: изониазид 15 мг/кг; рифампицин 12 мг/кг в ректальных свечах, амикацин 10 мг/кг внутримышечно, а также витамин B₆. Местно на область отсева лимфатического узла делали аппликации с димексидом и рифампицином. На фоне проводимой терапии через 2 нед. отсев лимфатического узла самопроизвольно вскрылся с образованием свища. Результаты морфологического исследования отделяемого: на фоне эритроцитов, нейтрофилов, лимфоцитов встречаются скопления эпителиоидных клеток по типу Пирогова – Лангханса. Заключение – специфическое воспаление. В отделяемом выявлена *M. bovis* BCG молекулярно-генетическим методом ПЦР в реальном времени.

Лечение проводилось в течение 6 мес. Рана свища на месте отсева зажила первичным натяжением, признаков воспаления нет. Лимфатический узел уменьшился до 0,5 см, плотноэластической консистенции, безболезненный при пальпации (рис. 3б).

Данный клинический пример показывает, что развитие осложнения после вакцинации БЦЖ дает

основание предполагать наличие иммунодефицита у ребенка и требует обязательной консультации иммунолога для определения правильной тактики лечения и наблюдения.

Заключение

Одним из звеньев патологии вакцинного процесса БЦЖ у 24 детей могло быть нарушение иммунной системы, проявившееся у 58% ($n = 14$) детей дефицитом IgA, у 17% ($n = 4$) – гипер-IgM-синдромом, у 46% ($n = 11$) – снижением уровня лимфоцитов CD16⁺, у 42% ($n = 10$) – снижением уровня лимфоцитов CD19⁺. По всей видимости, появление осложнений обусловлено не только стойким, генетическим расстройством иммунитета, но и преходящими нарушениями иммунного ответа за счет различных факторов.

При появлении осложнений после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М (БЦЖ-лимфаденитов, БЦЖ-оститов) необходимо проводить обследование для выявления иммунодефицитных состояний. Дети с иммунодефицитами должны постоянно наблюдаться у специалистов-иммунологов для решения вопроса о проведении профилактических прививок и иммунокоррекции.

Наличие иммунодефицита является абсолютным противопоказанием для противотуберкулезной вакцинации, однако на 3-7-е сут, когда проводится вакцинация БЦЖ/БЦЖ-М, установить наличие врожденного иммунодефицита клинически сложно, так как еще нет характерных проявлений болезни.

В настоящее время появились тесты [3] для диагностики иммунного статуса детей в первые дни жизни, возможно, их использование уменьшит частоту осложнений при противотуберкулезной вакцинации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии у них конфликта интересов.

Conflict of Interests. The authors state that they have no conflict of interests.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксёнова В. А., Мушкин А. Ю., Коваленко К. Н. БЦЖ-оститы у детей: эпидемиологические показатели некоторых регионов Российской Федерации // Пробл. туб. – 2007. – № 1. – С. 9-12.
2. Гомес Пагола Лина. Первичные иммунодефицитные состояния с преимущественной недостаточностью клеточного иммунитета: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1992.
3. Корсунский И. А., Продеус А. П., Румянцев А. Г., Гордукова М. А., Корсунский А. А., Кудлай Д. А., Филипенко М. Л., Шустер А. М. Скрининг новорожденных на первичные иммунодефициты и группу риска иммунорегуляторных расстройств, требующих диспансерного наблюдения // Педиатрия. – 2019. – Т. 98, № 3. – С. 1-6.
4. Старшинова А. А., Кудлай Д. А., Довгальук И. Ф., Басанцова Н. Ю., Зинченко Ю. С., Яблонский П. К. Эффективность применения новых методов иммунодиагностики туберкулезной инфекции в Российской Федерации // Педиатрия им. Сперанского. – 2019. – Т. 98, № 4. – С. 229-235. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235.
5. Ababa F. Is interferon-gamma marker right bacillus Calmette-Guerin-induced immune defenses? // Clin. Exp. Immunol. – 2012. – Vol. 169, № 3. – P. 213-219.
6. Aronson J. D. Protective vaccination against tuberculosis with special reference to BCG vaccination // Amer. Rev. Tuberc. – 1948. – Vol. 58. – P. 255-281.
7. Bae W., Park K. U., Song E. Y., Kim S. J., Lee Y. J., Park J. S., Cho Y. J., Yoon H. I., Yim J. J., Lee C. T., Lee J. H. Comparison of the Sensitivity of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT.TB According to Patient Age // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 6. – P. e0156917. Published 2016 Jun 3. doi: 10.1371/journal.pone.0156917.
8. Bruton O. C. Agammaglobulinemia // Pediatrics. – 1952. – № 9. – P. 722-728.
9. Casanova J. L. Mendelain Susceptibility to mycobacterial infection in man // Swiss Med. Wkly. – 2001. – № 131. – P. 445-454.
10. Casanova J. L., Abel L. Genetic dissection of immunity to Mycobacteria: The human model // Annu. Rev. Immunol. – 2002. – № 20. – P. 581-620.
11. Gonzalez B., Moreno S., Burdach R., Valenzuela M. T., Henriquez A., Ramos M. I., Sorensen R. U. Clinical presentation of Bacillus Calmette-Guérin infections in patients with immunodeficiency syndromes // Pediatr. Infect. Dis. J. – 1989. – Vol. 8, № 4. – P. 201-206.
12. Hugosson C., Harfi H. Disseminated BCG-osteomyelitis in congenital immunodeficiency // Pediatr. Radiol. – 1991. – № 21. – P. 384-385.
13. Kagina B. M., Abel B., Bowmaker M., Scriba T. J., Gelderbloem S., Smit E., Erasmus M., Nene N., Walzl G., Black G., Hussey G. D., Hesselning A. C., Hanekom W. A. Delaying BCG vaccination from birth to 10 weeks of age may result in an enhanced memory CD4 T cell response // Vaccine. – 2009. – Vol. 27, № 40. – P. 5488-5495. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.06.103.
14. Kobayashi Y., Komazawa Y., Kobayashi M., Matsumoto T., Sakura N., Ishikawa K., Usui T. Presumed BCG infection in a boy with chronic granulomatous disease. A report of a case and a review of the literature // Clin. Pediatr. (Phila). – 1984. – Vol. 23, № 10. – P. 586-589.
15. Kudlay D. A., Slogotskaya L. V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection // Eur. Respir. J. – 2012. – Vol. 40, № S56. – P. 416.
16. Levy J., Espanol-Boren T., Thomas C., Fischer A., Tovo P., Bordigoni P., Resnick I., Fasth A., Baer M., Gomez L., Sanders E. A., Tabone M. D., Plantaz D., Etzioni A., Monafó V., Abinun M., Hammarstrom L., Abrahamsen T., Jones A., Finn A., Klemola T., DeVries E., Sanal O., Peitsch M. C., Notarangelo L. D. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome // J. Pediatr. – 1997. – Vol. 131 (1 Pt. 1). – P. 47-54.
17. Recalcati M. P., Valtorta E., Romitti L., Giardino D., Manfredini E., Vaccari R., Larizza L., Finelli P. Characterisation of complex chromosome 18p rearrangements in two syndromic patients with immunological deficits // Eur. J. Med. Genet. – 2010. – Vol. 53, № 4. – P. 186-191. doi: 10.1016/j.ejmg.2010.04.002.

REFERENCES

1. Aksyonova V.A., Mushkin A.YU., Kovalenko K.N. BCG-ostitis in children: epidemiological rates of some regions of Russia. *Probl. Tub.*, 2007, no. 1, pp. 9-12. (In Russ.)
2. Gomes Pagola Lina. *Pervichnye immunodefitsitnye sostoyaniya s preimushchestvennoy nedostatochnostyu kletchnogo immuniteta. Avtoref. diss. dokt. med. nauk.* [Primary immunodeficiency with prevailing deficiency of cell immunity. Synopsis of Doct. Diss.]. Moscow, 1992.
3. Korsunskiy I.A., Prodeus A.P., Rummyantsev A.G., Gordukova M.A., Korsunskiy A.A., Kudlay D.A., Filipenko M.L., Shuster A.M. Screening of newborns for primary immunodeficiencies and risk group for immunoregulatory disorders requiring medical follow-up. *Pediatrya*, 2019, vol. 98, no. 3, pp. 1-6. (In Russ.)
4. Starshinova A.A., Kudlay D.A., Dovgalyuk I.F., Basantsova N.Yu., Zinchenko Yu.S., Yablonskiy P.K. The effectiveness of new methods of immunodiagnosis of tuberculosis infection in the Russian Federation. *Pediatrya im. Speranskogo*, 2019, vol. 98, no. 4, pp. 229-235. (In Russ.) doi: 10.24110/0031-403X-2019-98-4-229-235.
5. Ababa F. Is interferon-gamma marker right bacillus Calmette-Guerin-induced immune defenses? *Clin. Exp. Immunol.*, 2012, vol. 169, no. 3, pp. 213-219.
6. Aronson J.D. Protective vaccination against tuberculosis with special reference to BCG vaccination. *Amer. Rev. Tuberc.*, 1948, vol. 58, pp. 255-281.
7. Bae W., Park K.U., Song E.Y., Kim S.J., Lee Y.J., Park J.S., Cho Y.J., Yoon H.I., Yim J.J., Lee C.T., Lee J.H. Comparison of the Sensitivity of QuantiFERON-TB Gold In-Tube and T-SPOT.TB According to Patient Age. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 6, pp. e0156917. Published 2016 Jun 3. doi: 10.1371/journal.pone.0156917.
8. Bruton O.C. Agammaglobulinemia. *Pediatrics*, 1952, no. 9, pp. 722-728.
9. Casanova J.L. Mendelain Susceptibility to mycobacterial infection in man. *Swiss Med. Wkly*, 2001, no. 131, pp. 445-454.
10. Casanova J.L., Abel L. Genetic dissection of immunity to Mycobacteria: The human model. *Annu. Rev. Immunol.*, 2002, no. 20, pp. 581-620.
11. Gonzalez B., Moreno S., Burdach R., Valenzuela M.T., Henriquez A., Ramos M.I., Sorensen R.U. Clinical presentation of Bacillus Calmette-Guérin infections in patients with immunodeficiency syndromes. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1989, vol. 8, no. 4, pp. 201-206.
12. Hugosson C., Harfi H. Disseminated BCG-osteomyelitis in congenital immunodeficiency. *Pediatr. Radiol.*, 1991, no. 21, pp. 384-385.
13. Kagina B.M., Abel B., Bowmaker M., Scriba T.J., Gelderbloem S., Smit E., Erasmus M., Nene N., Walzl G., Black G., Hussey G.D., Hesselning A.C., Hanekom W.A. Delaying BCG vaccination from birth to 10 weeks of age may result in an enhanced memory CD4 T cell response. *Vaccine*, 2009, vol. 27, no. 40, pp. 5488-5495. doi: 10.1016/j.vaccine.2009.06.103.
14. Kobayashi Y., Komazawa Y., Kobayashi M., Matsumoto T., Sakura N., Ishikawa K., Usui T. Presumed BCG infection in a boy with chronic granulomatous disease. A report of a case and a review of the literature. *Clin. Pediatr. (Phila)*, 1984, vol. 23, no. 10, pp. 586-589.
15. Kudlay D.A., Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Ivanova D., Nikolenko N. New skin test with recombinant protein CFP10-ESAT6 in patients (children and adults) with tuberculosis, non-tuberculosis disease and latent TB infection. *Eur. Respir. J.*, 2012, vol. 40, no. S56, pp. 416.
16. Levy J., Espanol-Boren T., Thomas C., Fischer A., Tovo P., Bordigoni P., Resnick I., Fasth A., Baer M., Gomez L., Sanders E.A., Tabone M.D., Plantaz D., Etzioni A., Monafó V., Abinun M., Hammarstrom L., Abrahamsen T., Jones A., Finn A., Klemola T., DeVries E., Sanal O., Peitsch M.C., Notarangelo L.D. Clinical spectrum of X-linked hyper-IgM syndrome. *J. Pediatr.*, 1997, vol. 131 (1 Pt. 1), pp. 47-54.
17. Recalcati M.P., Valtorta E., Romitti L., Giardino D., Manfredini E., Vaccari R., Larizza L., Finelli P. Characterisation of complex chromosome 18p rearrangements in two syndromic patients with immunological deficits. *Eur. J. Med. Genet.*, 2010, vol. 53, no. 4, pp. 186-191. doi: 10.1016/j.ejmg.2010.04.002.

18. Reichenbach J., Rosenzweig S., Döffinger R., Dupuis S., Holland S. M., Casanova J. L. Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 1, № 6. – P. 503-511.
19. Slogotskaya L. V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D. A. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2013. – Vol. 14, № 2. – P. 65.
20. Stýblo K., Danková D., Drápela J., Galliová J., Jezek Z., Krivánek J., Kubík A., Langerová M., Radkovský J. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961-64) // *Bull World Health Organ.* – 1967. – Vol. 37, № 6. – P. 819-874.
21. Urban C., Becker H., Mutz I., Fritsch G. BCG-infection in chronic granulomatous disease // *Klin. Padiatr.* – 1980. – № 192. – P. 13-18.
18. Reichenbach J., Rosenzweig S., Döffinger R., Dupuis S., Holland S.M., Casanova J.L. Mycobacterial diseases in primary immunodeficiencies. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, 2001, vol. 1, no. 6, pp. 503-511.
19. Slogotskaya L.V., Litvinov V., Ovsyankina E., Seltsovsky P., Kudlay D.A. Results of QuantiFERON-TB Gold in-tube and skin testing with recombinant proteins CFP-10-ESAT-6 in children and adolescents with TB or latent TB infection. *Paediatr. Respir. Rev.*, 2013, vol. 14, no. 2, pp. 65.
20. Stýblo K., Danková D., Drápela J., Galliová J., Jezek Z., Krivánek J., Kubík A., Langerová M., Radkovský J. Epidemiological and clinical study of tuberculosis in the district of Kolin, Czechoslovakia. Report for the first 4 years of the study (1961-64). *Bull World Health Organ.*, 1967, vol. 37, no. 6, pp. 819-874.
21. Urban C., Becker H., Mutz I., Fritsch G. BCG-infection in chronic granulomatous disease. *Klin. Padiatr.*, 1980, no. 192, pp. 13-18.

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

Севостьянова Татьяна Александровна

ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ»,
доктор медицинских наук, заведующая детским
консультативно-диагностическим отделением.
107014, Москва,
ул. Барболина, д. 3, к. 10.
Тел.: 8 (499) 268-27-41.
E-mail: sewata@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-1499-4934

Аксенова Валентина Александровна

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский
центр фтизиопульмонологии и инфекционных
заболеваний»,
доктор медицинских наук, профессор, академик РАЕН,
заведующая отделом туберкулеза у детей и подростков,
главный внештатный детский специалист фтизиатр МЗ РФ.
127473, Москва, ул. Достоевского, д. 4, к. 2.
Тел.: 8 (495) 681-92-36.
E-mail: v.a.aksenova@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8555-6291

Кудлай Дмитрий Анатольевич

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России,
доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный
сотрудник лаборатории персонализированной медицины
и молекулярной иммунологии.
115522, Москва,
Каширское шоссе, д. 24.
Тел.: 8 (499) 617-10-27.
E-mail: D624254@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1878-4467

FOR CORRESPONDENCE:

Tatiana A. Sevostyanova

Moscow Municipal Scientific Practical Center
of Tuberculosis Control,
Doctor of Medical Sciences,
Head of Consulting Diagnostic Department.
3, Barbolina St., Moscow, 107014
Phone: +7 (499) 268-27-41.
Email: sewata@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-1499-4934

Valentina A. Aksenova

National Medical Research Center of Phthisiopulmonology
and Infectious Diseases,
Doctor of Medical Sciences,
Professor, Academician of RANS,
Head of Department of Tuberculosis in Children
and Adolescents, Chief Pediatric TB Expert.
Build. 2, 4, Dostoevskiy St., Moscow, 127473
Phone: +7 (495) 681-92-36.
Email: v.a.aksenova@mail.ru
ORCID: 0000-0001-8555-6291

Dmitry A. Kudlay

Immunology Research Institute by the Russian Federal Medical
Biological Agency,
Doctor of Medical Sciences, Professor, Leading Researcher
of Laboratory of Personalized Medicine and Molecular
Immunology.
24, Kashirskoye Highway, Moscow, 115522
Phone: +7 (499) 617-10-27.
Email: D624254@gmail.com
ORCID: 0000-0003-1878-4467

Поступила 15.09.2019

Submitted as of 15.09.2019