Министерство здравоохранения Донецкой Народной Республики
Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького»

*На правах рукописи*

УДК 616-002.5+615.37]-06-037+616-006.442-053.35

**Суходольская Виктория Владимировна**

# ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПРИ ВАКЦИНОАССОЦИИРОВАННЫХ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАДЕНИТАХ. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ БЦЖ-ЛИМФАДЕНИТОВ

14.01.08-педиатрия

**Диссертация**
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Экземпляр диссертации идентичен по содержанию другим экземплярам, которые представлены в диссертационный Совет.

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Бобровицкая Антонина Ивановна

Ученый секретарь
диссертационного совета
Д 01.009.01, к.м.н.
Вустенко В.В.

Донецк – 2019

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

**ВВЕДЕНИЕ.** . . . . . 4

**РАЗДЕЛ 1. ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПРИ ВАКЦИНОАССОЦИИРОВАННЫХ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАДЕНИТАХ. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАВИТИЯ БЦЖ-ЛИМФАДЕНИТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)** . . . . . 12

1.1. Некоторые аспекты проблемы туберкулеза у детей. . . . . .12

1.2 Специфическая профилактика туберкулеза у детей. . . . . 20

1.3. Иммунный ответ на вакцинацию. . . . . 24

1.4. Осложнения БЦЖ-вакцинации. . . . . .28

**РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..** . . . . . .41

2.1. Материалы исследования . . . . . .41

2.2. Методы исследования . . . . . 44

2.1.2. Методы клинико-лабораторно-инструментальных исследований. . . . .44

2.2.2. Методы математической и статистической обработки лабораторных показателей . . . . . 46

**РАЗДЕЛ 3. ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ** . . . . . 54

3.1. Распределение новорожденных с различной оценкой по шкале Апгар в зависимости от антенатальных и перинатальных факторов. . . . . 54

3.2. Влияние перенесенных заболеваний матери различного генеза на состояние новорожденных . . . . . 62

**РАЗДЕЛ 4. ПРИЧИНЫ ОСЛОЖНЕНИЙ БЦЖ-ВАКЦИНАЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА**. . . . . 68

4.1.Клинико-патогенетические особенности БЦЖ-индуцированных лимфаденитов у детей раннего возраста . . . . . 68

4.2. Оценка индексов расширенной гемограммы у детей раннего возраста при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах в зависимости от БЦЖ-вакцины различных штаммов. . . . . 76

4.3. Показатели клеточного и гуморального звена иммунитета у детей раннего возраста при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах. . . . . .87
4.4. Прогностическая модель оценки реактивного потенциала организма детей, угрожаемых по развитию БЦЖ-индуцированных лимфаденитов. . . . . .91
4.5. Критерии прогнозирования риска развития БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов у детей раннего возраста. . . . . 96
**РАЗДЕЛ 5. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ** . . . . . 106
**РАЗДЕЛ 6. КАТАМНЕЗ**. . . . . .112
**АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.** . . . . . .115
**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** . . . . . .128
**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**. . . . . 133
**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ** . . . . . .136
**СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА**. . . . . 162

# ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Одной из актуальных проблем здравоохранения в настоящее время является заболеваемость туберкулезом. Во многих странах мира туберкулез вышел из-под контроля, поэтому ВОЗ провозгласила туберкулез глобальной опасностью (Отчет ВОЗ 2015). В общей проблеме данной патологии туберкулез детского возраста занимает ведущее место (М.М. Азаматова, 2011; Л.А. Барышников, 2012; В.А. Аксенова, 2014; О.И. Белогорцева, 2014; Н.В. Буняк, 2014). Анализ случаев неблагоприятных исходов при туберкулезе у детей Донецкой области в последние годы позволил определить, что среди умерших детей приблизительно 80% составили не привитые дети (Р.О. Моисеенко, 2009; Т.А Беломеря и соавт., 2011; Е.В. Янн, 2016).

В последние годы ведущим и обязательным профилактическим мероприятием по контролю над туберкулезом признана первичная профилактика в виде БЦЖ-вакцинации. Она обеспечивает защиту от туберкулезного менингита (64 %), диссеминированной формы туберкулеза (78 %), летальных исходов (65 %) у детей раннего возраста (Л.А. Митинская, 2001; С.В. Моховик, 2013; Л.А. Галинская, 2013; О.К. Кисилевич, 2013; Н.В. Башмакова, 2015; WHO, 2015). Однако, вакцина БЦЖ – живая культура, поэтому она может быть причиной развития осложнений, которые, в дальнейшем, влекут за собой отказы родителей от БЦЖ-вакцинации своих детей. В России показатель частоты поствакцинальных осложнений, которые носят в основном местный характер, составил 0,021 % (В.А. Аксенова, 2015).

**Степень разработанности темы исследования.** Изучению характера осложнений, возникающих после БЦЖ-вакцинации посвящены многие работы (Н.В. Гевлич, 2009; Е.А. Деткова, 2009; О.К. Киселевич, 2012; И.П. Журило, 2013; Д.Т. Леве, 2013; С.В. Моховик, 2013; В. В. Погорілий, 2014; В.А. Аксенова, 2015; A.A. Alrabiaah, 2012; C.A. Cuello-Garcia, 2013; S. Shagufta, 2014; W. Ying, 2014; G. Kuchukhidze, 2015; N. Elsidig, 2015; S. Al-Hammadi, 2017 и др.).

При развитии осложнений БЦЖ-вакцинации важную роль играет состояние гомеостаза и иммунной системы у детей раннего возраста, скрытые изменения которых клинически могут не проявляться (Ю.К. Абаев, 2006; І.С. Кратенко, 2010; В.В. Чоп'як та співавт., 2011; В.К. Таточенко, 2014). В настоящее время при оценке гомеостаза и иммунного статуса, особенно у детей раннего возраста, все большую диагностическую и прогностическую значимость приобретают расчётные индексы гемограммы, так как определенные сочетания показателей отражают интегральные характеристики гомеостатических систем организма, формирующих неспецифические адаптационные реакции. По изменениям в лейкоцитарной формуле, с учетом других гематологических показателей, можно судить о выраженности воспалительного процесса (Я.Я. Кальф-Калиф, 1941; В.К.Гусак и соавт., 2000; В.К. Островский, 2006; А.П. Торгунаков, 2008, С.В. Ходус, 2015). В то же время информативность и прогностическая значимость показателей гемограммы, в частности, эндогенной интоксикации и общего реактивного потенциала, у детей раннего возраста с осложнениями после БЦЖ-вакцинации изучены недостаточно.

Выше изложенное требует более углубленного изучения причин развития осложнений при БЦЖ-вакцинации детей раннего возраста. Это позволит расширить представление об особенностях патогенеза осложнений, прогнозировать риск их развития и будет способствовать улучшению качества жизни вакцинированных детей.

**Цель** исследования: Оценить состояние детей раннего возраста при вакциноассоциированных регионарных лимфаденитах путем изучения общего реактивного потенциала организма, иммунологической реактивности и показателей расширенной гемограммы и разработать критерии для прогнозирования риска развития БЦЖ-лимфаденитов.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать клинико-эпидемиологические аспекты осложнений БЦЖ-вакцинации у детей раннего возраста при использовании БЦЖ-вакцин различных штаммов.

2. Ретроспективно оценить значение перинатальных факторов у детей раннего возраста при вакциноиндуцированных регионарных БЦЖ-лимфаденитах в зависимости от штамма вакцины.
3. Установить прогностическую значимость показателей расширенной гемограммы, общего реактивного потенциала и иммунитета у детей раннего возраста с БЦЖ-лимфаденитами при БЦЖ-вакцинации различными штаммами.
4. Определить критерии прогнозирования риска развития БЦЖ-ассоциированных регионарных лимфаденитов у детей раннего возраста.
5. Разработать и предложить алгоритм наблюдения за детьми с вакциноассоциированными лимфаденитами в зависимости от штамма БЦЖ-вакцины.

**Объект исследования** – регионарные БЦЖ-индуцированные лимфадениты. **Предмет исследования**: показатели расширенной гемограммы, общего реактивного потенциала, индексы эндогенной интоксикации, клинико-патогенетические особенности БЦЖ-индуцированных лимфаденитов у детей раннего возраста.

**Научная новизна исследования.** В работе впервые на современном методологическом уровне проведена комплексная оценка состояния здоровья, общего реактивного потенциала и иммунологической реактивности организма у детей раннего возраста с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами на основе изучения индексов расширенной гемограммы. Это позволило оптимизировать представления о патогенезе развития осложнений при использовании БЦЖ-вакцин различных штаммов.

Впервые выявлены особенности разной степени выраженности нарушений общего реактивного потенциала по показателям гемограммы (НЭК, КФП, ИЛП, АНО); эндогенной интоксикации (индексов расширенной гемограммы ЛИИ, РОН, ИРО, ИСКЛ, ЛГИ, ЯИИ) при иммунизации БЦЖ-вакциной различных штаммов в зависимости от возраста у детей, имеющих БЦЖ-индуцированные регионарные лимфадениты.

Доказана значимость перинатальных и неонатальных факторов в формировании риска развития БЦЖ-ассоциированных регионарных лимфаденитов у детей раннего возраста.

Разработана система диагностических критериев (алгоритм) прогнозирования риска развития БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов с целью ранней диагностики их развития.

Патогенетически обоснован оптимальный вариант иммунизации БЦЖ-вакциной – дифференцированный индивидуальный подход к БЦЖ-вакцинации новорожденных и детей раннего возраста с учетом вакцинального штамма.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** В диссертации представлены теоретические обобщения и практические решения актуальной научной задачи: повышение эффективности БЦЖ-вакцинации, прогнозирование и ранняя диагностика осложнений в виде БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов. Полученные результаты исследования расширяют представление о патогенезе развития осложнений при БЦЖ-вакцинации у детей раннего возраста, а также позволяют прогнозировать риск развития осложнений, усовершенствовать их диагностику на ранних этапах, предупредить генерализацию специфической вакцинальной инфекции и обосновать дифференцированный подход к вакцинации.

Предложенный практическому здравоохранению алгоритм дифференцированного подхода к БЦЖ-вакцинации у детей раннего возраста на основе научно-обоснованных критериев риска развития БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов при использовании БЦЖ-вакцины различных штаммов позволит уменьшить количество осложнений и улучшить качество жизни вакцинированных, что имеет не только теоретическую, но и практическую значимость.

**Методология и методы исследования.** Методологической основой диссертационной работы стало проведение проспективного когортного клинического исследования детей раннего возраста с осложнениями БЦЖ-вакцинации с целью выявления критериев стратификации риска их развития,

включения в исследование и исключения из него, с соблюдением прав пациентов, согласно Хельсинкской декларации 1975 года с поправками от 2005 года. В исследования были включены 345 детей раннего возраста, имеющие осложнения в виде БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов. В первую группу вошли 206 детей, иммунизированных БЦЖ-вакциной, содержащей датский штамм SSI (Копенгаген); во вторую группу – 83 ребенка, иммунизированных БЦЖ-вакциной, содержащей российским штамм БЦЖ-1 (Москва); в третью группу – 56 детей, иммунизированных БЦЖ-вакциной со сниженным антигенным составом штамма БЦЖ-1 (Москва) – БЦЖм. Группой сравнения явились условно здоровые не привитые дети (n=30).

Методы исследования**:** эпидемиологические, клинические, лабораторные, иммунологические, инструментальные, статистические.

**Положения, выносимые на защиту:**

1. Особенности адаптации детей раннего возраста обеспечиваются состоянием новорожденных и их матерей;

2. Ответ на БЦЖ-вакцинацию у детей раннего возраста обеспечивается общим реактивным потенциалом организма, клеточным и гуморальным иммунитетом. Для оценки состояния защитных систем организм и наличия инфицированности новорожденных и детей раннего возраста при БЦЖ-вакцинации необходимо использовать комплексную оценку показателей общего реактивного потенциала организма, интегральных индексов эндогенной интоксикации, клеточного и гуморального иммунитета.

3. Дифференцированный подход к вакцинации с оценкой эпидемиологических, анамнестических, клинических и лабораторных параметров системы мать-плод-ребенок позволит предупредить развитие осложнений в виде БЦЖ-индуцированных лимфаденитов у новорожденных и детей раннего возраста при иммунизации БЦЖ-вакциной различных штаммов.

4. Своевременный мониторинг детей группы риска по развитию поствакцинальных осложнений позволит оптимизировать раннюю диагностику и

лечение поствакцинальных осложнений, что улучшит качество жизни иммунизированных детей.

**Степень достоверности и апробация результатов.** Достоверность результатов исследования определяется достаточным объемом и корректным формированием изучаемых выборок, применением принципов, технологий и методов доказательной медицины, достаточной информативностью современных методов обследования, адекватностью математических методов обработки данных поставленным задачам. Сформулированные выводы и рекомендации аргументированы, логически вытекают из результатов исследования.

Апробация работы проведена на Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики инфекционных заболеваний» (г. Ростов-на-Дону,13–15 мая 2015 г); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Система медицинского обеспечения в локальных войнах» (г. Ростов-на-Дону, 14–15 апреля 2016 г.); XVI конгрессе физиотерапевтов и курортологов республики КРЫМ «Актуальные вопросы организации курортной политики курортного дела и медицинской реабилитации» (г. Евпатория, июнь 2015 г); «1-й Республиканском съезде врачей Донецкой Национальной республики» (г. Донецк 16–17 июня 2016 г.); XVI Российском конгрессе «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» (г. Москва, 24–26 октября 2017 г.); Научном форуме Донбасса «Наука побеждать болезнь» (г. Донецк, 15–16 ноября 2017 г.); Международной научно-практической конференции, посвященной 80-летию Чеченского государственного университета (г. Грозный, 26–27 сентября 2018 г.), научно-практической конференции «Актуальные вопросы вакцинации» (г. Луганск,18 сентября 2019 г.)

Основные положения материалов диссертационной работы представлены на совместном заседании кафедры педиатрии, кафедры пропедевтической педиатрии и кафедры детских инфекционных болезней ГОО ВПО «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» (26.04.2019).

**Личный вклад соискателя.** Автором самостоятельно проведен информационно-патентный поиск, обоснована актуальность и необходимость

проведения исследования, сформулированы его цель и задачи, определена программа работы. Диссертантом выполнен отбор и формирование групп наблюдения, проведен анализ клинико-лабораторных показателей, расчет и оценка индексов расширенной гемограммы. Автором самостоятельно проведена статистическая обработка полученных в ходе исследования данных, проанализированы результаты исследования, сформулированы выводы и рекомендации. Диссертантом разработан алгоритм дифференцированного подхода к БЦЖ-вакцинации, методические рекомендации, данные для публикаций и выступлений на конференциях, оформлена диссертационная работа и автореферат.

**Публикации**. По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, в том числе 5 в изданиях Донецкой Народной республики, Российской Федерации и Украины, включенных в перечень ведущих рецензируемых научных изданий в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней кандидата, на соискание ученой степени доктора наук.

**Внедрение в практику результатов исследования.** Материалы диссертационной работы внедрены в практику КУ «Городской детской клинической больницы №1» г. Донецка (ДНР), КУ «Центра первичной медико-социальной помощи №7» г. Донецка (ДНР), Детского клинического центра г. Макеевки (ДНР), ГУ «Луганской городской многопрофильной детской больницы № 3» г. Луганск (ЛНР), МБУЗ «Детской городской больницы № 1 г. Ростова-на-Дону» (РФ).

Научные разработки по материалам диссертации используются в учебном процессе среди студентов и курсантов на кафедре педиатрии №2 ГОО ВПО ДОННМУ ИМЕНИ М. ГОРЬКОГО, а также ординаторов и слушателей циклов повышения квалификации по специальности «Педиатрия» на кафедре педиатрии, физиотерапии и курортологии факультета подготовки медицинских кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования

Медицинской академии имени С.И. Георгиевского (структурное подразделение) ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского.

## Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 164 страницах машинописного текста (основной объем – 133 страниц), включает в себя введение, шесть разделов, включающих обсуждение результатов исследования, заключение, выводы, практические рекомендации. В списке литературы приведено 218 источника, из них 145 отечественных и 73 иностранных. Иллюстрации включают 15 таблиц и 22 рисунка.

# РАЗДЕЛ 1
# ИНТЕГРАЛЬНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПРИ ВАКЦИНОАССОЦИИРОВАННЫХ РЕГИОНАРНЫХ ЛИМФАДЕНИТАХ. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА РАЗВИТИЯ БЦЖ-ЛИМФАДЕНИТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## 1.1. Некоторые аспекты проблемы туберкулеза у детей

В последние годы широко обсуждается стратегия улучшения здоровья населения планеты, которая предусматривает направление усилий на решение, прежде всего, проблемы здоровья детей и подростков. Данная проблема и в настоящее время остается актуальной. Официальная статистика Министерства Здравоохранения Российской Федерации и Украины свидетельствует о том, что состояние здоровья детей остается неудовлетворительным с тенденцией к дальнейшему росту заболеваемости. В России около 1/3 детей рождаются с различными осложнениями или заболевают на первом году жизни; не менее 12 % – недоношенными; из-за травм и заболеваний многие приобретают инвалидность [38; 70; 126; 134; 135].

Туберкулезная инфекция – социально обусловленное и наиболее распространенное заболевание в мире среди всех инфекционных болезней человека. По интенсивности заболеваемости туберкулезом можно косвенно судить о социально-экономической ситуации и состоянии медицинской помощи в стране и в отдельном регионе. Во многих странах мира данная болезнь вышла из-под контроля (Отчет ВОЗ, 2015). С 1993 года туберкулез (ТБ) признан ВОЗ глобальной проблемой, требующей самого пристального внимания. Туберкулезом инфицирована 1/3 часть населения земли. Во всем мире его бремя является существенным: регистрируется ~10,4 млн. случаев заболеваний и 1,8 млн. смертей от туберкулеза [107; 174; 214].

Эпидемия туберкулеза имеет более широкий размах, чем предполагалось ранее. Это вытекает из новых данных текущего эпиднадзора. Глобальная программа по туберкулезу ВОЗ отмечает три основные причины роста заболеваемости туберкулезом в мире: ВИЧ-инфекция, миграция населения и нарастание полирезистентности штаммов микобактерий туберкулеза [26; 137; 141; 164; 188; 196; 207]. Известно 18 ведущих стран с высокой заболеваемостью туберкулезом: Армения, Азербайджан, Белоруссия, Болгария, Эстония, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Латвия, Литва, Республика Молдова, Румыния, Российская Федерация, Таджикистан, Турция, Туркменистан, Украина, Узбекистан [127; 149; 172; 199; 215]. В них отмечается самый быстрый рост заболеваемости туберкулезом в мире: каждый день заражаются 1000 человек, ежегодно регистрируются 360 000 новых случаев заболевания туберкулезом, 90 % – коинфекций ТБ/ВИЧ, 99,5 % – МЛУ ТБ, 91 % – смертности от туберкулеза. На Индию, Китай и Российскую Федерацию приходится 45% от общего числа случаев заболевания туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью, в том числе и в Донецкой области [125; 173; 176; 209; 215].

Глобальный прогресс зависит от ранней диагностики, адекватного лечения и профилактики туберкулеза – темпы снижения заболеваемости туберкулеза во всем мире за период 2014–2015 гг. составили 1,5 %. Стратегия ВОЗ по ликвидации туберкулеза в период 2016–2035 гг. предусматривает 4–5 % снижение в год. Несмотря на то, что численность умерших от туберкулеза сократилась на 22 % (2000–2015 гг.), туберкулез остается одной из 10 ведущих причин смерти во всем мире. Поэтому ВОЗ провозгласила туберкулез глобальной опасностью [99; 180; 184; 204;210; 217;214].

В общей проблеме туберкулеза детский туберкулез занимает ведущее место [4; 17; 26; 85; 132; 207]. Число впервые инфицированных туберкулезом детей за последнее десятилетие увеличилось приблизительно более чем в 2 раза и составляет в отдельных регионах до 2,0 %. Заболеваемость туберкулезом у детей в возрасте 0–14 лет в России составила 16,72 на 100 тыс. населения (0,016 %).

Среди детей первого года жизни заболеваемость составила 7,21 на 100 тыс. детского населения (около 0,007 %), 1–2 года – 15,51, 3–6 лет – 22,5. В структуре детской смертности от туберкулеза преобладает смертность детей в возрасте до 3-х лет [9; 35; 54; 62].

Рост заболеваемости туберкулезом среди детей является чрезвычайно неблагоприятным прогностическим признаком, что свидетельствует об отсутствии в ближайшие годы улучшения эпидемической ситуации по туберкулезу [60; 104; 106]. Эпидемия туберкулеза в Украине зарегистрирована с 1995 года, непрерывно прогрессирует и сопровождается увеличением заболеваемости, а также смертности в 2-3 раза что подтверждается, прежде всего, высокой заболеваемостью туберкулезом детского населения [127; 132; 137; 141]. Эта проблема в последние годы сохраняется лидирующей как в России, так и на Украине [17; 62; 125]. За период (2007–2013 гг.) инфицированность детей в семилетнем возрасте колеблется в пределах 30–50 %, подростков – 50–60 %, взрослых – 90 % случаев.

В условиях военного конфликта на Донбассе (крупный промышленный регион) постоянно отмечается как рост общей заболеваемости детей, так и туберкулезом, так как стрессовая ситуация и техногенное загрязнение окружающей среды способствует появлению большей антигенной нагрузки на организм и вызывает существенные нарушения в естественной резистентности и иммунологической реактивности организма, что способствует развитию болезни.

Ухудшение эпидемической ситуации по туберкулезу среди детей и подростков во многом обусловлено социальными проблемами. Шанс реализации социальных факторов, как риска развития туберкулезной инфекции значительно повышается как в условиях контакта с больными туберкулезом, так и наличия сниженной иммунной прослойки.

Туберкулез (ТБ) является мало контагиозным заболеванием, для развития которого необходимо иметь генетическую предрасположенность, фоновую тяжелую патологию, иммунодефицит, длительный семейный контакт. При контакте с выделителями микобактерии туберкулеза (МТБ) – ежедневно 8 часов в

течение 6 мес. или 24 часа в течение 2 мес., риск заражения составляет 50 %. Наиболее опасными группами риска заболевания туберкулезом являются дети из очагов туберкулезной инфекции [11; 13; 20; 36; 72; 81; 92; 103; 108; 205]. Уровень заболеваемости контактных по туберкулезу продолжает оставаться высоким, особенно в очагах туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью. Интенсивный показатель остается значительным (8,3–12,2 на 100 тыс. контактных). Согласно данным Скрипка Л.В. и соавторы (2016) показатель заболеваемости детей до 14 лет вырос на 13,6 % и составил 5,0 случаев на 100 тыс. (2015 г.) против 4,4 (2014 г.). Кроме того, данная проблема приобретает особое значение в связи с тем, что резко изменился характер очагов за счет увеличения многодетных социально-дезадаптированных семей, ВИЧ-инфицированных, проживающих в условиях военного конфликта (стрессовая ситуация) [24; 30; 103; 109]. Необходимо учитывать и тот факт, что в настоящее время очаг туберкулезной инфекции чаще возникает в молодых семьях, что, безусловно, увеличивает шанс распространения туберкулеза среди детей. Более высокая заболеваемость и смертность среди детей от родителей, больных туберкулезом, так как имеется длительный непосредственный контакт [11; 72; 92; 104]. В этих семьях источник инфекции – больной член семьи может уклоняться от лечения, а болезнь приобретает хроническое течение.

Тип внутрисемейных отношений занимает одну из значимых позиций, сопутствующих реализации туберкулезной инфекции у детей. На рост заболеваемости туберкулезом среди детей влияют элементы социальной дезадаптации, в частности, асоциальное поведение, приобщение к вредным привычкам: курению, алкоголю, наркотическим и токсическим веществам. В данных семьях отсутствует внимание к здоровью детей и подростков, как правило, игнорируются специфические и неспецифические профилактические мероприятия [39; 45; 58; 136]. Так, среди лиц с впервые выявленным активным туберкулезом высокий удельный вес составили дети и подростки (60–70 %) из социально незащищенных семей [2; 11; 34; 36; 48; 83]. В благополучных семьях возрастает частота отказов от профилактических мероприятий, мотивированная

неверием в их эффективность и страхом развития неблагоприятных эффектов БЦЖ-вакцинации. Поэтому знание и учет медико-социальных факторов риска в семьях детей с наличием туберкулезной инфекции позволят правильно планировать и проводить соответствующие профилактические мероприятия в очагах.

Кроме того, недостаточно изучены пути заражения и способы проникновения этиологического агента в организм [3; 66; 68; 80]. В настоящее время взгляды ученых и работников практического здравоохранения на туберкулез у детей резко изменились – не отрицается вероятность внутриутробного и перинатального инфицирования, что приводит к реализации врожденного туберкулеза [46; 105; 119; 123; 193]. У данных детей зачастую на первом месяце жизни регистрируется положительная туберкулиновая проба; в отдельных случаях продолжительность жизни составляет 4-6 месяцев, и основной причиной неблагоприятного исхода является генерализация процесса [44; 67; 83; 194]. Существует мнение о более широком распространении внутриутробной туберкулезной инфекции в виде хронизации процесса и латентных форм. Под влиянием различных неблагоприятных факторов жизни и окружающей среды латентная инфекция может проявиться в виде органного туберкулеза [16; 52; 105; 147; 202].

Особую группу риска по развитию туберкулеза представляют дети раннего возраста и подростки в связи с анатомическими и функциональными особенностями организма [20; 45; 50; 53; 80; 68; 116]. У детей раннего возраста и первого года жизни отмечается незрелость бронхолегочного аппарата – узкий просвет бронхов, мягкие хрящи, большое количество бокаловидных клеток, выделяющих слизь, и повышенная вязкость бронхиального секрета способствуют нарушению бронхиальной проходимости, а недостаточная выработка альвеоцитами сурфактанта, дефицит антитрипсина и ферментов клеточных лизосом приводят к снижению защиты от МТБ. Несовершенство иммунологических механизмов проявляется снижением мобилизации полинуклеаров в ответ на воспалительные стимулы в 2–3 раза (по сравнению с

взрослыми), активности альвеолярных и интерстициальных макрофагов, понижением функциональной недостаточной дифференциацией лимфатической системы, состоянием естественной резистентности макроорганизма и иммунологической реактивности [64; 99; 115].

Установлено, что у детей раннего возраста клетки CD4 продуцируют в 10 раз меньше интерферона и интерлейкина-2, что приводит к снижению иммунологической защиты организма. Несовершенство лимфатического аппарата у данных детей является основной причиной генерализации туберкулезной инфекции. В подростковом периоде происходит активная гормональная перестройка организма и интенсивный рост ребенка. Это проявляется в метаболическом и иммунологическом дисбалансе, что в совокупности с другими факторами обуславливает повышение уровня заболеваемости и неблагоприятное течение туберкулеза [48; 50; 61; 117].

Большое значение в патогенезе страдания имеет проблема уменьшения иммунной прослойки среди детей. Сокращение иммунной прослойки объясняется также увеличением числа детей и подростков, страдающих различной врожденной, соматической, инфекционно-воспалительной патологией, с отсутствием знака БЦЖ [61; 91; 162; 188; 189; 213]. Свыше 80 % впервые заболевших туберкулезом детей имеют различную сопутствующую патологию (1/3 из них относится к категории часто болеющих). Одним из ведущих факторов по развитию активного туберкулеза у детей являются частые острые респираторные инфекции. Часто и длительно болеющие дети имеют больший риск развития активного туберкулеза по сравнению со здоровыми детьми аналогичного возраста [8; 10; 124]. Наличие хронической соматической и инфекционной патологии органов дыхания у инфицированных МБТ детей, оказывают отрицательное влияние на течение и исход латентной туберкулезной инфекции [14; 59; 90; 91; 112]. Сопутствующая патология при первичном инфицировании способствует значительному снижению неспецифической иммунологической реактивности организма и влияет на уровень специфической,

создавая тем самым неблагоприятный фон в преодолении туберкулезной инфекции [13, 20].

Дети с положительной туберкулиновой пробой не считаются больными активным туберкулезом, однако имеют дополнительные факторы риска, которые могут при снижении естественной резистентности организма способствовать переходу носительства микобактерий туберкулеза в заболевание [10; 14; 64; 49; 59; 36].

Возникновению туберкулеза способствуют различные причины, среди которых особое значение имеют первичный и вторичный иммунодефицит [36; 129; 151; 160; 162]. При наличии ВИЧ-инфекции вероятность заболеть туберкулезом возрастает в 1,5 раза (с 30 % до 50 %), так как туберкулез усугубляет имеющийся иммунодефицит [24; 30; 44; 71; 120; 193]. Распространение ВИЧ – инфекции внесло радикальные изменения в эпидемиологию туберкулеза на планете. В последние годы ВИЧ-инфекция является самым серьезным фактором риска развития туберкулеза у лиц, инфицированными МБТ. Число ВИЧ-инфицированных составляет более 40 млн., при этом из них у 1/3 развился туберкулез. Распространение туберкулеза, как среди основного населения так и ВИЧ-инфицированных неодинаково. В России от момента повышения заболеваемости туберкулезом (1987–1991гг.), среди ВИЧ-инфицированных значительно увеличилось колличество заболевших туберкулезом. К 2004 г. число зарегистрированых случав ТБ у ВИЧ-инфицированных превысило 300 тыс., из них более 12 тыс. – дети до 14 лет. Туберкулез диагностируется у 50 % больных на разных стадиях ВИЧ-инфекции. Согласно данным [188; 194; 210] при дальнейшем распространение ВИЧ-инфекции уровень младенческой смертности возрастет на 25 % и среди детей младше 5 лет – на 100 %.

Дети, инфицированные вирусом иммунодефицита человека, более подвержены воздействию МБТ, так как ВИЧ поражает иммунокомпентентные клетки – основу противотуберкулезного иммунитета. Их уменьшение в организме значительно нарушает клеточный иммунитет. Этот фактор является одним из

объясняющих причину нередкого сочетания ВИЧ-инфекции и туберкулеза – Ко-инфекция. Эта связь повышает риск эндогенной реактивации инфекции (переход латентного состояния в клинически выраженную форму болезни).

У ВИЧ-инфицированных детей раннего возраста туберкулез протекает с наклонностью к диссеминации, генерализации процесса с поражением центральной нервной системы. Полиорганность поражений при туберкулезной инфекции обусловленна не только состоянием иммунной системы, но и отсутствием специфического противотуберкулезного иммунитета. На фоне ВИЧ-инфекции изменяется иммунопатогенез туберкулеза, очень часто у инфицированных МБТ детей реакция на стандартный туберкулин в дозе 2 ТЕ – отрицательная, что затрудняет своевременную диагностику заболевания. У БЦЖ невакцинированных при позднем выявлении туберкулеза зачастую наблюдается диссеминация процесса. У детей первого года жизни наиболее тяжелым проявлением болезни является милиарный туберкулез и поражение нервной системы – туберкулезный менингит. Прогноз при туберкулезном менингите неблагоприятный – инвалидизация (слепота, глухота, параличи) или летальный исход [9; 46; 194; 211].

Таким образом, до настоящего времени важнейшей проблемой остаются трудности мониторирования и контроля заболеваемости туберкулезом у детей в связи с многофакторностью процесса. Факторами риска развития туберкулеза у детей, прежде всего, являются недостаточный охват специфической иммунопрофилактикой, особенно при наличии контакта с больным туберкулезом; изменения характера туберкулиновой чувствительности; фоновая соматическая и инфекционная патология; недостаточность специфической профилактики; особенности характера естественной резистентности организма и иммунологической реактивности в условиях длительного стресса.

Актуальными, по-прежнему, сохраняются ранняя диагностика туберкулеза, особенно латентных форм, эпидемиологические особенности: увеличение количества социально-дезадаптированных семей, очагов туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя; Ко-инфекция

(ВИЧ/туберкулез); оптимизация иммунологической прослойки (охват специфической и неспецифической профилактикой).

Проведенный обзор современных отечественных и зарубежных источников литературы свидетельствует о наличии научных работ, посвященных современным особенностям проблемы туберкулеза, особенно у детей. Проблема туберкулеза в настоящее время не только не утратила своей актуальности, но стала лидирующей проблемой на планете, особенно и в условиях военного конфликта. Факторами риска развития туберкулеза у детей следует считать, прежде всего, недостаточный охват специфической иммунопрофилактикой, особенно при наличии контакта в очаге инфекции туберкулеза. Поэтому возникает необходимость усовершенствования специфической и неспецифической профилактики, ранней диагностики, лечения туберкулеза у детей, которые должны занять ведущее место в общей системе мер улучшения состояния здоровья подрастающего поколения.

## 1.2. Специфическая профилактика туберкулеза у детей

В эволюционном развитии человечества для микобактерии туберкулеза естественной средой обитания является человек. Однако они способны вызывать очень тяжелое заболевание, зачастую с неблагоприятным исходом, особенно у детей раннего возраста. У детей первых 2-х лет жизни после заражения организма микобактериями туберкулеза возможно массивное распространение инфекции (милиарный туберкулез, туберкулезный менингит, туберкулезный сепсис), у старших – иммунная система успевает локализовать инфекцию на уровне легких [48; 52; 113; 194; 211]. МБТ убивают и калечат больше взрослых лиц в возрасте от 15 до 59 лет, чем любая другая болезнь в мире. Из всех предотвращаемых случаев смерти непосредственно на ТБ приходятся 26 %. В последние годы эпидемическая ситуация по туберкулезу во всем мире с каждым годом ухудшается [35; 85; 108; 127; 141; 213; 214]. Поэтому большинство ученых считают, что одним из значительных достижений медицинской науки и

приоритетных направлений в системе мер профилактики туберкулеза у детей раннего возраста является БЦЖ-вакцинация, которая применяется повсеместно [22; 56; 174; 195; 172; 217].

По обобщенным литературным данным самой первой вакциной является живая аттенуированная Bacillus Calmette-Guérin (BCG), которая была создана в 1908 году in vitro. Изолят специальной культуры – Mycobacterium bovis был выделен от болеющих туберкулезом коров и культивировался для снижения вирулентности в течение 13 лет [56; 175; 168; 208; 212].

Вакцина-БЦЖ получила широкое распространение с 1921 года и продолжает использоваться в настоящее время во всем мире. После ее включения в 1974 году в Расширенную программу иммунизации ВОЗ глобальные показатели охвата ею в эндемичных по ТБ странах превысили 80 %. В настоящее время вакцину БЦЖ ежегодно получают около 100 миллионов детей. Названа она в честь ее первооткрывателей французского бактериолога Альберта Кальметта и ветеринара Камиля Гарена. В ранние годы вакцинации, все культуры БЦЖ главным образом производились в Институте Пастера в Париже, Франция. С 1924 по 1931 года данная вакцина была впоследствии распространена в другие лаборатории. Для предотвращения дальнейшего изменения от первоначальной БЦЖ с 1956 года ВОЗ хранит лиофилизированные посевные серии вакцинных штаммов. Новые партии вакцины производятся из посевного материала путем культивирования бациллы в искусственной среде. По прошествии 6–9 дней культура извлекается, фильтруется, концентрируется, а затем гомогенизируется и разбавляется перед лиофилизацией окончательного продукта. Разведенная вакцина содержит как живые, так и убитые бациллы. Количество культивированных бацилл на дозу и биохимический состав вакцины существенно варьирует в зависимости от штамма и метода изготовления вакцины. На рынке появились разные фармацевтические компании, которые стали производить в 40 городах мира вакцины БЦЖ с другими бактериологическими штаммами. Существует большое количество штаммов БЦЖ, однако на штаммы Дании SSI 1331, Бельгии «Глаксо» 1077, Москвы БЦЖ-1 (Россия), Пастера 1173 P2

(Франция) и Токио 172 (Япония) приходится около 90 % вакцинаций БЦЖ в мире. Некоторые штаммы используются только в стране производства: БЦЖ-штамм Тайса, широко используется в США, вакцинный штамм Копенгаген – в Англии. Известны некоторые различия в молекулярных и генетических характеристиках этих штаммов [158; 178; 179; 181; 218]. Однако, степень их эффективности и безопасности не совсем понятны ученым. В странах Восточной Европы с высокими показателями заболеваемости ТБ и в странах СНГ, в основном используется штамм БЦЖ-1 (Москва). По результатам некоторых исследований вакцины БЦЖ Дании и Пастера оказались более иммуногенными, однако, нет подтверждений какая, из вакцин этих штаммов обладает большей эффективностью. Поэтому в настоящее время нет стандартов, рекомендующих использовать то или иной штамм для профилактики туберкулеза. Во всем мире с 1945 г. вакцинировано более 3 миллиардов человек. Эпидемиологическая ситуация и сегодня оставляет этот вид противотуберкулезной профилактики на одном из первых мест. В литературе имеются сведения о том, что иммунизация БЦЖ помогает защитить вакцинированных, особенно младенцев и детей, против гематогенного распространения туберкулеза и туберкулезного менингита на 78 % и 64 % соответственно [148; 211]. Вакцинация против туберкулеза осуществляется более чем в 200 странах, а свыше 150 стран ее проводят впервые дни после рождения ребенка. Так, в 2007 г. в мире были привиты против туберкулеза 89 % новорожденных. Ряд развитых стран с низкой заболеваемостью (< 25 на 100 тыс.) США, Канада, Франция прививают только пациентов из групп риска. Однократная доза вакцины вводиться сразу всем младенцам как можно скорее после рождения. БЦЖ-вакцинация включена в национальные Календари прививок детей в большинстве стран с высокой заболеваемостью ТБ (40 случаев на 100 000 населения) [153; 173; 204; 217]. В России массовая вакцинация БЦЖ необходима, так как сохраняется высокая заболеваемость туберкулезом. Поэтому иммунизация только детей групп социального риска – неприемлема [5; 22].

Общая позиция ВОЗ состоит в том, что вакцины для крупномасштабного использования должны: 1) соответствовать требованиям в отношении качества,

сформулированным в существующем заявлении ВОЗ по качеству вакцин; 2) быть безопасными и оказывать существенное влияние на саму болезнь во всех целевых группах населения; 3) легко адаптироваться к календарям прививок и времени проведения национальных программ иммунизации детей, если они предназначены для детей грудного и раннего возраста; 4) не оказывать существенного влияния на иммунный ответ других, одновременно вводимых, вакцин; 5) разрабатываться в соответствии с общими техническими требованиями, например, в отношении их хранения в условиях холодовой цепи и возможностей для хранения [47; 49; 57; 173; 212].

Вакцинация БЦЖ показана: 1) всем детям грудного возраста, проживающим в высоко эндемичных по туберкулезу районах; 2) детям грудного возраста и детям особого риска возникновения туберкулезной инфекции, иными словами, в низкоэндемичных районах; 3) лицам, подвергающимся воздействию микобактерий туберкулеза с множественной лекарственной резистентностью. Противопоказания к вакцинации БЦЖ имеют лица с нарушениями иммунитета (ВИЧ-инфекцией с клиническими проявлениями), с установленным или подозреваемым врожденным иммунодефицитом, лейкемией, лимфомой или генерализованным злокачественным заболеванием; пациенты, проходящие терапию препаратами, подавляющими иммунитет (кортикостероидами, алкилирующими агентами, антиметаболитами, лучевой терапией); беременные.

Продолжительность действия защиты после вакцинации БЦЖ новорожденных не очень хорошо известна, однако считается, что по истечению 10–20 лет она постепенно снижается до незначительного уровня. Она не предотвращает первичное инфицирование или реактивацию латентного ТБ, которая является основным источником распространения микобактерий среди населения, а также не влияет на течение и интенсивность эпидемического процесса [47; 179; 175; 195; 196]. Однако, несмотря на это, вакцина БЦЖ является единственным препаратом, применяемым для иммунизации против туберкулеза. За прошедшие годы вакцинация БЦЖ позволила спасти тысячи человеческих жизней. Анализ случаев смерти от туберкулеза детей в Донецкой области, как и

во всем мире, за последние годы позволил определить, что 80 % умерших не были привиты вакциной БЦЖ. Эта вакцина относительно безопасна, недорогая и требует лишь время.

В последние годы произошло резкое увеличение числа противотуберкулезных вакцин-кандидатов, проходящих оценку в научных лабораториях [6; 73; 178; 158; 167; 184; 177; 197; 206]. Лучшее понимание иммунологических недостатков БЦЖ и впечатляющий прогресс в знаниях генома микобактерий открывают возможности для появления перспективных новых препаратов. Основными направлениями в разработке вакцин являются предотвращение инфицирования новых субъектов, предотвращение реактивации латентной инфекции и терапевтические вакцины для предотвращения рецидивов у больных туберкулезом. К числу наиболее предпочтительных научных исследований в настоящее время относятся рекомбинантные модифицированные вакцины БЦЖ, аттенуированные штаммы M.tuberculosis, субъединичные вакцины и ДНК-вакцины [150; 182; 187; 203].

## 1.2. Имунный ответ на вакцинацию

Развитие гуморальных и клеточных иммунных реакций связано с двумя различными субпопуляциями (CD4+) Т-клеток хелперов, обозначаемых как Th1, Th2. В ответ на антигенную стимуляцию Th1 и Th2 клетки секретируют различный спектр цитокинов, осуществляющих регуляцию иммунного ответа. Т-хелперы 1-го типа продуцируют ИЛ–2, ИЛ–12, ИФН–γ, ФНО–β и др. и обеспечивают клеточный иммунитет, а Т-хелперы 2-го типа синтезируют ИЛ–4, ИЛ–5, ИЛ–6,ИЛ–10, и участвуют совместно с В-клетками в процессе антителообразовании. В большинстве случаев, иммунная система развивает именно тот ответ, который наиболее эффективен для элиминации антигена или патогена: клеточно-опосредованный, гуморальный, сочетанный. Как гуморальный, так и клеточный иммунный ответ на введение любого антигена протекает в несколько этапов. На первом этапе происходит активация иммунокомпетентных клеток при взаимодействии с антигеном, затем клональная

пролиферация Т- и В-лимфоцитов, и, на заключительном этапе – превращение значительной части супрессорно-цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+) в эффекторные клетки, а В-клеток – в антителообразующие.

Одновременно формируются клетки памяти, которые обеспечивают иммунный ответ при повторной встрече с антигеном (вакциной или возбудителем заболевания). После парентерального введения вакцина через афферентные лимфатические сосуды поступает в регионарные лимфоузлы, где фагоцитируется и в Т- и В-зонах представляется дендритными клетками и макрофагами/моноцитами в виде комплекса, состоящего из антигена вакцины и антигенов HLA II или I класса, а так же С3-компонента комплемента наивным Т-лимфоцитам-хелперам. Для активации Т-клеток необходим цитокиновый сигнал (ИЛ-1β) от антигенпредставляющих клеток. Первыми начинают делиться Т-хелперы (CD4+), на поверхности которых экспрессируются рецепторы к ИЛ–2 (CD25+). Активированные Т-лимфоциты превращаются в лимфобласты и продуцируют цитокины, влияющие на активацию и дифференцировку В-лимфоцитов, цитотоксических клеток, макрофагов и др. Эти события сопровождаются образованием активного зародышевого центра и появлением плазматических клеток в мозговом веществе лимфоузла. Пролиферация В-клеток начинается под влиянием ИЛ–4, а дальнейшая дифференцировка и трансформация в антителопродуценты – плазмоциты под действием ИЛ–5, ИЛ–6, которые переключают также синтез иммуноглобулинов с одного класса на другой. Иммунизация, как и естественная инфекция, индуцирует выработку антител классов IgG, IgM, IgA, IgE. Иммуноглобулины формируют разнообразные антитела, позволяющие распознать до 100 триллионов антигенов. Антителообразование при первичном введении вакцины (первичном иммунном ответе) характеризуется появлением сначала антител класса IgM с переключением, в дальнейшем, на IgG. Синтезировавшиеся антитела соединяются с антигеном вакцины, формируя иммунные комплексы. Дендритные клетки вторичных фолликулов прочно связывают иммунные комплексы и участвуют в генерации В-клеток памяти. Выделяют 3 фазы антителообразования: латентную –

(период между введением антигена и появлением антител в крови), фазу роста (накопления антител с формированием выраженного плато) и фазу снижения специфического иммунитета. Чем быстрее снижается иммунитет, тем быстрее необходимо вводить бустерную дозу вакцины. Вторичный иммунный ответ характеризуется отсутствием латентной фазы и быстрым приростом антител класса IgG (бустер эффект) за счет активации пула В-клеток памяти и трансформации их в антителопродуценты под воздействием ИЛ–2 и ИЛ–10. Повторное введение вакцины на фоне сохранения высокого уровня антител не всегда вызывает бустер эффект. В таких случаях уровень специфических антител не увеличивается и, даже, может уменьшиться. Повторное введение живой, вирусной вакцины стимулирует также и клеточный иммунитет. Существенная роль в этом процессе принадлежит дендритным клеткам периферических лимфоузлов.

В норме образование специфических цитотоксических клеток и антител ограничено. Их избыточное количество может спровоцировать иммунопатологическое (аутоиммунное) заболевание. В контроле интенсивности иммунных реакций участвуют гены иммунного ответа главного комплекса гистосовместимости, субклассы иммуноглобулинов, антиидиотипические антитела, иммунные комплексы, а также сами цитокины, путем торможения продукции цитокинов реципрокной субпопуляции. Цитокины (интерлейкины, интерфероны, факторы некроза опухоли, колониестимулирующие факторы, хемокины) – растворимые медиаторы гликопротеидной природы, вырабатываются практически всеми клетками организма (преимущественно Т-хелперами и макрофагами). Они не обладают антигенспецифичностью, но способны осуществлять активирующие или ингибирующие функции в иммунной системе, передавая сигнал от клетки к клетке. В организме цитокины образуют единую систему – цитокиновую сеть. В покоящейся иммунной системе их продукция незначительна, синтез цитокинов стимулируют антигенспецифические иммунные процессы. Существует определенная последовательность в их выработке под воздействием антигена. Первым появляется ИЛ–2, затем ИЛ–4,

ИЛ–5, ИЛ–10, ИЛ–9 и ИФН–γ, что обусловлено различием клеток-продуцентов (моноциты, макрофаги, дендритные клетки или лимфоциты). Синтез цитокинов в регионарном лимфатическом узле в силу не одновременности вовлечения в реакцию различных клеток продолжается до 3–5 суток. В норме цитокины, образуемые при первичном иммунном ответе поступают в кровоток в количестве недостаточном для проявления системных общетоксических реакций. Микробные антигены, являясь сильными иммуногенами и, выступая в роли модуляторов иммунного ответа, могут вызывать неспецифическую иммуностимуляцию или угнетать иммунологическую реактивность, воздействуя на количество лимфоцитов, их функциональную активность и метаболизм. Факторы, участвующие в иммунных реакциях (Т-хелперы, Т-супрессорно-цитотоксические клетки, цитокины), также как сами антигены вакцин, помимо основного воздействия (создания специфического иммунитета), оказывают неспецифическое влияние на организм.

Вакцины и их компоненты (адьюванты) способны вызывать аутоиммунные реакции, специфическую и неспецифическую сенсибилизацию. Развитие аллергических проявлений связано с антителами класса IgE, циркулирующими иммунными комплексами, содержащими антитела класса IgM или IgG с привлечением комплемента, а также с реакциями гиперчувствительности замедленного типа. При генерализованной активации клеток иммунной системы происходит накопление цитокинов с развитием системных реакций. Наиболее широкий спектр активностей демонстрируют ФНО–α, ИЛ–1β, ИЛ–6. Действуя в качестве эндогенных дифференцировочных или активационных факторов иммунной системы и\или в роли провоспалительных медиаторов, они определяют уровень и интенсивность иммунных реакций, а также появление интоксикации, лихорадки и других клинических симптомов. Известно, что увеличение количества провоспалительных цитокинов (ФНО–α, ИЛ–1β, ИЛ–6) может приводить к возникновению различных патологических состояний организма, таких как кахексия, сепсис, церебральные нарушения, аутоиммунитет и др. Таким образом, в формировании специфического иммунного ответа на вакцинацию

участвуют многочисленные факторы клеточного и гуморального иммунитета, что определяет важность их адекватного функционирования у привитых. В то же время, вакцина и факторы иммунитета, стимулируемые ее введением, могут «запустить» серьезные нарушения в иммунной системе и организме привитого и вызвать развитие поствакцинальных осложнений [99; 133; 142].

## 1.4. Осложнения БЦЖ-вакцинации

После многократных пассажей культура БЦЖ утрачивает патогенные свойства, однако остается иммуногенной. При введении в организм новорожденного (на 3–5 сутки жизни) вакцина БЦЖ ведет себя подобно вирулентным микобактериям туберкулеза и способствует развитию специфического иммунитета. При определенных условиях микобактерии могут вызывать клинически выраженный процесс со всеми чертами туберкулезного воспаления [63]. Наиболее уязвимы новорожденные и дети раннего возраста, так как для данного периода жизни характерно состояние физиологического иммунодефицита, в связи, с чем возможно развитие осложнений [1; 22].

У детей раннего возраста иммунная система окончательно не сформирована и потому активность иммунитета снижена (возрастная особенность организма). Одной из особенностей клеточного иммунитета у новорожденных является наличие большого процента так называемых «невинных» лимфоцитов, то есть необученных лимфоцитов, которые не встречались ранее с антигенами (не сенсибилизированы). Другой особенностью клеточного иммунитета новорожденных детей является сниженная киллерная активность Т-лимфоцитов. Полноценной реакции лимфоцитов на антигены мешает также избыточный уровень Т-лимфоцитов-супрессоров клеток, которые подавляют иммунный ответ. Данные особенности клеточного иммунитета необходимы для нормального развития плода внутриутробно – в условиях постоянного взаимодействия с клетками и веществами материнского организма, а также для предотвращения чрезмерной реакции иммунной системы в ответ на высокую антигенную

стимуляцию после рождения ребенка. Однако данные особенности клеточного иммунитета новорожденного приводят к недостаточности иммунного ответа в ответ на вторжение инфекции [42; 55; 115; 129; 146].

Как известно, целью вакцинации является формирование иммунологической памяти. В процессе иммунного ответа, как при вакцинации, так и при инфекционном процессе формированию Т- и В- клеток памяти предшествует последовательная активация макрофагального, клеточного, гуморального звеньев иммунной системы, которая сопровождается закономерными изменениями в функционировании нейроэндокринной, сердечнососудистой, выделительной и других систем организма [1; 6; 92; 143].

При введении различных бактериальных и вирусных вакцин происходят однотипные изменения в иммунной системе, которые носят двухфазный характер. Первая фаза – имуностимуляция, сопровождающаяся увеличением числа циркулирующих лимфоцитов, Т-хелперов, В-лимфоцитов. Вторая фаза – фаза транзиторного иммунодефицита развивается через 2–3 недели после введения вакцины и характеризуется снижением численности всех субпопуляций лимфоцитов, и снижения их функциональной активности – способности отвечать на митогены, синтезировать антитела. У некоторых привитых детей отмечался выраженный иммунодефицит – продолжительностью до 4,5 месяцев.

В связи с тем, что Т-хелперам принадлежит центральная роль в организации и регуляции комплексного иммунного ответа, снижение их числа и функциональная недостаточность в поствакцинальном периоде могут индуцировать снижение активности системы фагоцитоза и В-звена иммунитета. Клинически это может проявляться высокой частотой бактериальных осложнений [5; 15; 87; 133].

Определённый вклад в развитие поствакцинального иммунодефицита может вносить развивающийся при БЦЖ-вакцинации общий адаптационный синдром, который сопровождается угнетением выработки интерферона, функции NK-клеток. Помимо изменения численности и функциональной активности различных субпопуляций лимфоцитов, вакцинация вызывает изменения и в

системе неспецифической реактивности – угнетение активности комплемента, пропердина, лизоцима, бактерицидных свойств сыворотки крови, фагоцитарной активности лейкоцитов, что особенно выражено в первые 15 дней после прививки, а также интерфероновую гипореактивность длительностью до 6 месяцев [23; 57; 107; 143]. Общее число осложнений после вакцинации БЦЖ по данным разных авторов колеблется от 0,004 до 2,5 % случаев, после ревакцинации — 0,003% [1; 5; 65; 126; 130; 139; 144; 163].

Согласно данным литературы принято различать вакцинальные реакции и осложнения [100; 142]. Четкую грань между данными состояния очень трудно провести. В соответствии с Законом РФ от 17.09.1998 N 157–ФЗ и Законом ДНР №90–IНС от 04.09.2015 «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» к поствакцинальным осложнениям относятся тяжелые и/или стойкие нарушения состояния здоровья вследствие профилактических прививок. В международной практике все отклонения здоровья в поствакцинальном периоде принято считать «неблагоприятными событиями» – adverse events [212; 214; 216].

Все неблагоприятные последствия после прививки БЦЖ экспертами ВОЗ предложено рассматривать как БЦЖ-инфекцию или БЦЖит (BCG disease, BCGitis) [156; 161; 186]. Осложнения, возникающие при вакцинации БЦЖ (по классификации, предложенной Международным союзом по борьбе с туберкулёзом ВОЗ в 1984 г.) делятся на несколько категорий:

1. Локальные кожные поражения (подкожные инфильтраты, холодные абсцессы, язвы, келоидные рубцы) и регионарные лимфадениты.

2. Персистирующая и диссеминированная BCG-инфекция без летального исхода (волчанка, оститы и др.).

3. Диссеминированная BCG-инфекция, генерализованное поражение с летальным исходом, которое отмечается при врожденном иммунодефиците.

4. Пост-BCG синдром (проявления заболевания, возникшего вскоре после вакцинации БЦЖ, главным образом, аллергического характера: узловатая эритема, кольцевидная гранулема, сыпи).

Легкие местные реакции на месте прививки могут варьироваться от эритемы и уплотнения, до образования папулы, язвы или абсцесса, с последующим формированием рубчика в области дельтовидной мышцы. Может развиваться регионарная лимфаденопатия в результате одностороннего вовлечения лимфатических узлов, главным образом подмышечной, надключичной и редко – нижней шейной области. Данные изменения считаются нормальными явлениями, сопровождающими БЦЖ-вакцинацию [73; 74; 84; 100].

Клинически локальные осложнения (категория 1) проявляются в виде язвы – дефекта кожи и подкожной клетчатки в месте введения вакцины размером 10–30 мм, края подрыты; инфильтрата размером 15–30 мм, иногда с изъязвлением, в 1/3 случаев наблюдается при вакцинации БЦЖ детей в условиях поликлиники, что дает возможность оценивать их как техническую погрешность.

«Холодные» абсцессы возникают на месте введения вакцины через 3–6 недель после вакцинации. Данное осложнение связано с введением вакцины подкожно или внутримышечно. В начале заболевания формируется подкожный инфильтрат, спаянный с подлежащими тканями, умеренно болезненный при пальпации. Заболевание характеризуется медленным, вялым течением. Инфильтрат постепенно размягчается, кожа над ним краснеет, пигментируется и истончается. В последующем определяется флюктуация без выраженных воспалительных явлений. «Холодные» абсцессы могут самопроизвольно вскрываться с образованием свищей и выделением жидкого, крошковидного гноя. Свищи не заживают в течение нескольких месяцев. После вскрытия абсцессов также образуются свищи. Возможно у детей ухудшение общего состояния, повышение температуры тела, интоксикация. Морфологически наблюдаются признаки специфического воспалительного процесса в виде характерных грануляций и казеозных масс. Посев гноя – специфическая флора отсутствует. Всем детям проводится специфическая химиотерапия [1; 25; 31; 33].

Келоидные рубцы как осложнения противотуберкулезных прививок стали наблюдаться только после внутрикожного введения вакцины. Как правило, келоидообразование отмечается через 1 год после прививки. Это опухолевидное

образование хрящевой плотности с хорошо видимыми капиллярами и гладкой, глянцевой поверхностью от бледно-розового до коричневатого цвета в месте введения вакцины. В ¾ случаев оно развивается после 2-й и лишь в ¼ – после 1-й ревакцинации. Морфологически структура келоидного рубца, возникшего после введения БЦЖ, не отличается от таковой келоидных рубцов, образовавшихся под действием других причин. Более продолжительное наблюдение за развитием поствакцинальнных келоидных рубцов позволяет отметить ряд особенностей: медленный рост, поражение ограниченного участка кожи, отсутствие нарушений функции близлежащих суставов. Поствакцинальные келоидные рубцы можно разделить на две группы – растущие и не растущие. Растущий келоидный рубец отличается напряженностью ткани, ярко-багровой окраской, неправильной формой, развитием капиллярной сети в толще келоида, медленным, неуклонным ростом и отсутствием самостоятельного обратного развития. Клинически в таких случаях отмечается различной интенсивности постоянный зуд, иногда болевые ощущения.

Регионарные лимфадениты («бецежиты») характеризуются вовлечением в воспалительный специфический процесс регионарных лимфатических узлов левосторонней подмышечной зоны (87 %), надключичной (5 %), реже – подключичной, правой подмышечной и шейной зоны. Начало осложнения обычно бессимптомное. Спустя 4–8 нед. и позже после прививки постепенно увеличивается лимфатический узел ≥10 мм размером (у 17 % случаев возможно 20–40 мм), иногда спаиваясь с кожей, и длительное время остается безболезненным [130; 140; 138; 190; 199]. Консистенция узла вначале мягкая, позже плотная, кожа над ним не изменена или розоватого цвета. Могут наблюдаться умеренные признаки интоксикации. Иногда лимфоузел нагнаивается с образованием свища и выделением гноя. При бактериологическом исследовании с посевом материала на среду Левенштейна-Йенсена приблизительно в половине случаев выделяются микобактерии БЦЖ. Морфологически на пораженных лимфоузлах виден казеозный распад аналогичный при туберкулезных лимфаденитах. Однако тщательное обследование исключает наличие

туберкулезной инфекции [25; 31; 32; 74; 78; 110; 114; 118; 190; 200]. При прорыве казеозных масс образуется свищ – только у детей первого года жизни. Иногда в лимфатических узлах обнаруживаются кальцификаты, которые могут быть выявлены рентгенологически. Лечение заключается в удалении пораженных лимфоузлов с капсулой на фоне специфической химиотерапии. Консервативный этап проводится в течение 2–3 мес. с последующим диспансерным наблюдением [51; 77].

БЦЖ-остеомиелит (категория 2), который развивается после вакцинации БЦЖ, нечастое, однако тяжелое осложнение. Самое большое количество доказанных наблюдений БЦЖ-остеомиелита описано в Швеции и Финляндии, что связывают с проводимой в этих странах вакцинацией против туберкулеза в периоде новорожденности, для которого характерны транзиторные формы иммунодефицита, а восприимчивость детей к инфекционно-воспалительным заболеваниям наиболее высокая. Зарубежные авторы приводят частоту поствакцинального БЦЖ-остеомиелита 1:80000-1:100000. В странах СНГ имеются единичные наблюдения. Предполагают, что истинная частота данного осложнения БЦЖ-вакцинации в 4 раза выше имеющихся сведений, что обусловлено трудностью идентификации истинного возбудителя заболевания (Mycobacterium bovis) [69;110].

В настоящее время отмечается тенденция к росту частоты БЦЖ-остеомиелита, что связано, с одной стороны, с улучшением качества диагностики, а с другой – с особенностями иммунитета вакцинируемых детей. В некоторых случаях развитию БЦЖ-остеомиелита предшествуют вирусные и инфекционные болезни (корь), ослабляющие резистентность организма у детей не имеющие какие-либо отклонения в состоянии здоровья и повышенную болезненность. Чаще поражаются длинные трубчатые кости в области метафизов (80 %), вероятно вследствие наличия концевых артерий в этих отделах; возможно поражение губчатых костей (позвонки, таранная, пяточная, кубовидная кости, грудина); коротких (ключица) и плоских (ребра). Как и при банальном гематогенном остеомиелите, воспалительный процесс в большинстве случаев локализуется в

костях нижних конечностей. Множественные локализации БЦЖ-остеомиелита встречаются очень редко.

Симптомы заболевания начинаются через 3 мес.–5 лет (в среднем через 1 год) после вакцинации БЦЖ. Общее состояние не страдает. Клинические признаки БЦЖ-остеомиелита характеризуются медленным и постепенным началом. Локально отмечается умеренная припухлость мягких тканей, кожа обычно не изменена. Наблюдается ограничение функции в суставе, близлежащем к очагу поражения. Болевая реакция выражена мало. В некоторых случаях уже при первичном обращении выявляется абсцедирование, иногда с функционирующим свищом. Свищ может сформироваться после предшествующей биопсии [31; 74].

Связь остеита с БЦЖ доказывается выделением M. bovis BCG. В случае невозможности верифицировать возбудителя диагноз устанавливается на основании комплексного обследования (Приказ МЗ РФ №109 от 21 марта 2003г., Приказ МЗ Украины №366 от 07.08.2008, Приказ МЗ ДНР №1191 от 13.10.2016). Критерием БЦЖ-остеомиелита является ограниченность очага у детей в возрасте от 6 мес. до 1–2 лет, не имеющих других туберкулезных поражений. Их локализация в основном: бедренная (21,2 %) и большеберцовая (20 %) кости, локтевая и лучевая (11,6 %), грудина (15,6 %) [1; 84; 117; 121].

Интервал между прививкой и обращением за медицинской помощью в среднем составляет 18 мес. (диапазон 3–67 мес.). Видимый рост количества остеитов в последние годы в России (2000–2012гг.) увеличился в 1,75 раза (31 случай против 54) объясняется улучшением диагностики.

Генерализованный БЦЖит (категория 3) – самое тяжелое осложнение БЦЖ-вакцинации у новорожденных с дефектами клеточного иммунитета, приводящее к летальному исходу. Осложнение протекает с поражением различных органов и систем, часто сочетаясь с гнойной инфекцией. На аутопсии обнаруживаются милиарные бугорки и очаги казеозного распада, из которых удается выделить микобактерии вакцинного штамма БЦЖ, гнойные очаги в печени и других органах. Частота его по данным зарубежных авторов составляет 0,06–1,56 на 1

млн. привитых. В России за последние годы зарегистрировано 4 случая (0,2 % от общего количества первичных вакцинаций – 8 млн.), так что частота генерализованого БЦЖита составила около 0,5:1000000 привитых [29; 31; 88;217].

Пост-БЦЖ синдром – проявление заболевания, возникшего вскоре после вакцинации БЦЖ, главным образом, аллергического характера: узловатая эритема, кольцевидная гранулема, сыпи [74; 78; 139; 212].

Значительные локальные поражения наблюдаются у <1:1000. Наиболее частыми осложнениями после БЦЖ-вакцинации являются регионарные лимфадениты (0,02 %) – 20 случаев на 100 тыс. привитых детей Наиболее опасными поствакцинальными осложнениями являются: туберкулез костей – 9,7 случая на 100 тыс. привитых детей (0,0097 %) и генерализованная БЦЖ-инфекция – 1, 0 случай на 1 млн. привитых [65].

В мире продолжается дискуссия ученых – где, кому и как проводить БЦЖ-вакцинацию, чтобы предотвратить развитие неблагоприятных осложнений после нее [191; 198]. Какие еще существуют возможные дополнительные причины и факторы, приводящие к неблагоприятным последствиям после вакцинации?

Согласно литературным данным [12; 118; 122; 159; 188] факторами риска развития осложнения после БЦЖ-вакцинации у детей раннего возраста являются особенности, как организма вакцинированного ребенка, так и особенности вакцины. К факторам, связанным с хозяином-реципиентом вакцины относятся: возраст – вакцинация в период новорожденности способствует более высокому риску развития регионарного лимфаденита; иммунокомпетентность – осложнения развиваются у пациентов с дефектами в иммунной системе. Большое количество тяжелых БЦЖ-осложнений, как местных, так и общих с летальным исходом регистрируются при наличии врожденных первичных комбинированных иммунодефицитов [21; 76; 86; 154; 169; 170; 171; 201].

Некоторыми исследователями установлено, что использование БЦЖ-вакцины у людей с вторичным иммунодефицитом (таких как ВИЧ) может привести к инфекции, вызванной самой БЦЖ. Поскольку БЦЖ является живой вакциной, при отсутствии компетентного иммунного ответа повышается риск

гематогенного распространение микобактерий в организме [40; 126; 185]. Существует также опасение, что вакцинация БЦЖ может ускорить ВИЧ. Кроме того, даже среди иммунокомпетентных лиц местные реакции, в том числе изъязвления на месте вакцинации, может привести к выделению живых организмов, которые, в свою очередь, могут заражать других людей с ослабленным иммунитетом. Принимая во внимание, что реакция на введение "живой" вакцины является своего рода "малой болезнью", нельзя исключить, что сопутствующая патология детей раннего возраста способствует возникновению осложнений, нарушая тем самым состояние общего иммунитета в этот период [63; 131]. Кроме того, определяющее значение в развитии при БЦЖ-вакцинации осложнений имеет и путь введения вакцины. Данная вакцина предназначена для внутрикожной инъекции. Однако практическое ее применение может привести к непреднамеренному подкожному введению, что способствует увеличению частоты местных осложнений.

В некоторой степени имеет значение расовая принадлежность – варьирование количества БЦЖ-осложнений в разных странах и этнических группах. Однако, по мнению некоторых ученых, данный вопрос до конца не изучен [159; 205; 217].

Немало важное значение имеют также факторы, связанные с особенностями вакцины: доза, превышение которой может привести к более тяжелым побочным последствиям; остаточная вирулентность штамма (BCG) – известные фармацевтические производители имеют различную реактогенность штаммов БЦЖ-вакцины; жизнеспособность конечного продукта вакцины – относительные пропорции живых и мертвых бацилл, что связано с качеством вводимой вакцины; и с условиями хранения, такими как холодная цепь [100; 142; 173; 208].

Зарубежными исследователями были опубликованы работы, в которых сообщалось, что при смене вакцинального штамма в некоторых страна произошел рост неблагоприятных осложнений после БЦЖ-вакцинации [192; 163; 155; 157; 147; 183; 184]. До 2012 года в Европе в равной доле использовалась российский штамм БЦЖ-1 и датский штамм SSI 1331 (по ≈ 50 % каждая). В течение

2012–2013 гг. перешли на исключительное использование датского штамма, и количество регистрируемых БЦЖ-лимфаденитов увеличилось в десятки раз. В Украине в соответствии с Приказом МЗ Украины № 366 от 07.07.2008 г. регламентирован переход на клиническое использование в стране БЦЖ SSI (датский штамм) производства Государственного серологического института (Копенгаген, Дания) и использовался до 2013 года. До этого времени применяли вакцины БЦЖ и БЦЖ-М российского производства. Смена вакцинного материала повлекла увеличение количества детей с поствакцинальными БЦЖ осложнениями. Подобная ситуация наблюдалась и в других странах. После многочисленных исследований ученые пришли к выводу, что причиной этого роста послужила высокая реактогенность датской вакцины. Этому свидетельствуют сообщения авторов из Европы, Китая, Саудовской Аравии, Индии и др. [159; 166; 156; 183; 186; 184; 190; 216; 161].

Анализируя данные статистических исследований, во всем мире осложнения при БЦЖ вакцинации в виде БЦЖ-лимфаденитов составляют не более 1–2 % от всех вакцинированных детей [7; 186].

Среди ВИЧ-инфицированных детей и других детей с ослабленным иммунитетом неблагоприятные события после вакцинации БЦЖ были обнаружены в сотни раз выше по сравнению с иммунокомпетентными детьми. По оценке ученых, распространенность воспалительного синдрома после БЦЖ-вакцинации встречается у 15% ВИЧ-инфицированных детей, и смертность составляет 75–86 % среди всех причин [170]. Поэтому, вакцинация БЦЖ должна быть отложена у младенцев, рожденных от ВИЧ-инфицированых матерей, до тех пор, пока эти младенцы не будут признаны ВИЧ-отрицательными – позиция ВОЗ [212].

Неспособность контролировать туберкулез в значительной степени возможно обусловлено многофакторностью процесса: определяется состоянием здоровья ребенка, ограниченной защитой, предоставляемой вакциной БЦЖ, естественной резистентностью и иммунологической реактивностью организма [101; 122].

Профессор Норейко Б.Н. (2010) считает, что вакцинация БЦЖ является по всем признакам первичным туберкулёзом. Первичный туберкулезный комплекс (ПТК) как клиническая форма туберкулеза стал редким явлением. Так как ПТК вакцинального генеза формируется в коже плеча и подмышечных лимфоузлах. Это объясняется тем, что первичный иммунный ответ проявляется реакциями немедленного типа. Когда созревает клеточная фаза иммунного ответа при первичном туберкулезе, то в ней принимают участие, прежде всего Т-лимфоциты, выполняющие как функцию сборщиков иммунной информации, так и могут быть киллерами. Поэтому инфильтрат представляет собой чаще лимфоцитарную гранулему. В связи с этим прививочный лимфаденит – это наиболее очевидный маркер ответа иммунной системы на вакцинацию. Причем, местные воспалительные изменения в ответ на первое введение БЦЖ-вакцины проявляются спустя 6–8 недель, что соответствует продолжительности инкубационного (доаллергического) периода первичного туберкулеза. Поэтому вакцинальный процесс можно рассматривать как иммунологический эквивалент раннего периода первичной инфекции. Другими словами, введение инфекционных агентов при вакцинации воспроизводит инфекционный процесс, являясь имитацией инфекционного заболевания. Поэтому закономерности инфекционного процесса, определяющие развитие осложнений, распространяются также на вакцинальный процесс [56; 63].

Накопление в организме конечных промежуточных продуктов метаболизма вследствие нарушенного обмена веществ при формировании специфической воспалительной реакции в организме (гранулемы), с одной стороны, и массивное образование с дальнейшей резорбцией продуктов тканевого распада бронхолегочной ткани при формировании полостей, цитотоксическая гипоксия, нарушение внутриклеточного гомеостаза, иммуноцитокиновый и гормональный дисбаланс, с другой стороны, являются основными путями формирования эндогенной интоксикации при туберкулезе.

Тканевые изменения в коже и региональных подмышечных лимфатических узлах, возникающие после внутрикожного введения вакцины БЦЖ, напоминают

гистоморфологическую картину продуктивно-клеточного специфического воспаления, наблюдаемую при очаговых, ограниченных инфильтративных формах туберкулеза, а также у больных туберкулёзом внутригрудных и периферических лимфоузлов. Формирующийся рубчик на плече ребёнка есть признак перенесённого локального заболевания кожным туберкулёзом.

Идентичность развития воспалительного процесса как при осложнениях БЦЖ-вакцинации, так и туберкулезе – интерлейкин зависимого иммунодефицитного заболевания, позволяет предположить о наличии синдрома системной воспалительной реакции с эндогенной интоксикацией (ЭИ) у детей с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами. Степень эндогенной интоксикации при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах изучена мало.

Все лабораторные критерии, исследуемые с целью оценки степени выраженности ЭИ можно разделить на биохимические, данные параметров клинического анализа крови и расчетные индексы. К основным биохимическим показателям следует отнести концентрацию билирубина, мочевины, креатинина в плазме крови, как параметров, отражающих функционирование детоксикационной и выделительной систем организма.

Наиболее объективным методом диагностики выраженности интоксикации в зарубежных исследованиях считается использование прогностических оценочных шкал, в основе которых лежит бальная оценка клинических и биохимических показателей. К ним можно отнести такие наиболее распространенные шкалы, как APACHE, SOFA, SAPS и др. [111].

Однако, в практике отечественного врача исследование показателей, входящих в эти шкалы не всегда доступно, что связано с возможностями лабораторно-диагностических служб и сроками выполнения. Кроме того, данные шкалы не учитывают при оценке состояния больного процентного содержания субпопуляций лейкоцитов, а учитывают только их количество. Поэтому, по мнению ряда отечественных авторов, использование расчетных гематологических индексов интоксикации, является важным параметром при объективной оценке состояния пациента и степени выраженности эндогенной интоксикации [28; 43;

75; 102]. Кроме того, данные исследователи считают, что расчетные индексы интоксикации имеют не только диагностическую, но и прогностическую значимость.

Использование расчетных индексов расширенной гемограммы являются доступными для практикующего врача, позволяют в короткие сроки, не прибегая к сложным инвазивным методам исследования, оценить выраженность интоксикационного синдрома, характер воспалительного процесса осуществлять, динамический контроль за состоянием пациента, эффективность проводимого лечения.

В связи с этим закономерно возникает необходимость анализа показателей степени выраженности эндогенной интоксикации и общего реактивного потенциала организма у детей раннего возраста с БЦЖ-ассоциированными регионарными лимфаденитами.

Проведенный обзор современных отечественных и зарубежных источников литературы свидетельствует о наличии научных работ, посвященных современным особенностям осложнений специфической профилактики туберкулеза у детей. Ранняя диагностика и прогнозирование риска развития осложнений БЦЖ-вакцинации позволит снизить летальность и инвалидизацию, а также улучшит качество жизни иммунизированных детей. Необходимо решать проблему дифференцированного подхода к БЦЖ-вакцинации в педиатрической сети и профилактики поствакцинальных осложнений на основе изучения показателей эндогенной интоксикации и общего реактивного потенциала организма у детей раннего возраста [93].

# РАЗДЕЛ 2
# МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

## 2.1. Материалы исследования

Исследование проводилось за период 2009–2017 гг. в Донецкой области в ДНР. Дизайн исследования: когортное проспективное. Объект исследования – регионарные БЦЖ-индуцированные лимфадениты. Предмет исследования – показатели расширенной гемограммы, общего реактивного потенциала, индексы эндогенной интоксикации, клинико-патогенетические особенности БЦЖ-индуцированных лимфаденитов у детей раннего возраста.

В исследования были включены 345 детей раннего возраста, имеющие осложнения в виде БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов (Рисунок 2.1).

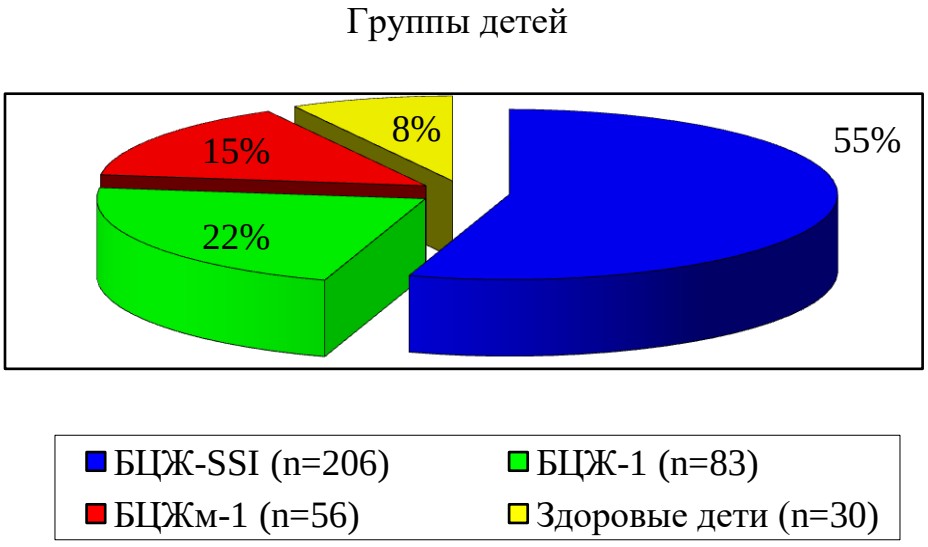



Рисунок 2.1 – Структура исследуемых групп детей

В первую группу вошли 206 детей, иммунизированных БЦЖ-вакциной, содержащей датский штамм SSI (Копенгаген); во вторую группу – 83 ребенка, иммунизированных БЦЖ-вакциной, содержащей российским штамм БЦЖ-1 (Москва); в третью группу – 56 детей, иммунизированных БЦЖ-вакциной со

сниженным антигенным составом штамма БЦЖ-1 (Москва) – БЦЖм. Группой сравнения явились условно здоровые не привитые дети (n=30).

Критерии включения: дети первых трех лет жизни, у которых развились регионарные БЦЖ-индуцированные лимфадениты.

Критерии исключения: дети, имеющие другие осложнения после БЦЖ-вакцинации; дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей; дети с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами старше 3-х лет; дети, имеющие контакт по туберкулезу, дети с первичным иммунодефицитом.

Исследования осуществлялись по разработанной нами многоэтапной программе, которая включала 4 этапа:

На I этапе с целью объяснения риска развития каких либо осложнений у новорожденных и детей раннего возраста было проведено ретроспективное эпидемиологическое исследование 635 историй родов и 635 историй развития новорожденных детей.

На II этапе с целью выяснения причин развития осложнений БЦЖ-вакцинации у новорожденных и детей раннего возраста, иммунизированных вакцинами, содержащие различные штаммы, проводилось углубленное клинико-эпидемиологическое обследование 345 детей раннего возраста, имеющих осложнения в виде БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов. Выявлялись особенности БЦЖ-индуцированных регионарных лимфатических узлов с помощью ультразвукового исследования при использовании вакцин разного штаммового состава.

На III этапе у 345 детей раннего возраста, имеющих осложнения в виде БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов:

– исследовалась иммунологическая реактивность организма детей с БЦЖ-индуцированными регионарными лимфаденитами путем комплексного изучения показателей общего реактивного потенциала: НЭК, КФП, ИЛП, АНО.

– определялось наличие и степень выраженности эндогенной интоксикации у детей раннего возраста с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами с помощью

индексов расширенной гемограммы: ЛИИ, ЛИИм, РОН, ИРО, ИСКЛ, ИЛСОЭ, ИЛГ, ИК, ЯИИ.

– оценивалось состояние клеточного и гуморального иммунитета у детей раннего возраста с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами.

На IV этапе проведена статистическая обработка полученных результатов, сделаны соответствующие выводы. Установлена прогностическая ценность показателей расширенной гемограммы в развитии БЦЖ-индуцированных лимфаденитов. Разработаны критерии для формирования группы риска у детей раннего возраста по развитию БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов. Предложены практические рекомендации. А также проведено катамнестическое наблюдение за детьми, имеющие БЦЖ-индуцированные регионарные лимфадениты.

Исследования отвечают всем этичным нормам, предъявляемым к научным работам, получено разрешение комитета по биоэтике Донецкого национального медицинского университета им.М.Горького (протокол № 30/16 от 28.04.2016). Перед обследованием детей все матери были информированы о характере исследований, которые проводились после получения разрешения на участие в них. Работа выполнена на базе Центральной городской клинической больницы №1 г. Донецка, Городской детской клинической больницы №1 г. Донецка, Областной детской больницы г. Донецка, Детского клинического центра г. Макеевка, с участием лаборатории «Пастер» (свидетельство об аттестации № ВЛ-203/2013 от 01.11.2013), лаборатории «Синэво» (свидетельство об аттестации № ПТ-120/12 от 06.04.2012), и клинико-диагностической лаборатории «Новая Диагностика» (лицензия МЗУ АВ № 539668 от 22.04.2010) г. Донецка.

## 2.2. Методы исследования

### 2.2.1. Клинико-лабораторно-инструментальные методы исследования

В качестве первичного носителя информации нами была разработана унифицированная карта. Она включала результаты комплексного клинико-лабораторно-инструментального обследования детей раннего возраста, данные анамнеза. Эти данные использовались для дальнейшей компьютерной обработки. Карта содержала сведения о наличии БЦЖ-индуцированных лимфаденитов, сведения о состоянии здоровья матерей, течение беременности и характера родов, данные перинатального периода (масса тела при рождении ребенка, оценка по шкале APGAR, сведения о сопутствующей патологии и перенесенных заболеваний); данные ультразвуковой диагностики лимфатических узлов; данные рентгенографического исследования легких и костей, компьютерной томографии; результаты туберкулиновых проб (реакции Манту); данные о хирургическом лечении лимфаденитов и результаты патогистологического исследования послеоперационного материала; лабораторные показатели клинического анализа крови, СОЭ, данные иммунологического исследования (Ig A, Ig G, IgM, Т- и В-лимфоциты).

С помощью ультразвуковой диагностической системы Medison SA-600 были выявлены изменения в пораженных лимфатических узлах путем цифрового ультразвукового сканирования в комбинации с режимами цветового и энергетического допплеровского картирования. Использовался линейный мультичастотный датчик с режимом развернутой апертуры. Сканирование проводилось в трех взаимно перпендикулярных плоскостях. По результатам визуализации данных ультразвукового исследования определялись общие размеры, количество, локализация и качественные характеристики лимфатических узлов. К числу морфологических признаков БЦЖ-ассоциированного лимфаденита были отнесены изменения структуры стромы,

эхогенность окружающих тканей, наличие кальцификатов, зон некроза, а также выраженность кровотока.

Рентгенография органов грудной клетки проводилась с помощью рентгенологического аппарата РЕНТГЕН – 40 «СевКавРентген», 1991 г.

При изучении лейкоцитограммы периферической крови определялся уровень гемоглобина, общее количество эритроцитов, лейкоцитов, а также процентное содержание палочкоядерных, сегментоядерных нейтрофилов и агранулоцитов: лимфоцитов и моноцитов с помощью гематологического анализатора автоматического BS-3000 Plus. Подсчет форменных элементов крови производился на стандартном мазке крови, окрашенном по Романовскому-Гимзе с помощью микроскопа МИКМЕД-5.

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в разведенной цитратом крови определялась методом Панченкова прибором ПР-3 (СОЭ-метр, аппарат Панченкова) с использованием капилляров Панченкова (стандартный стеклянный капилляр для определения СОЭ: длина – 172 мм; наружный диаметр – 5 мм; диаметр отверстия – 1,0 мм; четкая коричневая градуировка от 0 до 10 см, шаг шкалы – 1,0 мм; верхнее деление шкалы отмечено «0» и буквой «К» (кровь), напротив деления 50 имеется буква «Р» (реактив)) за 1 час.

Состав сывороточных иммуноглобулинов класса A, M, G определялся методом ИФА, содержание Т- и В-лимфоцитов в крови определялось с помощью проточного цитометра FC 500.

Диагноз БЦЖ-осложнений устанавливался на основании анамнестических данных, выписок из истории болезни, осмотра узких специалистов (детских фтизиатров и хирургов), данных клинико-лабораторного и функционального обследования в соответствии с «Международной классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем» 10 пересмотра.

Дифференциальная диагностика проводилась с банальными лимфаденитами, доброкачественным лимфоретикулезом (болезнь «кошачьих царапин») и другими лимфаденопатиями.

### 2.2.2. Методы математической и статистической обработки лабораторных показателей

Помимо количественного анализа гемограммы определяли и функциональные показатели клеточных элементов по методике Н.П. Мель (1990) с помощью математических формул.

Нагрузочный эритроцитарный коэффициент (НЭК) – относительный показатель, позволяющий судить о напряженности эритропоэза, уровне гемоглобина и опосредовано через него о кислородной обеспеченности организма, а также элиминации углекислого газа и глубине воспалительного процесса. НЭК определяли по формуле:

$$\textbf{НЭК}=\frac{\text{СОЭ мм/ч}}{\text{Нв г/л}} \times 10 \qquad (2.1)$$

где 10 – радикальный элемент, проявляющий анализируемую функцию.

Введение коэффициента и учет НЭК базируется на предложении, что при метаболических нарушениях, связанных с перегрузкой кровотока продуктами интоксикации, воспаления, адсорбцией их на эритроцитах и утяжелении, гемоглобин будет хуже справляться со своими адсорбционно-транспортными функциями. При благоприятных условиях уровень НЭК невелик, а при неблагоприятных – высок за счет роста СОЭ или (и) падения уровня гемоглобина. Высокие показатели НЭК позволяют судить о степени активности инфекционно-воспалительного процесса и необходимости противовоспалительной терапии.

Клеточно-фагоцитарный потенциал (КФП) обеспечивается кооперирующим взаимодействием клеток крови, обладающих фагоцитарной функцией. Из числа клеточных элементов белой крови фагоцитарной активностью обладают палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы и моноциты. Она зависит от их удельного веса в общей массе лейкоцитов. КФП рассчитывают по формуле:

$$\textbf{КФП} = \frac{(\text{пал.}+\text{сег.}+\text{мон.})}{\text{лейкоциты}} \times 100 \qquad (2.2)$$

где 100 – коэффициент, проявляющий функцию.

Оценка условного коэффициента проводилась по принципу: чем меньше оказывается КФП, тем больше выражен риск прорыва этого барьера на пути инфекции.

Иммунный лимфоцитарный потенциал (ИЛП). Большую роль в обеспечении специфического иммунного ответа на внедрение возбудителя инфекционного заболевания играют лимфоциты. Определение их количества и отношение их удельного веса к общей массе лейкоцитов может помочь в определении способности организма отвечать на антигенное раздражение:

$$\textbf{ИЛП} = \frac{\text{лимфоциты}}{\text{лейкоциты}} \times 100 \qquad (2.3)$$

где 100 – показатель, проявляющий функцию

Аллергическая настроенность организма (АНО). Количество эозинофилов – один из показателей иммунограммы, наиболее чувствительный к наличию воспалительного процесса в организме. Сразу после внедрения инфекции содержание в кровотоке эозинофилов, как правило, резко сокращается, практически до полного исчезновения. В начале выздоровления перед кризом, число эозинофилов повышается до значений, существенно превышающих норму, и сохраняется даже в ремиссии заболевания. В формировании аллергии принимают участие многие клеточные элементы, наиболее постоянно эозинофилы, базофилы, нейтрофилы. В процессе сенсибилизации и реализации аллергических реакций, определяющих общую аллергическую настроенность организма, их состояние отражает абсолютное количество и удельный вес в общей массе лейкоцитов. Расчет АНО производится по формуле:

$$\textbf{АНО} = \frac{(\text{баз.} + \text{эоз.})}{\text{лейкоциты}} \times 1000 \qquad (2.4)$$

Степень эндотоксикоза оценивали согласно расчета интегральных индексов эндогенной интоксикации (ИЭИ) по формулам.

1) Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ) определяли по формуле Я.Я. Кальф-Калифа (1941) – как показатель процессов тканевой деградации и уровня эндогенной интоксикации (ЭИ). ЛИИ представляет собой соотношение уровня клеток, повышающихся при воспалительных и гнойных процессах (нейтрофильные лейкоциты – миелоциты, метамиелоциты – юные, палочкоядерные, сегментоядерные) к клеткам: лимфоцитам, моноцитам, эозинофилам. В настоящее время ЛИИ – самый распространенный индекс интоксикации, который используется в разных отраслях медицины. Он позволяет судить о тяжести воспалительного процесса и связанной с ним ЭИ.

$$\textbf{ЛИИ} = \frac{(4\text{мц.}+3\text{юн.}+2\text{пал.}+\text{сег.})\times(\text{пл.}+1)}{(\text{лф.}+\text{мон.})\times(\text{эоз.}+1)} \qquad (2.5)$$

Нормативная величина ЛИИ в зависимости от возраста колеблется от 0,62±0,09 до 1,6±0,5 и даже до 1–3. (В среднем норма ЛИИ = 1,5±0,5). Возрастание данного показателя говорит о повышении уровня ЭИ и активации процессов распада. ЛИИ 2,7-3,7±0,67 соответствует легкой степени интоксикации, 3,6-4,8±0,53 – средней степени, 5,8–8,5±1,4 – тяжелой степени, ЛИИ > 8,6 указывает на крайне тяжелую степень ЭИ. Повышение ЛИИ до 4–9 свидетельствует о влиянии бактериальных токсинов, если ЛИИ в рамках 2–3 — об интоксикации продуктами аутолиза [28; 43; 75].

Описано несколько модификаций расчета ЛИИ. Например, модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИм) по В.К. Островскому (1983 г.):

$$\textbf{ЛИИм}=\frac{(\text{мц.}+\text{пл.кл.}+\text{юн.}+\text{пал.}+\text{сег.})}{(\text{лф.}+\text{мон.}+\text{эоз.})} \qquad (2.6)$$

Данный индекс более приемлем и достоверен, так как использует соотношение уровня всех клеток крови, повышающегося и снижающегося при воспалительных заболеваниях без каких либо дополнительных коэффициентов, что объективно отражает суть происходящих процессов. Норма равна от 1,0 до 1,6±0,5. При легкой степени ЭИ ЛИИм равен 1,7–2,8±0,64, при средней степени — 4,3±1,5, при тяжелой — более 8,1±0,34. Данный индекс достовернее ЛИИ и позволяет следить за степенью ЭИ, эффективностью проводимой терапии [43].

2) Реактивный ответ нейтрофилов (РОН) (Т. Ш. Хабиров, 2000) является также модификацией ЛИИ и равен произведению суммы миелоцитов и юных на палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы, поделенному на произведение суммы лимфоцитов, базофилов и моноцитов на процент эозинофилов:

$$\textbf{РОН} = \frac{(\text{мц.}+\text{юн.}+1)\times\text{пал.}\times\text{сег.}}{(\text{лф.}+\text{баз.}+\text{мон.})\times\text{эоз.}} \qquad (2.7)$$

Если палочкоядерных нейтрофилов менее 1, то (пал. + 1). Если эозинофилов менее 1, то (эоз.+1). Нормальное значение РОН равно 10,6±2,1. Показатели РОН 15–25 указывают на компенсирование эндогенной интоксикации, 26–40 — субкомпенсацию, более 40 — на декомпенсацию. РОН является доступным, достаточно информативным, более чувствительным и менее подверженным погрешностям индексом, чем ЛИИ, позволяет на основании оценки общего состояния больного, инструментальных и лабораторных показателей правильно выбрать и своевременно скорректировать тактику лечения [190].

3) Нами использовался индекс резистентности организма (ИРО), в который ЛИИ входит как один из компонентов. Рассчитывается ИРО как отношение количества лейкоцитов в тыс./л к произведению возраста больного на ЛИИ:

$$\textbf{ИРО} = \frac{\text{лейкоциты тыс/л}}{\text{возраст больного} \times \text{ЛИИ}} \qquad (2.8)$$

В среднем ИРО колеблется от 50 до 100. Снижение ИРО указывает на возможность развития инфекционных осложнений, а увеличение его на 3–7-й день – на отсутствие воспалительных осложнений; у больных с гнойными осложнениями ИРО снижается. При ИРО ниже 50 необходимо проводить длительную детоксикационную терапию, включающую гемосорбцию, энтеросорбцию, форсированный диурез и др. [28; 43].

4) Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) – отношение суммы эозинофилов, базофилов и нейтрофилов к сумме моноцитов и лимфоцитов.

$$\textbf{ИСЛК} = \frac{\text{эоз.}+\text{баз.}+\text{н.(сег.}+\text{пал.}+\text{юн.}+\text{мц)}}{\text{мон.}+\text{лф.}} \qquad (2.9)$$

ИСЛК не зависит от общего числа лейкоцитов крови. В норме составляет 1,96±0,56. Повышение ИСЛК свидетельствует о нарушении иммунологической реактивности и об активном воспалительном процессе. Его увеличение связано со снижением числа эозинофилов (иногда даже до анэозинопении) и повышением количества палочко- и сегментоядерных нейтрофилов. ИСЛК является маркером реактивности организма при остром воспалительном процессе. При адекватном лечении этот индекс снижается. Однако этот индекс не всегда соответствует тяжести ЭИ и должен использоваться только в комплексе исследования показателей ЭИ.

5) Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ) позволяет дифференцировать аутоинтоксикацию и инфекционную интоксикацию. Норма = 4,56±0,37. Снижение показателя говорит об интоксикации продуктами аутолиза, повышение показателя – об интоксикации инфекционного агента.

$$\textbf{ИЛГ} = \frac{\text{лф.}\times 10}{(\text{мц.}+\text{юн.}+\text{пал.}+\text{сег.}+\text{эоз.}+\text{баз.})} \qquad (2.10)$$

6) Индекс Гаркави (ИГ) – это отношение процента лимфоцитов к проценту сегментоядерных нейтрофилов. Снижение индекса Гаркави говорит о лимфопении или о повышение сегментоядерных нейтрофилов. Повышение индекса Гаркави показывает лимфоцитоз или снижение сегментоядерных нейтрофилов (или и то и другое). Норма: 0,3–0,5.

$$\textbf{ИГ} = \frac{\text{лимфоциты \%}}{\text{сегментоядерные \%}} \qquad (2.11)$$

7) Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛ/СОЭ). По показателям ИЛ/СОЭ можно судить о наличии интоксикации, связанной с инфекционным (снижение индекса) или аутоиммунным (повышение индекса) процессом. Норма = 1,87 ± 0,76.

$$\textbf{ИЛСОЭ} = \frac{\text{лейкоциты} \times \text{СОЭ}}{100} \qquad (2.12)$$

8) Индекс Кребса (ИК) – отношение всей суммы процентного содержания нейтрофилов к такому же количеству лимфоцитов. Норма=1,80±0,46.

$$\textbf{ИК} = \frac{(\text{сег.} + \text{пал.})}{\text{лф.}} \qquad (2.13)$$

При воспалительном процессе с легкой ЭИ ИК равен 2,8±0,4, при средней тяжести ЭИ — 4,86±0,97, при тяжелой степени ЭИ — более 5,76±1,19.

9) Ядерный индекс эндотоксикоза (ЯИЭ) (Г.Д. Даштаянца, 1978). Норма=0,05±0,08.

$$\textbf{ЯИЭ} = \frac{(\text{мон.} + \text{юн.} + \text{пал.})}{\text{сег.}} \qquad (2.14)$$

При ЯИЭ = 0,05–0,1 состояние больного удовлетворительное, при 0,3–1,0 — средней тяжести, при индексе более 1,0 — состояние тяжелое. Ядерный индекс Даштаянца помогает правильно оценить состояние больного, так как иногда удовлетворительное самочувствие пациента может оказаться мнимым и ошибочным.

**Статистические методы исследования.** Первичная медицинская информация (история болезни, результаты лабораторных исследований, индексы расширенной гемограммы) формализовалась, проверялась и заносилась в компьютерную базу данных. Математическая и статистическая обработка результатов исследования проводилась на ПЭВМ Pentium II с использованием программных пакетов Excel XP (Microsoft Corp., США), STATISTICA 6.0 (StatSoft Ins., США), MedStat (Ю.Е. Лях, В.Г. Гурьянов, 2004–2013 гг.). Для параметрических показателей осуществляли расчет среднего арифметического (M), ошибки средней (m), дисперсии ($\sigma^2$) и достоверного интервала ($M \pm 2\sigma^2$). Для каждого показателя проверяли соответствие распределения нормальному закону с использованием коэффициентов асимметрии и эксцесса. Попарную проверку достоверности отличий значений параметров между контрольной и исследуемыми группами осуществляли t-критерием Стьюдента (tst) для независимых выборок. Критерий Стьюдента использовался лишь для нормально распределенных показателей. Если распределение данных в изучаемых выборках отличалось от нормального, применяли непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для анализа связи между параметрическими показателями использовали методы корреляционного и регрессионного анализа. Связь между параметрами считалась сильной тесноты при значениях коэффициента корреляции (r Пирсона) превышающим 0,6, слабой тесноты – менее 0,3. Оценка значимости корреляционной зависимости осуществлялась согласно стандартным методам статистического анализа.

Для непараметрических показателей измеряемых в шкалах наименований и анализа малых размеров выборок пользовались методами порядков, а также показателей, не соответствующих нормальному закону распределения, рассчитывали частоту встречаемости тех или иных значений, выраженную в процентах. Статистическую оценку достоверности отличий осуществляли путем анализа таблиц сопряженности с использованием критерия $\chi^2$ согласно методам

статистического анализа таблиц сопряженности. Статистически значимой (достоверной) считалась вероятность различия выборок (p), превышающая 5 % (0,05) [82].

С целью установления количественных закономерностей между изучаемыми показателями иммунобиологической реактивности организма проводился множественный корреляционный анализ с определением коэффициента детерминации, позволяющего оценить силу связи между ними. Достоинство такого анализа состоит в том, что выявляется относительная роль (доля) каждого исследуемого показателя в формировании общего уровня реактивного потенциала организма.

Для сравнения эффективности выявления БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов у детей раннего возраста при использовании различных альтернативных диагностических систем (индексов периферической крови) использовали метод анализа ROC-кривых – операционных кривых наблюдателя (Receiver Operation Characteristic curves). Данный метод достаточно широко применяется в современной доказательной медицине.

# РАЗДЕЛ 3
# ЭПИДЕМИОЛОГИЧСКИЕ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ СОСТОЯНИЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

## 3.1. Распределение новорожденных с различной оценкой по шкале Апгар в зависимости от антенатальных и перинатальных факторов

Проблема борьбы с инфекционными заболеваниями все чаще привлекает внимание научных работников и практическое здравоохранение. Это связано с тем, что каждый третий житель планеты умирает от инфекционных заболеваний, из них дети – 9 млн. Среди причин летальных исходов у детей от 0 мес. до 4-х лет в 63,0 % случаев являются инфекционные заболевания [38; 134].

Иммунизация с целью профилактики болезней, для которых разработаны вакцины, играет решающую роль в предотвращении распространения инфекционных заболеваний и смертности среди детей, а также дает возможность разработать глобальные схемы эррадикации инфекций [196; 217]. Вакцинация является безальтернативным способом профилактики инфекционных заболеваний, особенно у детей раннего возраста. Риск развития осложнений в поствакцинальном периоде необходимо прогнозировать. Ключи к разгадке предрасположенности новорожденных к данному состоянию можно получить из характеристик здоровья матерей и перинатальных, неонатальных факторов новорожденных. Период новорожденности – один из важнейших критических периодов жизни человека, в течение которого происходит адаптация организма ребенка к условиям внеутробной жизни. Скорость преобразований различных функциональных систем организма в периоде новорожденности не имеет себе равных ни в одном из последующих возрастных этапов. От скорости осуществления адаптивных реакций новорожденного, в связи с переходом в принципиально новые условия окружающей среды, зависит степень физиологической полноценности в постнатальном онтогенезе. На тяжесть развития неблагоприятных событий влияет много факторов: возраст, наличие

акушерской, соматической и инфекционно-воспалительной патологии у матери, различных заболеваний вирусно-бактериальной природы, признаков морфофункциональной незрелости, нарушений метаболизма и иммунологической недостаточности организма [99; 101; 129; 142].

С целью научного обоснования целесообразности дифференцированного подхода к вакцинации новорожденных и детей первого года жизни ретроспективно проанализировано состояние здоровья новорожденных и их матерей – архивный материал (635 историй родов и 635 историй развития новорожденных).

Оценено по шкале Апгар состояние 635 новорожденных с учетом возраста матерей, характера течения беременности и родов, перенесенных заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза, а также наличия перинатальных и неонатальных факторов, влиявших на организм новорожденных.

В удовлетворительном состоянии родились 96 новорожденных (15,1 %). Характеристика детей на первой минуте: крик громкий; дыхание равномерное, глубокое с частотой 52,0±6,5 в минуту; кожные покровы лица, туловища, конечностей розовой окраски; сердечная деятельность ритмичная, ЧСС 134,0±3,9 ударов в минуту; мышечный тонус незначительно снижен, рефлекторная возбудимость на введение носового катетера и раздражение подошв в виде кашля, чихания, крика. На 5-й минуте после рождения – кожные покровы всего тела розовые; частота сердечных сокращений 124,0±6,8 ударов в минуту; движения конечностей стали более активными, рефлекторная возбудимость на носовой катетер при раздражении подошв сохранена; дыхание ровное, глубокое с частотой 48,0±4,3 в минуту. Состояние новорожденных оценено по шкале Апгар в 9-10 баллов.

Состояние при рождении 420 новорожденных (66,1 %) также было удовлетворительным. Кожные покровы лица, туловища, конечностей с акроцианозом. Крик громкий, дыхание ровное, глубокое с частотой 46,0±4,9 в минуту. Сердечные сокращения 130,0±3,1 ударов в минуту. Мышечный тонус значительно снижен, реакция на введение носового катетера в виде гримасы.

Через 5 минут после рождения сохранялся акроцианоз кожных покровов, крик громкий. Сердечная деятельность ритмичная с частотой 122,0±4,4 ударов в минуту. Конечности в состоянии сгибания, рефлекторная возбудимость на носовой катетер при раздражении подошв сохранена. Дыхание ровное, глубокое с частотой 42,0±4,3 в минуту. Состояние новорожденных оценено по шкале Апгар в 7–8 баллов.

Нарушение состояния в момент рождения имели 93 новорожденных детей (14,8 %). Сразу после рождения кожные покровы были цианотичными, крик отсутствовал, дыхание нерегулярное, брадипноэ (36,0±2,7 дыханий в минуту). Деятельность сердца ритмичная, ЧСС 118,0±4,9. Отмечалось некоторое сгибание конечностей, реакция на введение носового катетера отсутствовала. Спустя 5 минут кожные покровы имели розовую окраску с акроцианозом, дыхание не регулярное с частотой 41,0±3,9 в и минуту. Частота сердечных сокращений 115,0±4,2 в минуту. Мышечный тонус снижен, рефлекторная возбудимость на раздражение подошв и носовой катетер проявилась гримасой. Состояние новорожденных по шкале Апгар было оценено в 4-6 баллов, через 5 минут – 6–7 баллов.

В тяжелом состоянии родились 26 новорожденных (4 %). Дыхание на 1-й минуте после рождения отсутствовало, выраженный общий цианоз кожных покровов, брадикардия 78,0±6,8 ударов в минуту. Гипотония конечностей – свисают, реакции на раздражение подошв и носовой катетер отсутствуют. После проведенных реанимационных мероприятий на 5-й минуте жизни у новорожденных появилось нерегулярное дыхание частотой до 28,0±5,2 в минуту. Цианоз кожных покровов сохранялся, мышечный тонус снижен, рефлекторная возбудимость в виде гримасы. Состояние этих новорожденных оценено по шкале Апгар в 1–3 балла, через 5 минут 3–6 баллов.

На состояние новорожденных определенное влияние оказывал возраст беременных (Таблица 3.1)

Таблица 3.1 – Распределение новорожденных с различной оценкой по шкале Апгар в зависимости от возраста родильниц (абс., %)

| Паритет родов | Оценка по шкале Апгар (в баллах) | Возраст родильниц (лет) | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 15–18 | | 19–21 | | 22–25 | | 26–29 | | 30 | | более30 | |
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Первородящие женщины (n=311) | 9-10 | 15 | 15,8 | 16 | 17,8 | 10 | 16,2 | 5 | 10,6 | 1 | 7,7 | - | - |
| | 7-8 | 67 | 70,4 | 60 | 67,1 | 48 | 74,3 | 29 | 61,7 | 7 | 53,8 | - | - |
| | 4-6 | 10 | 11,2 | 11 | 13,0 | 5 | 7,7 | 11 | 23,4 | 4 | 30,8 | - | - |
| | 1-3 | 4 | 2,6 | 3 | 3,1 | 2 | 1,8 | 2 | 4,3 | 1 | 7,7 | - | - |
| Всего | | 96 | 100 | 90 | 100 | 65 | 100 | 47 | 100 | 13 | 100 | - | - |
| Повторно родящие женщины (n=324) | 9-10 | - | - | 2 | 7,4 | 16 | 14,2 | 23 | 20,0 | 16 | 9,8 | 1 | 12,5 |
| | 7-8 | - | - | 12 | 44,4 | 81 | 71,6 | 75 | 65,2 | 42 | 68,8 | 3 | 37,5 |
| | 4-6 | - | - | 13 | 48,2 | 12 | 10,7 | 13 | 11,3 | 8 | 13,6 | 1 | 12,5 |
| | 1-3 | - | - | - | - | 4 | 3,5 | 4 | 3,5 | 5 | 8,3 | 3 | 12,5 |
| Всего | | - | - | 27 | 100 | 113 | 100 | 115 | 100 | 61 | 100 | 8 | 100 |

Согласно данным Таблицы 3.1, более благоприятное течение беременности и родов имели первородящие женщины в возрасте от 22 до 25 лет, о чем свидетельствует состояние новорожденных, оцененное по шкале Апгар. У женщин этого возраста детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 и 7–8 баллов родилось 90,5 % (n=58), а с оценкой в 4–6 и 1–3 баллов – только 9,5 % (n=7), то есть женщины родили детей с высокой оценкой шкалы Апгар в **9,5** раза больше, чем с низкой оценкой. Женщины в возрасте 15–18 лет родили детей с высокой оценкой (9–10 баллов) и хорошей (7–8 баллов) – 86,2 % (n=82), а с оценкой 4–6 баллов и низкой (1–3 баллов) – 13,8 % (n=14), то есть детей с высокой оценкой у

женщин данного возраста родилось в **6,2** раза больше, чем с низкой. У женщин в возрасте 19–21 года новорожденных с высокой оценкой родилось 84,9 % (n=66) детей и с низкой – 15,1 % (n=14), то есть детей с высокой оценкой у женщин данного возраста родилось в **5,6** раза больше, чем с низкой; у женщин 26–29 лет родилось соответственно 72,3 % (n=34) и 27,7 % (n=13) детей, то есть – в **2,6** раза больше, чем с низкой; у женщин 30 лет – соответственно 61,5 % (n=8) и 38,5 % (n=5) детей, то есть – в **1,6** раза (Рисунок 3.1).

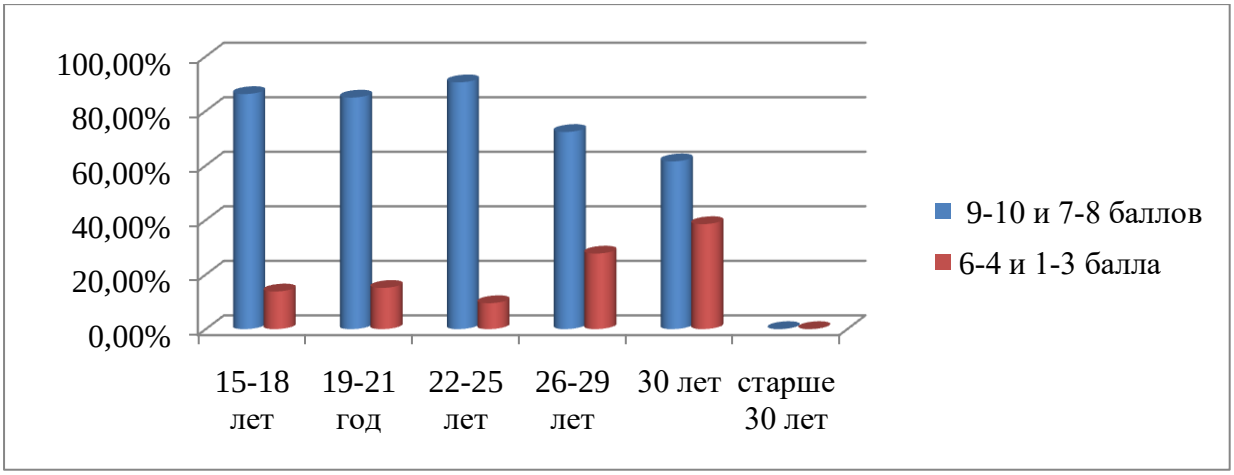



Рисунок 3.1 – Распределение новорожденных с различной оценкой по шкале Апгар у первородящих женщин в зависимости от возраста

Повторнородящие женщины в возрасте 19–21 года родили детей с высокой оценкой по шкале Апгар 51,8 % (n=14) и низкой – 48,2 % (n=13), то есть в **1,07** раза больше детей с высокой оценкой, чем с низкой; 22– 25 лет – 85,8 % (n=97) и 14,2 % (n=16) соответственно, то есть в **6** раз больше; 26–29 лет – 85,2 % (n=98) и 14,8 % (n=17), то есть в **5,7** раза больше; в возрасте 30 лет – 78,6 % (n=48) и 21,4 % (n=13) соответственно, то есть в **3,67** раза больше; старше 30 лет – 37,5 % (n=3) и 62,5 % (n=5), то есть детей с высокой оценкой было в **1,6** раза меньше, чем с низкой (Рисунок 3.2).

Меньше всего новорожденных с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла наблюдалось у первородящих женщин в возрасте 22–25 лет и составило 1,9 % против 2,6 % (у женщин 15–18 лет), 3,1 % (у женщин 19–21 года и 26–29 лет), 4,8 % (у женщин 30 лет); у повторнородящих женщин этот показатель был

соответственно: 3,5 % у женщин в возрасте 22–25 и 26–29 лет против 8,3 % (у женщин 30 лет) и 37,5 % (у женщин старше 30 лет).

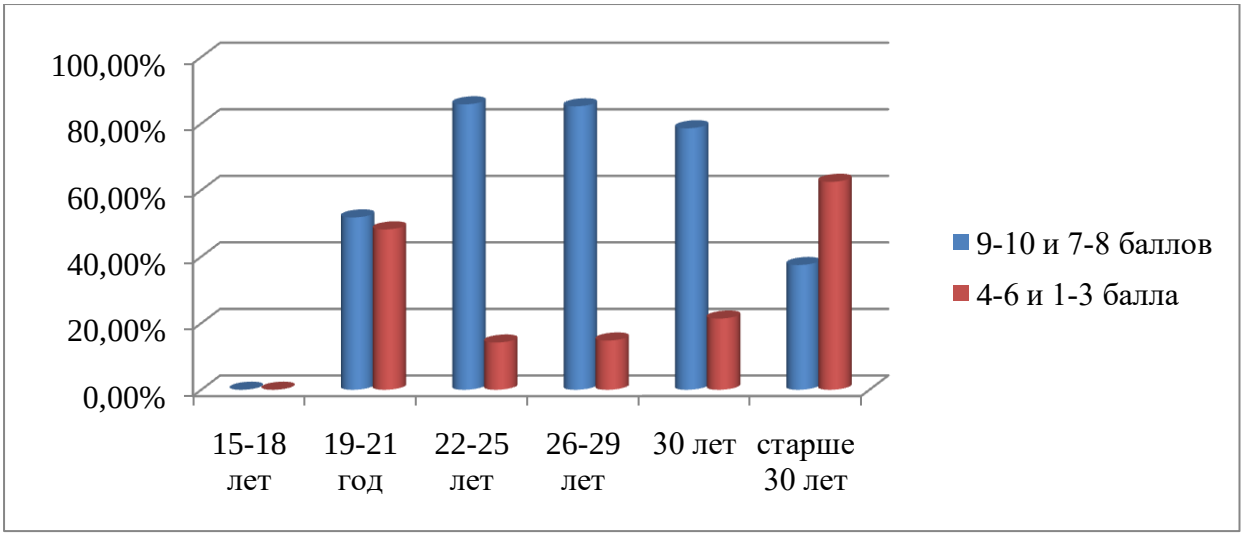



Рисунок 3.2 – Распределение новорожденных с различной оценкой по шкалеАпгар у повторнородящих женщин в зависимости от возраста

Следовательно, проведенные исследования, подтверждают данные о том, что первые роды должны состояться у женщин в возрасте до 25 лет, повторные – до 30 лет. Этот возраст необходимо считать наиболее благоприятным для развития плода и исхода родов для новорожденного ребенка. Оптимальным для перво- и повторнородящих женщин является возраст 22–25 лет – "золотая середина", чаше обеспечивающий рождение здорового ребенка. Новорожденных с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов по сравнению с новорожденными с оценкой 1–3 балла было в 8,5 раза больше у первородящих, а у повторнородящих – в 4,1 раза.

На состояние новорожденных существенное влияние оказывают течение беременности и характер родовой деятельности. Наиболее ощутимое влияние на состояние новорожденного ребенка оказывают преждевременные и запоздалые роды, которые возникают под влиянием специфических факторов – гормональных сдвигов, обусловленных экстрагенитальными, а также инфекционными заболеваниями. Об этом свидетельствуют данные исследований, представленные в Таблице 3.2.

Таблица 3.2 – Распределение новорожденных с различной оценкой по шкале Апгар в зависимости от особенностей течения родов (абс., %)

| Характеристика и особенности течения родов | Оценка по шкале Апгар в баллах | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 9 – 10 | | 7 – 8 | | 4 – 6 | | 1 – 3 | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Роды нормальные | 93 | 14,6 | 387 | 60,9 | 86 | 13,5 | 19 | 3,1 |
| Преждевременные роды | - | - | 23 | 3,6 | 5 | 0,8 | 4 | 0,6 |
| Запоздалые роды | 3 | 0,5 | 10 | 1,6 | 2 | 0,3 | 3 | 0,4 |
| Стремительные роды | 12 | 12,5 | 17 | 4,0 | 11 | 11,8 | 3 | 0,3 |
| Слабость родовой деятельности | 11 | 11,4 | 11 | 2,6 | 4 | 4,3 | 3 | 11,5 |
| Преждевременное излитие вод | 6 | 6,25 | 24 | 5,7 | 13 | 14,0 | 1 | 3,8 |
| Раннее излитие околоплод. вод | 5 | 5,2 | 31 | 7,4 | 7 | 7,5 | 1 | 3,8 |
| Запоздалое вскрытие околоплодных вод, пузыря | 4 | 4,2 | 7 | 1,7 | 10 | 10,7 | 1 | 3,8 |
| Дефекты плаценты | 3 | 3,1 | 14 | 3,3 | 2 | 2,1 | 1 | 3,8 |
| Тазовое предлежание плода | - | - | 9 | 2,1 | 3 | 3,2 | 2 | 7,7 |
| Кесарево сечение | - | - | 8 | 1,9 | 2 | 2,1 | - | - |
| Акушерские щипцы | - | - | 5 | 1,2 | 3 | 3,2 | - | - |
| Внутриматочные вмешательства | 2 | 2,1 | 10 | 2,4 | 2 | 2,1 | - | - |
| Обвитие пуповины вокруг шеи | 12 | 12,5 | 71 | 16,9 | 7 | 7,5 | 3 | 11,5 |
| Роды травматические для матери | - | - | 38 | 9,0 | 9 | 9,7 | 2 | 7,7 |
| Общее число осложнения в родах | 28 | 29,1 | 291 | 69,2 | 60 | 64,5 | 8 | 30,7 |
| Число осложнений на одну женщину | - | 0,63 | - | 0,64 | - | 0,9 | - | 0,81 |

От преждевременных и запоздалых родов детей с оценкой по шкале Апгар 1– 3 балла родилось в 2,5 раза больше, чем детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 и 4– 6 баллов. После стремительных родов в 2 раза чаще рождалось детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 и 7–8 баллов, чем с оценкой по шкале Апгар 4–6 и 1–3 балла.

При родах, травматических для матери, детей с оценкой по шкале Апгар 7–8 баллов родилось в 1,01 раза меньше, чем детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов. Наличие этого фактора у матерей, дети, которых имели оценку 7–8 баллов, свидетельствует в большей степени о косвенном, а не о прямом влиянии травматизма матери на состояние новорожденного. Обвитие пуповины вокруг шеи плода, кесарево сечение, извлечение плода с помощью акушерских щипцов не наблюдалось при рождении детей с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла. Поэтому данные факторы практически не могли оказать влияние на состояние новорожденных. Применение в родах акушерских щипцов в небольшом количестве случаев (0,89±0,2 и 5,12±0,4) и недостоверность различий в количественном отношении при рождении детей с различными оценками по шкале Апгар (7–8 и 4–6 баллов), подтверждают высокий профессиональный уровень выполнения данного оперативного вмешательства.

Общее число осложнений, которые могли бы повлиять на состояние новорожденных, составило: 29,01±1,5 %, у матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов; 69,38±2,3 % – с оценкой 7–8 баллов; 64,51±2,5 % – с оценкой 4–6 баллов и только 30,76±1,7 % с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла ($p < 0,05$). Отсутствие статистически достоверных различий между осложнениями в родах у женщин, родивших детей с различной оценкой по шкале Апгар (9–10 и 1–3 балла), свидетельствует в пользу мнения о том, что на состояние новорожденных оказывают влияние особенности течения родов и другие факторы специфического и неспецифического характера, изменяющие состояние гомеостаза в организме женщины во время беременности.

## 3.2. Влияние перенесенных заболеваний матери различного генеза на состояние новорожденных

В современной ухудшившейся экологической обстановке всё большую роль в патологии человека, нарушении его репродуктивной функции играет материнско-плодовая инфекция, в частности ДНК вирусы (цитомегалия), герпес и РНК вирусы (краснухи), которые способны встраиваться в геном человека. Материнско-плодовая инфекция часто протекает латентно, редко диагностируется и становится причиной внутриутробного инфицирования плода с возможной реализацией инфекции у новорожденных. Дессиминация патогенных микроорганизмов через плаценту к плоду происходит в связи со снижением материнской иммунной системы в течение беременности.

Поражения плода в онтогенезе инфекционного и неинфекционного генеза оказывают неблагоприятное влияние на функциональное формирование органов и систем новорожденного, приводя к изменениям адаптационного периода [101].

Влияние заболеваний инфекционной и неинфекционной природы, ранее перенесенные женщиной, на состояние новорожденных отражено в Таблице 3.3.

Согласно данным Таблицы 3.3, у матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 1–3 и 4–6 баллов, акушерская патология встречалась чаще, чем у матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 и 7–8 баллов в 2,5 раза; наличие соматических заболеваний – в 6 раз; раннее перенесенные инфекционные заболевания встречались чаще в 1,5 раза; токсикозы I и II половины беременности – в 4,3 раза.

Общее число болезней составило: у матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 9–10 баллов –173; 7–8 баллов – 931; 4–6 баллов – 303 и 1–3 балла – 147, а число болезней в среднем на одну женщину – 1,8, 2,2, 3,25 и 5,6, то есть чаще болели женщины, родившие детей с оценкой по шкале Апгар 1–3 балла. В структуре заболеваемости женщин преобладали болезни инфекционной природы – 72,4 % ($p < 0,05$) (Таблица 3.3).

Таблица 3.3 – Распределение новорожденных с различной оценкой по шкале Апгар в зависимости от перенесенных матерями заболеваний (абс., %)

| Характер патологии | Болезни | Оценка по шкале Апгар в баллах | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | 9 – 10 | | 7 – 8 | | 4 – 6 | | 1 – 3 | |
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Акушерская патология | Гестозы 1-ой половины беременности. | - | - | 34 | 8,1 | 19 | 20,4 | 11 | 42,3 |
| | Гестозы 2-ой половины беременности. | 7 | 7,3 | 54 | 12,8 | 29 | 31,2 | 10 | 38,5 |
| | Гипоксия плода | - | - | 4 | 0,95 | 3 | 3,2 | 1 | 3,8 |
| | Изоиммунный конфликт | 2 | 2,1 | 23 | 5,5 | 8 | 8,6 | 1 | 3,8 |
| Соматическая патология | Анемия | 11 | 11,4 | 25 | 5,9 | 24 | 25,8 | 23 | 88,5 |
| | Вегето–сосудистая дистония. | - | - | 6 | 1,4 | 5 | 5,4 | 7 | 26,9 |
| | Миокардистрофия | - | - | 5 | 1,2 | - | - | 1 | 3,8 |
| | Пиелонефрит | 3 | 3,1 | 33 | 7,8 | 24 | 25,8 | 14 | 53,8 |
| | Ревматизм | 1 | 1,04 | 10 | 2,3 | 1 | 1,04 | 2 | 7,7 |
| | Аппендектомия | 1 | 1,04 | 26 | 6,2 | 10 | 10,7 | 1 | 3,80 |
| Инфекционные болезни | Ангина | 27 | 28,1 | 200 | 47,6 | 42 | 42,1 | 22 | 84,6 |
| | Ветряная оспа | 7 | 7,3 | 46 | 11,0 | 32 | 34,4 | 17 | 65,4 |
| | Коклюш | 4 | 4,2 | 11 | 2,6 | 9 | 9,7 | 10 | 38,7 |
| | Корь | 1 | 1,04 | 5 | 1,2 | 2 | 2,1 | 1 | 3,8 |
| | ОРВИ | 81 | 84,4 | 316 | 75,2 | 57 | 61,3 | 23 | 88,5 |
| | Грипп | 17 | 17,7 | 134 | 32,0 | 38 | 40,8 | 3 | 11,5 |
| Общее число болезней | | 173 | - | 931 | - | 303 | | 147 | - |
| Число болезней на одну женщину | | 1,8 | - | 2,2 | - | 3,25 | - | 5,6 | - |

Следовательно, перенесенные женщиной заболевания, особенно инфекционной природы, могут вызвать нарушения гомеостаза, которые сохраняются в течение длительного времени и с наступлением беременности оказывают неблагоприятное влияние на течение беременности и родов, а также на состояние новорожденных, способствуя рождению детей с низкой оценкой по

шкале Апгар.

Существует зависимость между массой тела новорожденных и оценкой их состояния в баллах по шкале Апгар с четко выраженным параллелизмом между этими показателями, о чем свидетельствуют данные Таблицы 3.4.

Таблица 3.4 – Состояние новорожденных, оцененное по шкале Апгар в зависимости от массы тела при рождении (абс.,%)

| Масса тела при рождении (граммов) | Оценка по шкале Апгар в баллах | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 9 – 10 | | 7 – 8 | | 4 – 6 | | 1 – 3 | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 1500 – 2500 | 2 | 2,1 | 12 | 2,85 | 6 | 6,4 | 2 | 7,7 |
| 2600 – 3000 | 17 | 17,7 | 33 | 7,85 | 25 | 26,9 | 6 | 23,0 |
| 3100 – 3500 | 40 | 41,7 | 187 | 44,5 | 31 | 33,3 | 5 | 19,2 |
| 3600 – 4000 | 32 | 33,3 | 171 | 40,7 | 27 | 29,0 | 8 | 30,7 |
| > 4000 | 1 | 1,04 | 17 | 4,04 | 5 | 5,4 | 1 | 3,8 |
| Всего: | 96 | - | 420 | - | 93 | - | 26 | - |

Низкая оценка состояния новорожденных (1–3 балла) наиболее часто выявлялась у детей, имевших при рождении малую массу (менее 2500 г). Число детей с массой тела менее 2500 граммов у матерей, родивших детей с оценкой 1–3 балла по шкале Апгар, было в 3,7, 2,7 и 1,2 раза больше по сравнению с процентом детей такой же массы у матерей, родивших детей с оценкой по шкале Апгар 9–10, 7–8 и 4–6 баллов. Также был больше процент в 3,6 раза родившихся детей с оценкой 1–3 балла по шкале Апгар с массой тела более 4000 г по сравнению с детьми такой же массы с оценкой по шкале Апгар 9–10.

В раннем неонатальном периоде (первые 48–72 часа жизни) у всех новорожденных наблюдается повышение содержания билирубина в сыворотке

крови. Однако, лишь 44 % доношенных и 56 % недоношенных новорожденных детей реализовали видимую желтуху, которая в большинстве случаев имела благоприятное течение и была расценена как физиологическая – транзиторная. Желтуха у всех доношенных детей проявлялась окрашиванием кожных покровов в желтый цвет на 3–4-й день жизни. Признаки усиления распада – гемолиз эритроцитов и выраженная анемия отсутствовали, печень и селезенка сохранялись в пределах возрастной нормы.

Желтуха у недоношенных детей встречалась чаще (56,0 %), чем у доношенных, была более выраженной и сохранялась длительнее – до 3–4-х недель. Окрашивание кожных покровов в желтый цвет достигало максимума на 5–6-й день жизни. Выраженность повышения уровня билирубина в крови у недоношенных новорожденных не зависела от массы тела при рождении, а находилась в прямой зависимости от степени зрелости плода и наличия заболеваний у матери в период беременности.

У новорожденных, особенно недоношенных, в последующий период жизни диагностированы различные заболевания инфекционной и неинфекционной природы (1,5 %). Пилоростеноз и обструкция кишечника выявлена в возрасте 4-х недель (0,1 %). Гипотиреоз с признаками недостаточной выработки гормонов щитовидной железы: отечность тканей, грубость голоса, сухость волос, повышением уровня холестерина крови, задержкой процессов окостенения диагностирован у 0,3 % новорожденных.

Анализ клинико-лабораторных исследований у 1,2 % новорожденных (n=9) позволил выявить врожденный вирусный гепатит В, С, В+С (n=3); смешанную внутриутробную инфекцию (ВУИ): хламидиоз, цитомегаловирусную и герпетическую (n=6).

Изучение особенностей становления микрофлоры толстого кишечника у 76 новорожденных на 1–2-й неделе жизни в зависимости от оценки по шкале Апгар выявило прямую зависимость между ними, а также показало значительные отличия в частоте возникновения затяжной непрямой гипербилирубинемии и инфекционно-воспалительных заболеваний. Нарушения микрофлоры толстого

кишечника определялись в 1,7 раза чаще у новорожденных с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов по сравнению с новорожденными, которые имели более высокую оценку (7–8 баллов).

Данные клинического обследования новорожденных в неонатальном периоде позволили установить приблизительно одинаковое количество инфекционно-воспалительных заболеваний (везикулопустулез, омфалит, гнойный конъюнктивит) у детей с разной оценкой по шкале Апгар – 15,6±2,1 % (оценка 4–6 баллов) против 14,3±1,9 % (оценка 7-8 баллов) при $p < 0,05$.

Следовательно, неблагоприятное влияние на состояние здоровья новорожденных оказывают ряд факторов, прежде всего возраст женщин – первые роды до 18 лет и старше 30 лет. Оптимальным для первородящих женщин является возраст 22–25 лет, а для повторно родящих – 26–30 лет. Немаловажное значение для рождения здорового ребенка имеют течение беременности и характер родов. Неблагоприятное влияние на состояние новорожденного оказывают токсикозы беременности, тазовые предлежания плода, срок беременности, масса плода (менее 2500 и более 4000г.), а также перенесенные женщиной заболевания, особенно инфекционного генеза, в различные периоды жизни. Данные факторы способствуют развитию нарушений в системе гомеостаза, иммунологическом и гормональном статусе, микробиоцинозе, в состоянии естественной резистентности организма у новорожденных детей.

Полученные результаты наших исследований согласуются с литературными данными. К.А. Сотникова (1976) предлагает следующие рубрики, согласно которым выделяют группы риска новорожденных, угрожаемых по заболеваемости в неонатальном периоде новорожденного, перенесшего неблагоприятные воздействия в анте- интра- и постнатальном периодах жизни следует рассматривать как ребенка с высокой степенью риска [101].

**Группа риска у новорожденных (по Сотниковой К.А.).**

1. Дети с нарушениями адаптации:

- внутриутробной гипоксией, асфиксией в родах,
- СДР,

- Отечный синдром,
- Родовой стресс,
- Иммунодефицитное состояние,
- Состояние оживленного организма.

2. Недоношенные и дети с задержкой внутриутробного развития:

- недоношенные,
- пренатальная гипотрофия.

3. Дети с наследственными врожденными эндокринными нарушениями:

- врожденные пороки развития,
- хромосомные аберрации,
- наследственные заболевания обмена, - эндокринопатии.

4. Церебральные нарушения и реконвалесценты после острых инфекционно – воспалительных заболеваний.
5. Внутриутробные инфицирования (острые, хронические инфекционные процессы у беременных).

Таким образом, нами получены результаты ретроспективной оценки неблагоприятного влияния на развитие плода и состояние новорожденного ряда факторов, которые позволяют определить новорожденных и детей раннего возраста в группу «риска» по развитию заболеваний различного генеза, в том числе, возможно, и осложнений при вакцинации, и требуют организации на ранних этапах профилактики данных заболеваний [94].

# РАЗДЕЛ 4
# ПРИЧИНЫ ОСЛОЖНЕНИЙ БЦЖ-ВАКЦИНАЦИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ БЦЖ-ВАКЦИНЫ РАЗЛИЧНЫХ ШТАММОВ

## 4.1. Клинико-лабораторная характеристика БЦЖ-индуцированных лимфаденитов у детей раннего возраста

Среди 84 тыс. 923 привитых новорожденных БЦЖ-вакциной различных штаммов специфические осложнения развились в 357 случаев (0,42 %). Дети, иммунизированные вакциной БЦЖ-1 (Москва) – 41 тыс. 556, имели специфические осложнения в виде БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов только в 83 случаях (0,097 %), в 1 случае развился БЦЖ-остит (0,0011 %). У 2 тыс.777 детей, иммунизированных вакциной БЦЖм-1 (Москва), специфические осложнения в виде только БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов выявлены в 56 случаях (0,065 %) (Рисунок 4.1.1)

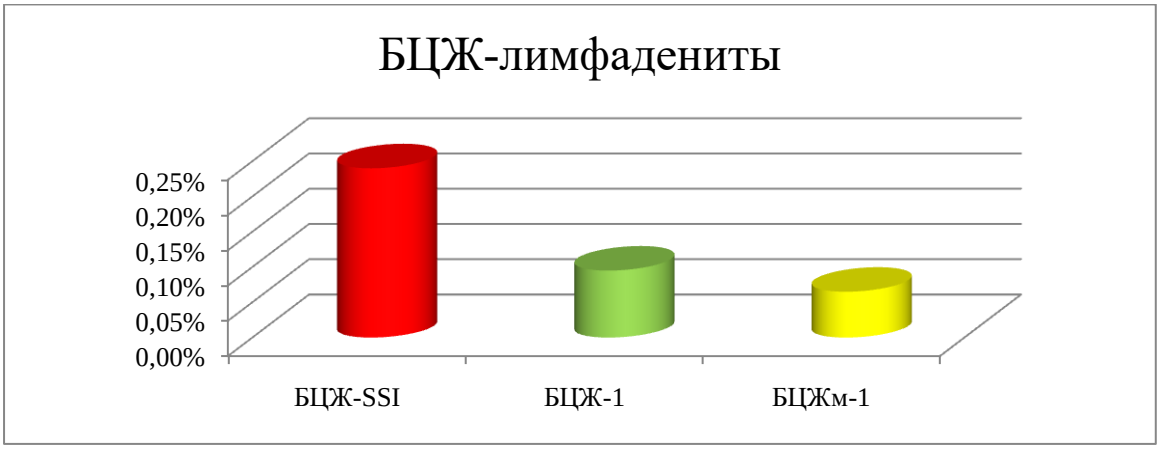



Рисунок 4.1.1 – Частота БЦЖ-индуцированных лимфаденитов при использовании БЦЖ-вакцин различных штаммов.

Среди 40 тыс. 590 детей, иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI (Копенгаген), специфические осложнения в виде БЦЖ-индуцированных

лимфаденитов выявлены в 206 случаях (0,24 %), холодных абсцессов в 8 случаях (0,009 %), БЦЖ-оститы возникли в 3 случаях (0,0035 %).

Таким образом, иммунизированные вакциной БЦЖ-SSI дети имели осложнения в виде БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов в **2,5-3,6 раза** чаще по сравнению с детьми, иммунизированными БЦЖ-1 и БЦЖм-1 (Москва) соответственно.

Половой состав вакцинированных приблизительно одинакового количества детей мужского и женского пола – 50,7 % (n=175) против 49,3 % (n=170). Городские дети составили 90 % (310), сельские – 10 % (35). Доношенные дети составили 91,3 % (n=315), недоношенные – 8,7% (n=30). При отягощенной беременности и от патологических родов родилось 41 новорожденных (11,9 %). В условиях родильного отделения городских и районных больниц на 3–5-й день жизни вакцинировано 94,6 % детей (n=326), позже 7-го дня жизни – 5,4 % (n=19), из них по 1-му ребенку: в 1-й день, на 6-й, 13-й, 16-й и 43-й день жизни. Пролонгация вакцинации у детей определялась перинатальным поражением ЦНС, морфофункциональной незрелостью, недоношенностью 4-ой степени. Отказы родителей от вакцинации против гепатита В были в 44 случаях (12,7 %). Интервал развития осложнений от момента БЦЖ-вакцинации в среднем составил 120,05±8,8 дней, и развивались преимущественно в первом полугодии у 262 детей (74,3 %) при $p < 0,05$.

С целью выявления причин развития осложнений при БЦЖ-вакцинации изучено состояние здоровья детей раннего возраста (Рисунки 4.1.2 и 4.1.3).

В первой группе детей (n=206), иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI, родились от первой беременности 88 детей (42,7 %), от повторной 118 детей (57,3 %). Роды срочные составили 91,3 % (n=188), преждевременные – 8,7 % (n=18). Первые роды были у 129 женщин (62,6%), вторые – у 56 (27,2 %), третьи – у 21(10,2%). Патологические роды наблюдались у 14 женщин(6,7 %), кесарево сечения – у 12 (5,8 %), дефект плаценты – у 35 (16,9 %) и преждевременная отслойка плаценты – у 3 (1,4 %).

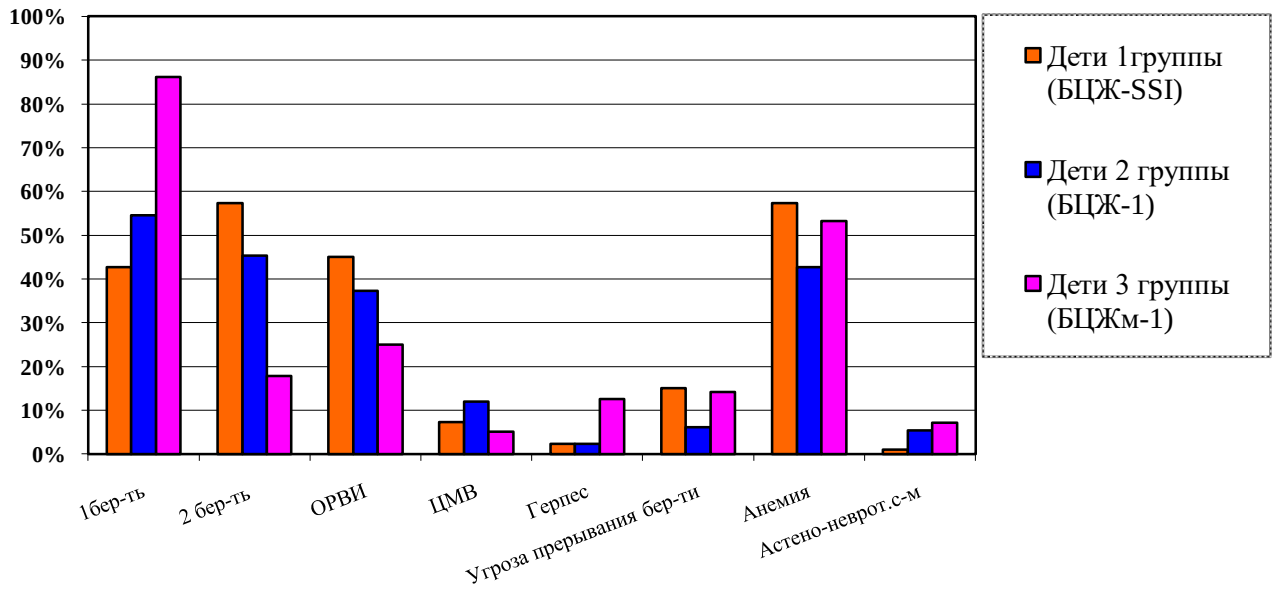



Рисунок 4.1.2 – Сравнительная характеристика групп детей в зависимости от материнских факторов

Во время беременности 45,1 % женщины (n=93) перенесли ОРВИ, цитомегаловирусную инфекцию – 7,3 % (n=15) и герпетическую инфекцию –. 2,4 % (n=5). Угроза прерывания беременности в разные сроки наблюдалась в 31 случае (15%). Анемия выявлялась у 57,3 % беременных (n=118), астено-невротический синдром – у 1,08 % (n= 2). Массу тела при рождении 2500–3000 г имели 8,3 % (n=17) новорожденных; 3000–3500 г – 48,0 % (n=99); 3500–4000 г – 27,2 % (n=56); более 4000 г – 16,5 % (n=34). Средний вес новорожденных колебался в пределах 3579±6,25 г. Оценка по шкале Апгар 9–10 балов выявлена у 31,5 % детей (n=65); 7–8 баллов – у 57,3 % (n=118); 4–6 баллов – у 8,3% (n=17); 1–3 баллов – у 2,9% (n=6). Обвитие пуповины вокруг шеи наблюдалось у 7,3 % (n=15) новорожденных, внутриутробная гипоксия плода у 16,9 % (n=35) ($p < 0,05$) (Таблица 4.1.1).

Таблица 4.1.1 – Характеристика групп детей в зависимости от материнских факторов

| Материнские факторы | БЦЖ (SSI) | | БЦЖ -1 | | БЦЖ-М -1 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 1 беременность | 88 | 42,7 | 54 | 65,1 | 46 | 82,1 |
| 2 беременность | 118 | 57,3 | 29 | 34,9 | 10 | 17,9 |
| Преждевременное излитие о/плод. вод | 3 | 1,4 | 5 | 6,2 | 8 | 14,2 |
| ОРВИ | 93 | 45,1 | 31 | 37,3 | 14 | 25,0 |
| ЦМВИ | 15 | 7,3 | 10 | 12,0 | 3 | 5,3 |
| герпес | 5 | 2,4 | 2 | 2,4 | 7 | 12,5 |
| Анемия | 118 | 57,3 | 46 | 55,4 | 30 | 53,5 |
| Астено-невротический синдром | 2 | 1,08 | 5 | 6,02 | 4 | 7,1 |

Достоверных различий в группах не выявлено.

Дети из второй группы (n=83), иммунизированные вакциной БЦЖ-1, родились от первой беременности в 65 % (n=54), от повторной 35 % (n=29). Во время беременности переболели ОРВИ 37,3 % женщин (n=31), цитомегаловирусной инфекцией – 12,0 % (n=10), герпетической – 2,4 % (n=2). Угроза прерывания беременности в разные сроки наблюдалась в 6,02 % случаях (n=5). При рождении массу тела 2500–3000 г имели 20,4 % детей (n=17); 3000–3500 г – 54,2 % (n=45), 3500–4000 г – 15,6 % (n=13), более 4000 г – 9,8 % (n= 8). Оценка по шкале Апгар 9–10 баллов была у 21,6 % детей (n=18), 7–8 баллов – у 61,4 % (n=51), 4–6 баллов – у 17,0 % (n=14). Обвитие пуповины вокруг шеи выявлено у 10,8 % детей (n=9), внутриутробная гипоксия плода – у 7,2 % (n=6).

Дети из третьей группы (n=56), иммунизированные вакциной БЦЖм-1, родились от первой беременности в 82,1% (n=46), от повторной – 17,9 % (n=10). Во время беременности переболели ОРВИ 25 % женщин (n=14), цитомегаловирусной инфекцией – 5,3 % (n=3), герпетической –12,5 % (n=7). Угроза прерывания беременности в разные сроки наблюдалась в 14,2,0 % случаях

(n=8). Анемия была у 53,5 % беременных (n=30), астено-невротический синдром в 7,1 % (n=4).

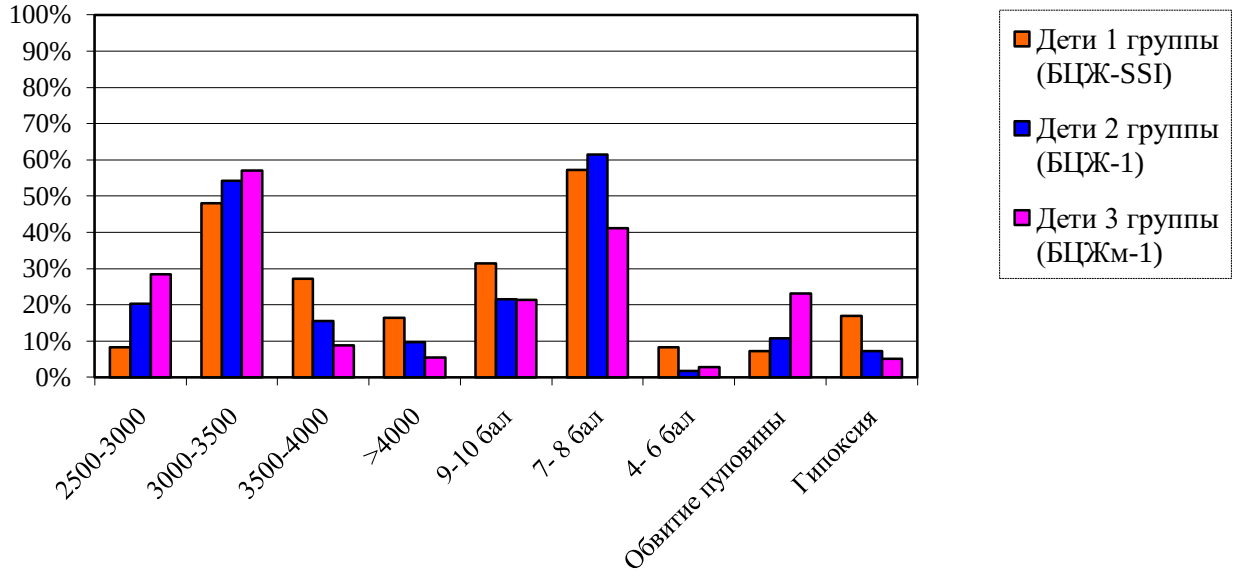



Рисунок 4.1.3 – Сравнительная характеристика групп детей в зависимости от детских факторов

Масса тела при рождении составила 2500–3000 г у 28,5 % детей (n=16), 3000–3500 г – у 57,1 % (n=32), 3500–4000 г – у 8,9 % (n=5), более 4000 г – у 5,5 % (n=3). Оценка по шкале Апгар 9–10 баллов выявлена у 21,4 % новорожденных (n=12), 7–8 баллов – у 41,1 % (n=23), 4–6 баллов – у 26,8 % (n=15), 1–3 балла – у 10,7 % (n=6). Обвитие пуповины вокруг шеи установлена у 23,2% (n=13), внутриутробная гипоксия плода – у 5,3 % (n=3) (Таблица 4.1.2).

Кроме того, при инструментальном обследовании у 52,3 % детей (n=180) выявлены признаки гипоксически-ишемического поражения ЦНС: перивентрикулярная инфильтрация сосудистых сплетений в области затылочных рогов боковых желудочков, кисты сосудистых сплетений боковых желудочков, локальное расширение затылочных рогов и морфофункциональная незрелость головного мозга; а также гиперплазия вилочковой железы у 10 % детей.

Таблица 4.1.2 – Характеристика групп детей в зависимости от детских факторов

| Детские факторы | БЦЖ (SSI) | | БЦЖ -1 | | БЦЖм -1 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| 9-10 баллов | 65 | 31,5 | 18 | 21,6 | 12 | 21,4 |
| 7-8 баллов | 118 | 57,3 | 51 | 61,4 | 23 | 41,1 |
| 4-6 баллов | 17 | 8,3 | 14 | 17,0 | 15 | 26,8 |
| 1-3 баллов | 6 | 2,9 | 0 | 0 | 6 | 10,7 |
| Обвитие пуповины | 15 | 7,3 | 9 | 10,8 | 13 | 23,2 |
| В/у гипоксия | 35 | 16,9 | 6 | 7,2 | 3 | 5,3 |
| 2500-3000г | 17 | 8,3 | 17 | 20,4 | 16 | 28,5 |
| 3000-3500г | 99 | 48,0 | 45 | 54,2 | 32 | 57,1 |
| 3500-4000г | 56 | 27,2 | 13 | 15,6 | 5 | 8,9 |
| Более 4000г | 34 | 16,5 | 8 | 9,8 | 3 | 5,5 |

Достоверно значимых различий в группах не выявлено

Приоритетные результаты получены в процессе изучения структуры лимфатических узлов при ультразвуковой диагностике: увеличение подмышечных лимфоузлов наблюдалось у всех детей (Рисунок 4.1.4). В соответствии с условной градацией диаметр мелких лимфатических узлов составляет до 0,5 см, средних – 0,6–1,0 см, крупных – 1,2–1,5 см.

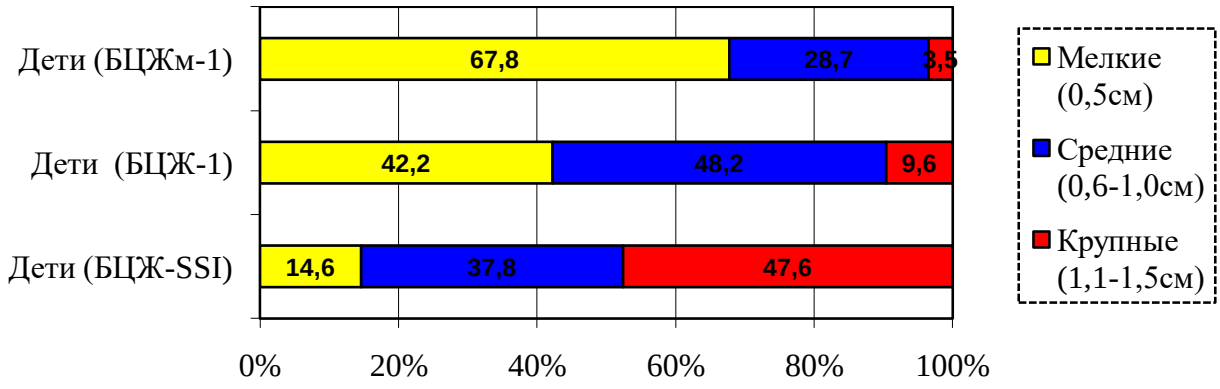



Рисунок 4.1.4 – Структура пораженных лимфатических узлов

У детей, иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI мелкие лимфатические узлы (0,5±0,02см) отмечались в 14,6 % случаях (n=30), средние (0,9±0,03см) – в 37,8 % (n=78) и крупные (1,7±0,02см) – в 47,6 % (n=98); у иммунизированных

вакциной БЦЖ-1 – мелкие лимфоузлы (0,4±0,02см) в 42,2 % случаях (n=35), средние (0,7±0,03см) – в 48,2 % (n=40), и крупные (1,5±0,02см) – в 9,6 % (n=8); у иммунизированных вакциной БЦЖм-1 – мелкие лимфоузлы (0,3±0,02см) отмечались в 67,8 % (n=38) случаях, средние (0,65±0,03см) – в 28,7 % (n=16) и крупные (1,2±0,02см) – в 3,5 % (n=2) при $p < 0,05$.

Пораженные лимфатические узлы чаще наблюдались в левой подмышечной области 68,2 % (n=235), реже в плечевой области – 17,7 % (n=61), в надключичной и подключной областях – 5,5 % (n=19) каждая. Сочетанное поражение подмышечных и надключичных лимфоузлов было выявлено у 3 % (n=10), а подмышечных и подключичных лимфоузлов – у 1,5 % (n=5), надключичных и плечевых – у 0,3 % (n=1). У 1,1 % (n=4) отмечалось поражение подмышечных лимфоузлов слева с формированием БЦЖ-абсцесса левого плеча. Крупные лимфатические узлы встречались в 31,3±0,2 % случаев (n=108) при $p < 0,05$.

УЗИ с допплерографией позволило определить характер и выраженность воспалительных изменений в лимфатических узлах (Рисунок 4.1.5). При выполнении исследования определялось наличие или отсутствие кровотока в пораженных лимфатических узлах, диаметр сосудов и размеры аваскулярных зон, а также соотношение объема васкуляризированных и «немых» участков.

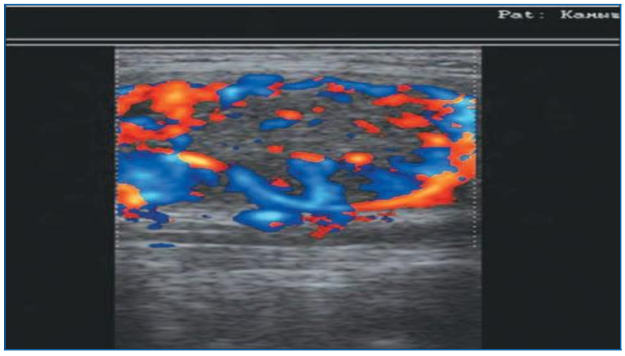



Рисунок 4.1.5 – Допплерография узла с выраженным инфильтративным воспалением

У детей, иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI, морфологические изменения характеризовались неоднородной структурой и различной эхогенностью стромы, что свидетельствует о наличии деструктивных процессов в лимфатических узлах. Это можно рассматривать в качестве маркера неблагоприятного состояния лимфатической системы, обусловленной многочисленными факторами, вероятно, и штаммом вакцины.

Консервативная терапия противотуберкулезными препаратами продолжалась при преобладании зон интенсивного кровотока и отсутствии аваскулярных зон (Рисунок 4.1.6).

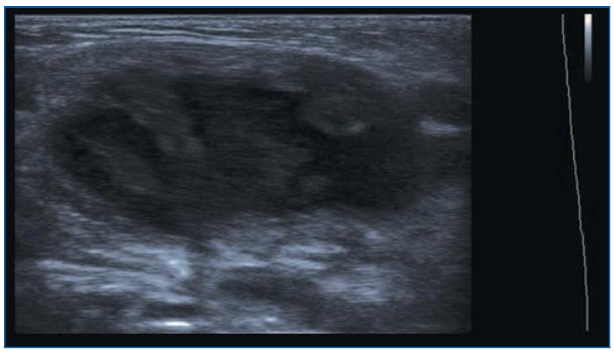


Рисунок 4.1.6 – Сонографическая картина лимфоузла с выраженной гнойной деструкцией

Оперативное удаление воспаленных лимфатических узлов применялось при равном соотношении васкуляризированных участков с участками гнойной деструкции. Пункционный метод лечения проводился при слабой васкуляризации на фоне обширных участков гнойной деструкции. Всего прооперировано 216 детей (62,6 %), из них до 1 года – 186 детей (53,9 %), от года до 3-х лет – 30 детей (8,7 %).

Выявленные изменения лимфатических узлов у детей, иммунизированных вакциной БЦЖ-1 и БЦЖм-1, характеризовались в основном гомогенным увеличением стромы в результате равномерной гиперплазии. Этот тип изменений является выражением адекватной реакции иммунной системы на вакцинацию.

Ультрозвуковое исследование лимфатических узлов у детей раннего возраста при использовании вакцины БЦЖ-SSI позволило чаще в 10,8 и 3,9 раза

выявить наличие крупных размеров лимфатические узлы по сравнению с иммунизированными вакцинами БЦЖ-1 и БЦЖм-1. Морфологическая структура лимфатических узлов характеризовалась неоднородностью и различной эхогенностью стромы, что свидетельствует о неадекватности ответной реакции иммунной системы на иммунизацию в связи с нарушениями функции лимфатической системы, обусловленной многочисленными факторами, вероятно, и штаммом вакцины – ее реактогенностью.

Таким образом, группы детей, иммунизированные БЦЖ-вакциной, были однотипными по причинам их риска рождения со сниженными адаптационно-компенсаторными возможностями. При БЦЖ-вакцинации штаммом SSI (Копенгаген) осложнения в виде БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов отмечались чаще в 2,5-3,6 раза по сравнению с вакцинацией штаммом (Москва) БЦЖ-1 и БЦЖм-1. Более выраженные причины для риска рождения со сниженными адаптационно-компенсаторными возможностями имели дети с внутриутробной гипоксией, оценкой по шкале Апгар 4-6 баллов.

## 4.2. Оценка индексов расширенной гемограммы у детей раннего возраста с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами в зависимости от штамма БЦЖ-вакцины

Исследование периферической крови продолжает оставаться надежным критерием оценки состояния здоровья. Гемограмма является отражением внешних и внутренних процессов, протекающих в организме. По ней можно судить о состоянии регуляторных и иммунных функциях организма, поэтому ее необходимо интерпретировать как иммунограмму с анализом каждого из форменных элементов, как в процентном, так и в абсолютном значении (В.Г.Чайцев, 1995 г.). В связи с тем, что периферическая кровь является отражением состояния иммунологической реактивности организма, нами были изучены гемограммы (Таблица 4.2.1)

Таблица 4.2.1 – Характеристика гемограммы детей раннего возраста в зависимости от возраста и штамма БЦЖ-вакцины (n=345, M ± m)

| Показатели | БЦЖ-SSI (n=206) | БЦЖ-1 (n=83) | БЦЖм-1 (n=56) | Условно-здоровые (n=30) |
|---|---|---|---|---|
| Эритроциты (Т\л)<br>0–12мес.<br>1–3года | <br>4,8 ± 0,12<br>3,9 ± 0,17 | <br>4,2 ± 0,13<br>3,8 ± 0,15 | <br>3,9 ± 0,14<br>3,6 ± 0,19 | <br>4,5 ± 0,35<br>4,2 ± 0,45 |
| Гемоглобин (г/л)<br>0–12мес<br>1–3года | <br>134,6 ± 2,04<br>120,5 ± 2,6 | <br>136,6 ± 2,11<br>125,0 ± 2,48 | <br>126,6 ± 3,10<br>123,2 ± 2,81 | <br>112 ± 3,52<br>121,3 ± 2,96 |
| Лейкоциты (Г/л)<br>0 – 12 мес.<br>1 – 3года | 8,7 ± 0,16*<br>9,3 ± 0,19* | 7,51 ± 0,22*<br>8,2 ± 0,15 | 7,8 ± 0,17*<br>8,1 ± 0,14 | 9,45 ± 0,18<br>8,5 ± 0,13 |
| СОЭ (мм /час)<br>0–12 мес.<br>1–3года | <br>8,5 ± 0,15<br>8,4 ± 0,19 | <br>7,3 ± 0,19<br>7,6 ± 0,26 | <br>8,11 ± 0,13<br>7,2 ± 0,21 | <br>6,5 ± 0,15<br>7,5 ± 0,10 |
| Тромбоциты(Г/л)<br>0–12 мес.<br>1–3года | <br>239,6 ±73,0<br>172,4 ± 23,3* | <br>330,5 ± 45,6<br>230,0 ± 12,2 | <br>241,8 ± 52,1<br>256,64 ± 5,3 | <br>115 ± 42,4<br>270 ± 2,80 |
| Эозинофилы(%)<br>0–12 мес.<br>1–3года | <br>2,5 ± 0,04*<br>1,9 ± 0,19* | <br>1,41 ± 0,05*<br>1,66 ± 0,07* | <br>2,54 ± 0,06*<br>2,31 ± 0,11* | <br>2,3 ± 0,03<br>2,0 ± 0,20 |
| Палочкоядерные нейтрофилы (%)<br>0–12 мес.<br>1–3года | <br>4,07 ± 0,08*<br>4,37 ± 0,05* | <br>2,5 ± 0,09<br>2,7 ± 0,07 | <br>2,2 ± 0,06<br>2,5 ± 0,08 | <br>2,9 ± 0,04<br>2,7 ± 0,03 |
| Сегментоядерные нейтрофилы (%)<br>0–12 мес.<br>1–3 года | <br>43,14 ± 4,2*<br>40,61 ± 1,58* | <br>39,2 ± 3,21<br>34,6 ± 4,42 | <br>37,5 ± 2,72<br>38,5 ± 3,71 | <br>32,8 ± 2,76<br>36,5 ± 4,40 |
| Лимфоциты (%)<br>0–12 мес.<br>1 – 3 года | <br>48,76 ±1,07*<br>47,70 ± 2,04* | <br>51,2 ± 3,33<br>55,6 ± 3,40 | <br>49,85 ± 4,05<br>50,40 ± 4,31 | <br>56,5 ± 2,7<br>54,3 ± 3,5 |
| Моноциты (%)<br>0–12 мес.<br>1–3 года | <br>5,7 ± 0,12*<br>5,9 ± 0,19* | <br>6,2 ± 0,14*<br>6,5 ± 0,71 | <br>7,8 ± 0,18<br>8,1 ± 0,42 | <br>7,1 ± 0,24<br>6,5 ± 0,3 |

Примечание: достоверность различий по сравнению со здоровыми *p < 0,05

Согласно данным Таблицы 4.2.1, у детей первого года жизни, иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI, общее количество лейкоцитов снижено:

на 7,9 %, вакциной БЦЖ-1 – на 21,7 %, вакциной БЦЖм-1 на 17,5 %; у детей старше года превышало на 9,4 % и сохранялось на физиологическом уровне соответственно по сравнению с показателями условно здоровых детей статистически достоверно ($p < 0,05$).

Относительное содержание палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов превышало физиологический уровень на 40,3 % и 39,9 % только у детей, иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI при $p < 0,05$; у остальных – сохранялось на физиологическом уровне, так как различия статистически не достоверны ($p > 0,05$). У всех детей, иммунизированных вакцинами различных производителей, количество агранулоцитов сохранялось в физиологических пределах ($p < 0,05$).

Таким образом, при изучении лейкоцитограммы у детей раннего возраста, иммунизированных БЦЖ-вакциной различных штаммов, установлена большая их лабильность, определяющаяся возрастом, физиологическими особенностями организма, отягощающими факторами и штаммом вакцины. Выраженное повышение содержания нейтрофильных лейкоцитов в периферической крови у детей раннего возраста при иммунизации вакциной БЦЖ-SSI может свидетельствовать о том, что данная вакцина в большей степени стимулируют работу системы кроветворения. Разнонаправленность изменений со стороны гранулоцитарных лейкоцитов в периферической крови у детей, иммунизированных вакцинами различных штаммов: БЦЖ-SSI, БЦЖ-1 и БЦЖм-1, подтверждают неадекватность защитных реакций организма на раздражитель специфического и неспецифического характера.

Для оценки состояния защитных систем организма у детей раннего возраста и определения наличия инфицированности изучены некоторые показатели общего реактивного потенциала организма. Особенности общего реактивного потенциала организма у детей при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах представлены в Таблице 4.2.2.

Согласно данным Таблицы 4.2.2, НЭК превышал физиологический уровень только у вакцинированных детей вакциной БЦЖ-SSI на **26,0 %** (дети первого года

жизни) и **38,0 %** (дети 1–3 года) статистически достоверно ($p < 0,05$). При использовании вакцины БЦЖ-1 и БЦЖм-1 НЭК сохранялся на физиологическом уровне, так как различия статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Таблица 4.2.2 – Общий реактивный потенциал организма у детей при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах в зависимости от возраста и штамма вакцины (n=345, M ± m)

| Показатели | БЦЖ-SSI (n=206) | БЦЖ-1 (n=83) | БЦЖм-1 (n=56) | Условно-здоровые (n = 30) |
|---|---|---|---|---|
| НЭК | | | | |
| 0–12 мес | 0,63 ± 0,04* | 0,53 ± 0,08 | 0,51 ± 0,03 | |
| 1–3 года | 0,69 ± 0,02* | 0,60 ± 0,03* | 0,52 ± 0,04 | 0,5 ± 0,05 |
| КФП | | | | |
| 0–12мес. | 608,1 ± 5,4* | 532,3 ± 3,2* | 622,4 ± 4,9* | 471,9 ± 12,5 |
| 1–3года | 547,0 ± 6,1* | 576,3 ± 4,1* | 1086,5 ± 3,4* | |
| ИЛП | | | | |
| 0–12мес. | 524,3 ± 3,5* | 816,0 ± 8,4* | 614,6 ± 6,5 | 618,0 ± 17,88 |
| 1–3года | 548,8 ± 4,9* | 731,6 ± 4,2* | 639,1 ± 3,2 | |
| АНО | | | | |
| 0–12мес. | 287,2 ± 4,9 | 188,0 ± 5,6 | 325,6 ± 8,1 | 337,10 ± 14,9 |
| 1–3года | 204,3 ± 2,3 | 218,6 ± 4,9 | 281,7 ± 3,9 | |

Примечание: достоверность различий по сравнению со здоровыми * – $p < 0,05$

Это свидетельствует о наличии у детей раннего возраста, вакцинированных вакциной БЦЖ-SSI более выраженных метаболических нарушений, связанных с перегрузкой кровотока продуктами интоксикации, воспаления, адсорбцией их на эритроцитах (гемоглобин хуже справляется со своими адсорбционно-транспортными функциями) (Рисунок 4.2.1).

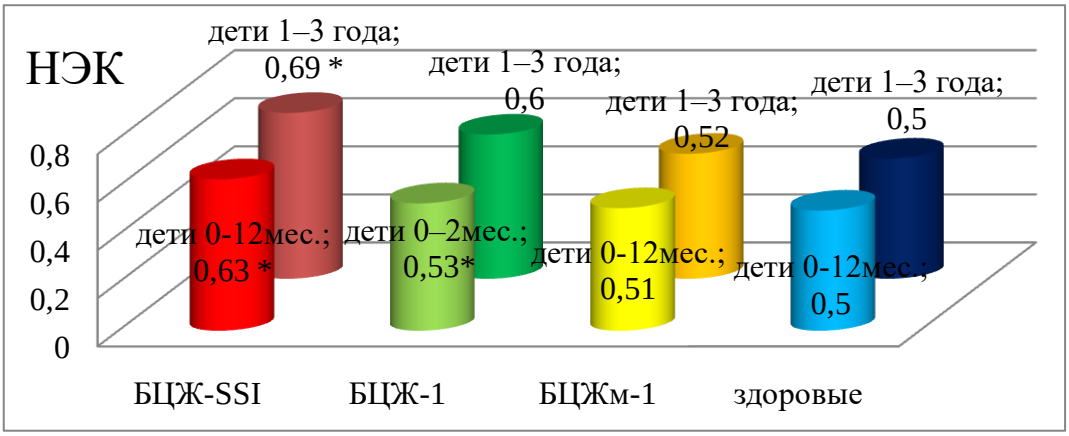



Рисунок 4.2.1 – Показатели НЭК у детей с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами при использовании различных БЦЖ-вакцин

Клеточно-фагоцитарный показатель (КФП) обеспечивается кооперирующим взаимодействием клеток крови, обладающих фагоцитарной функцией. Из числа клеточных элементов белой крови фагоцитарной активностью обладают гранулоциты (палочкоядерные и сегментоядерные нейтрофилы) и агранулоциты, в частности, моноциты.

Оценка условного коэффициента свидетельствует о том, что чем меньше КФП, тем более выражен риск генерализации специфического процесса (Рисунок 4.2.2).

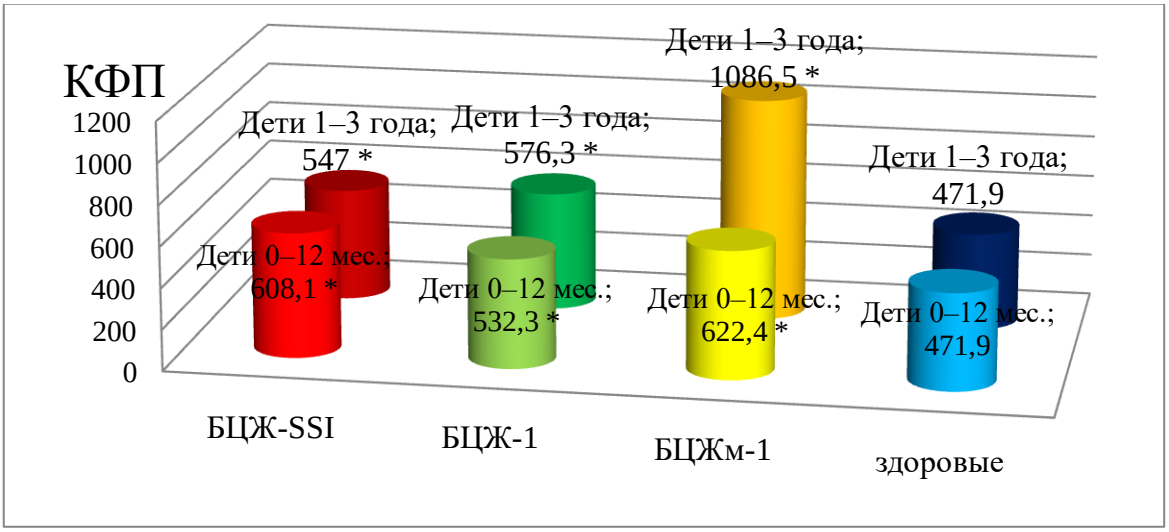



Рисунок 4.2.2 – Показатели КФП у детей с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами при использовании различных БЦЖ-вакцин

У всех детей раннего возраста, иммунизированных различными вакцинами: БЦЖ-SSI КФП превышал физиологический уровень на **28,8 %** (дети первого года жизни) и **15,9 %** (дети старше года); БЦЖ-1 – на **12,7 %** и **12,0 %**; БЦЖм-1 – на **31,8 %** (дети первого года) и особенно – на **130,2 %** (дети старше года) статистически достоверно ($p < 0,05$). Данный показатель позволяет утверждать об отсутствии у всех детей угрозы развития генерализованного специфического процесса независимо от возраста и штамма БЦЖ-вакцины.

В обеспечении специфического иммунного ответа на внедрение возбудителя инфекционного заболевания большую роль играют лимфоциты. Определение их количества и отношение удельного веса к общей массе лейкоцитов помогает выявить способность организма отвечать на антигенный раздражитель. Иммуно-лимфоцитарныйпатенциал (ИЛП) у детей, иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI, был ниже физиологического уровня на **11,2 %** (дети первого года жизни) и **15,1 %** (дети старше года), что свидетельствует о недостаточном иммунном ответе на раздражитель; вакциной БЦЖ-1 – превышал физиологический уровень на **32,0 %** и **8,5 %** соответственно ($p < 0,05$), что говорит о высоком иммунном ответе (Рисунок 4.2.3).

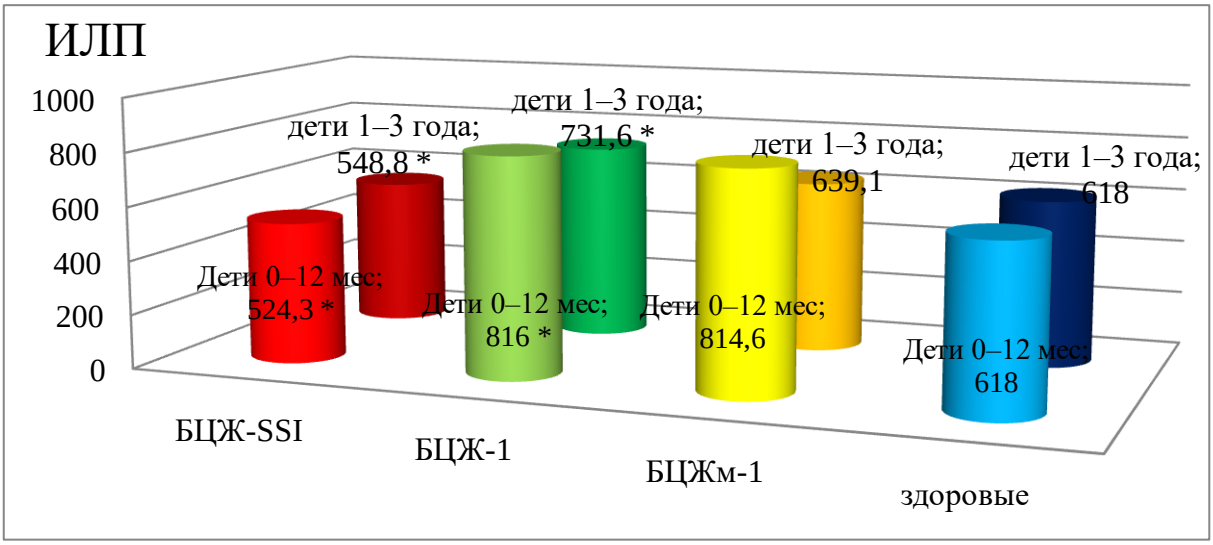



Рисунок 4.2.3. Показатели ИЛП у детей с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами при использовании различных БЦЖ-вакцин

У детей, иммунизированных БЦЖм-1, ИЛП сохранялся в пределах физиологического уровня, так как различия недостоверны ($p > 0,05$), то есть организм детей раннего возраста, иммунизированных БЦЖм-1, обладает способностью отвечать на антигенный раздражитель (несмотря на сниженное колличество антигена).

В формировании аллергии принимают участие многие клеточные элементы, наиболее постоянно эозинофилы, базофилы, нейтрофилы. В процессе сенсибилизации и реализации аллергических реакций, определяющих общую аллергическую настроенность организма, их состояние отражает абсолютное количество и удельный вес в общей массе лейкоцитов. Аллергическая настроенность организма (АНО) у всех детей, как иммунизированных БЦЖ- SSI, БЦЖ-1, так и БЦЖм-1 была в пределах физиологического уровня, что свидетельствует об отсутствии аллергизации организма, так как различия не достоверны ($p > 0,05$) (Рисунок 4.2.4).

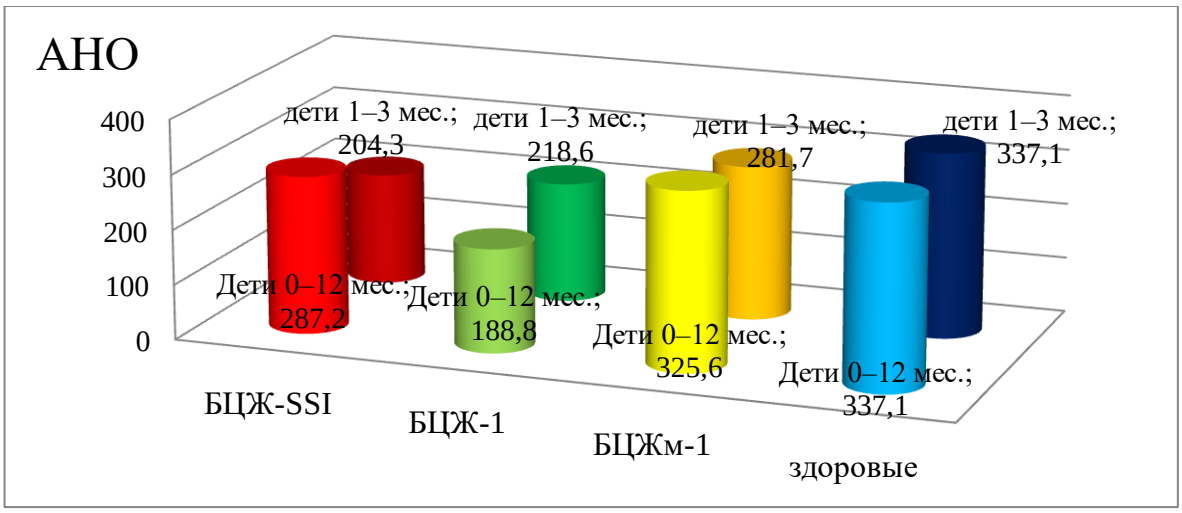



Рисунок 4.2.4 – Показатели АНО у детей с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами при использовании различных БЦЖ-вакцин ($p > 0,05$)

Для определения степени эндогенной интоксикации характера и развития специфического осложнения БЦЖ-вакцинации в виде вакцино-индуцированных лимфаденитов у детей раннего возраста проведено определение ряда индексов на основании расширенного общего анализа крови (Таблица 4.2.3).

Таблица 4.2.3 – Особенности индексов расширенной гемограммы у детей при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах в зависимости от возраста и штамма вакцины (n=345, M±m)

| Показатели (ед.) | БЦЖ-SSI (n=206) | БЦЖ-1 (n=83) | БЦЖм-1 (n=56) | Условно-здоровые (n=30) |
|---|---|---|---|---|
| Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ)<br>0–12 мес.<br>1–3года | <br><br>0,27 ± 0,02*<br>0,31 ± 0,03* | <br><br>0,32 ± 0,03<br>0,24 ± 0,04 | <br><br>0,23 ± 0,04<br>0,22 ± 0,03 | <br><br>0,18 ± 0,02<br>0,23 ± 0,02 |
| Модифицированный лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИм)<br>0–12 мес.<br>1– 3 года | <br><br>0,82 ± 0,02*<br>0,81 ± 0,03* | <br><br>0,71 ± 0,06<br>0,58 ± 0,07 | <br><br>0,65 ± 0,03<br>0,67 ± 0,05 | <br><br>0,54 ± 0, 07<br>0,62 ± 0,03 |
| Реактивный ответ нейтрофилов (РОН)<br>0–12 мес.<br>1–3года | <br>1,31 ± 0,05*<br>1,70 ± 0,04* | <br>0,82 ± 0,07*<br>0,90 ± 0,02* | <br>0,60 ± 0,03<br>0,72 ± 0,06 | <br>0,61 ± 0,04<br>0,81 ± 0,03 |
| Индекс резистентности организма (ИРО)<br>0–12 мес.<br>1–3 года | <br><br>2,68 ± 0,11*<br>0,83 ± 0,07* | <br><br>2,84 ± 0,14*<br>0,95 ± 0,09 | <br><br>3,09 ± 0,13*<br>0,91 ± 0,08 | <br><br>4,63 ± 0,05<br>1,03 ± 0,04 |
| Модифицированный индекс резистентности организма (ИРОм)<br>0–12 мес.<br>1–3 года | <br><br>2,07 ± 0,06*<br>0,60 ± 0,10 | <br><br>1,78 ± 0,16*<br>0,65 ± 0,11 | <br><br>2,24 ± 0,08*<br>0,75 ± 0,14 | <br><br>3,42 ± 0,04<br>0,67 ± 0,09 |
| Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК)<br>0–12 мес.<br>1–3 года | <br>0,93 ± 0,18*<br>0,85 ± 0,06* | <br>0,52 ± 0,07<br>0,62 ± 0,09 | <br>0,78 ± 0,20<br>0,75 ± 0,14* | <br>0,56 ± 0,07<br>0, 67 ± 0,05 |
| Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс (ИЛГ)<br>0–12 мес.<br>1–3 года | <br>9,59 ± 0,03*<br>10,40 ± 0,08* | <br>17,43 ± 0,06<br>14,27 ± 0,07 | <br>11, 25 ± 0,05<br>11,63 ± 0,04 | <br>15,69 ± 0,11<br>13,17 ± 0,09 |

Примечание: достоверность различий по сравнению со здоровыми * – $p < 0,05$

Согласно данным Таблицы 4.2.3 у всех иммунизированных детей раннего возраста уровень ЛИИ был выше на 58,8 % и 34,7 % (БЦЖ-SSI), на 29,4 % и 4,3 % (БЦЖ-1); на 23,5 % и 8,6 % (БЦЖм-1) по сравнению с уровнем условно-здоровых детей. Однако данный показатель только у иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI был статистически достоверным ($p < 0,05$).

Так как в оценке тяжести специфического осложнения при БЦЖ-вакцинации ЛИИ не учитывает общее количество лейкоцитов и СОЭ, которые подчеркивают характер воспалительного процесса, использован модифицированный индекс (ЛИИм) – более объективно и правильно объясняющий суть происходящих процессов в организме.

ЛИИм превышала физиологический уровень на 52,1 % (дети первого года жизни) и 19,4 % (дети старше года) только у иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI статистически достоверно ($p < 0,05$), что подтверждает наличие более выраженной эндогенной интоксикации.

Показатель реактивного ответа нейтрофилов (РОН) у детей раннего возраста, иммунизированных БЦЖ-SSI, превышал физиологический уровень на 114,7 % (дети первого года жизни) и 109,8 % (дети старше года); на 34,4 % (дети первого года жизни) и 11,1 % (дети старше года), иммунизированных БЦЖ-1, что отражает субкомпенсацию эндогенной интоксикации ($p < 0,05$). При использовании БЦЖм-1 у всех детей эндогенная интоксикация имела компенсированный характер, так как показатель РОН был в пределах физиологического уровня ($p < 0,05$).

Индекс резистентности организма (ИРО) был ниже физиологического уровня на 42,2 % (дети первого года жизни), на 19,5 % (дети старше года) иммунизированные вакциной БЦЖ-SSI; БЦЖ-1 – на 38,7 % и БЦЖм-1 – на 33,3 % только у детей первого года жизни, статистически достоверно ($p < 0,05$). Изменения данного показателя указывают на возможность развития инфекционных осложнений и подтверждают наличие БЦЖ-индуцированного лимфаденита.

Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) не зависит от количества лейкоцитов в крови. Данный показатель значительно превышал физиологический уровень только у иммунизированных БЦЖ-SSI на **64,3 %** (дети первого года жизни) и на **26,8 %** (дети старше 1 года) ($p < 0,05$), что свидетельствует об активном воспалительном процессе и нарушении иммунологической реактивности у данных детей. У остальных детей ИСЛК был в пределах физиологического уровня ($p < 0,05$).

Лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс был снижен на 34,3 % (дети первого года жизни); на 21 % (дети старше 1 года ) при иммунизации вакциной БЦЖ-SSI; на 24,6 % и 8,1 % – вакциной БЦЖ-1; на 28,7 % и 22,2 % – БЦЖм-1 по сравнению с показателями условно-здоровых детей ($p < 0,05$).

Возрастные особенности лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса (ИЛГ), в частности, широкий диапазон колебаний в сочетании с показателями ИСКЛ отражают наличие активного воспалительного процесса асептического характера у всех иммунизированных детей независимо от штамма БЦЖ-вакцины, что подтверждает наличие у данных детей локальных осложнений в виде БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов.

В связи с тем, что иммунизацию живыми вакцинами следует рассматривать как инфекционный процесс, нами использована методика определения соотношения лейкоцитов и СОЭ в гемограмме. Индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ (ИЛ/СОЭ) в периферической крови позволил определить характер вакцинального процесса – повышение ИЛ/СОЭ отражает наличие аутоинтоксикации, снижение ИЛ/СОЭ – интоксикацию, обусловленную инфекционным процессом (Таблица 4.2.4).

Согласно данным таблицы 4.2.4., у иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI наблюдалось повышение показателя ИЛ/СОЭ на 11,9 % (дети первого года жизни) и 23,8 % (старше 1 года); у иммунизированных вакциной БЦЖ-1 ИЛ/СОЭ – снижение показателя на 14,3 % только у детей старше одного года ($p < 0,05$). У иммунизированных вакциной БЦЖм-1 ИЛ/СОЭ сохранялся на физиологическом

уровне по сравнению с условно-здоровыми, так как различия статистически недостоверные ($p > 0,05$).

Индекс Кребса (ИК) превышал физиологический уровень только у всех детей, иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI: на 55,2 % (дети первого года жизни) и на 28,0 % (дети старше одного года), статистически достоверно ($p < 0,05$).

Ядерный индекс эндогенной интоксикации у всех иммунизированных независимо от возраста детей и штамма БЦЖ-вакцины был увеличен по сравнению с показателями условно-здоровых детей. Значения ядерного индекса эндогенной интоксикации в пределах 0,05–0,08 свидетельствуют об удовлетворительной эндогенной интоксикации; 0,3 – 1,0 – о средней степени выраженности и свыше 1,0 – о тяжелой степени интоксикации (Г.А. Даштаянц, 1978).

Таблица 4.2.4 – Характеристика интегральных индексов эндогенной интоксикации у детей при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах (n = 345, M ± m)

| Интегральные индексы эндогенной интоксикации | БЦЖ-SSI (n = 206) | БЦЖ-1 (n = 83) | БЦЖм-1 (n = 56) | Условно-здоровые (n = 30) |
|---|---|---|---|---|
| ИЛ/СОЭ<br>0 – 12 мес.<br>1 – 3 года | <br>0,73 ± 0,05*<br>0,78 ± 0,08* | <br>0,55 ± 0,06*<br>0,62 ± 0,03 | <br>0,63 ± 0,07*<br>0,58 ± 0,09* | <br>0,61 ± 0,03<br>0,63 ± 0,05 |
| ИК<br>0 – 12 мес.<br>1 – 3 года | <br>0,96 ± 0,04*<br>0,94 ± 0,08* | <br>0,81 ± 0,06<br>0,67 ± 0,03 | <br>0,79 ± 0,05*<br>0,81 ± 0,08* | <br>0,67 ± 0,07<br>0,75 ± 0,04 |
| ЯИЭ<br>0 – 12 мес.<br>1– 3 года | <br>0,22 ± 0,09*<br>0,25 ± 0,04* | <br>0,26 ± 0,07*<br>0,22 ± 0,09* | <br>0,26 ± 0,06*<br>0,27 ± 0,08* | <br>0,05 - 0,08 |
| ЛИИ<br>0 – 12 мес.<br>1 – 3года | <br>0,27 ± 0,02*<br>0,31 ± 0,03 | <br>0,32 ± 0,03*<br>0,24 ± 0,04 | <br>0,23 ± 0,04*<br>0,22 ± 0,03 | <br>0,18 ± 0,03<br>0,23 ± 0,02 |

Примечание: достоверность различий по сравнению со здоровыми: * – $p < 0,05$

Согласно данным Таблицы 4.2.4 у всех детей, иммунизированных БЦЖ-вакциной различных штаммов, ИК и ЯИЭ были выше физиологического уровня по сравнению с уровнем у здоровых детей ($p < 0,05$), что также подтверждает наличие эндогенной интоксикации легкой степени.

Таким образом, комплексная оценка показателей интегральных индексов интоксикации у детей раннего возраста, иммунизированных БЦЖ-вакцинами различными по составу штаммов, свидетельствует о наличии неспецифической и специфической поствакцинальной эндогенной интоксикации, наиболее выраженной у детей, иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI.

С помощью применения интегральных математических показателей лейкоцитарной формулы периферической крови расширяются возможности получения информации о состоянии общего реактивного потенциала организма и иммунологической реактивности у детей при иммунизации БЦЖ-вакцинами различных штаммов.

## 4.3. Иммунологические нарушения показателей клеточного и гуморального звена иммунитета у детей раннего возраста при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах

Особенностью организма детей в неонатальном периоде является преобладание малодифференцированных клеток, лишенных специфичности реакций. Изменения клеточного звена иммунитета и клеточно-фагоцитарного потенциала организма отражают состояние компенсаторно-приспособительных механизмов у детей раннего возраста, особенно в условиях вакцинации, и обеспечивают возможность противоинфекционной защиты. Показатели клеточного иммунитета и клеточно-фагоцитарного потенциала можно использовать для оценки состояния здоровья детей, чтобы своевременно определить их в группу риска по развитию осложнений БЦЖ-вакцинации с целью более пристального наблюдения, квалифицированного обследования на этапе определения сроков иммунизации против туберкулеза.

Иммунологические реакции новорожденногао и детей раннего возраста являются важнейшими адаптационными механизмами, обеспечивающие его существование во внешней среде. Плод и новорожденный реагируют на действие некоторых агентов выработкой антител еще до того, как их иммунная система достигнет полного развития. Поэтому ребенок к моменту рождения обладает определенным спектром иммуноглобулинов различных классов и является также дополнительным тестом для характеристики адаптационных возможностей организма.

Нами выявлена существенная разница в состоянии иммунной системы у детей иммунизированных БЦЖ-вакцинами различного штаммового состава. Обобщение результатов анализа популяционного состава Т-лимфоцитов периферической крови у детей раннего возраста при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах позволило выявить дисбаланс иммунной системы (Таблица 4.3.1).

Таблица 4.3.1 – Популяционный состав Т-лимфоцитов у детей раннего возраста при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах (n=345, M±m)

| Показатели (%) | БЦЖ-SSI (n=204) | БЦЖ-1 (n=83) | БЦЖм-1 (n=56) | Условно-здоровые дети (n=30) |
|---|---|---|---|---|
| СД3+ | 36,7 ± 2,7* | 44,9 ± 2,5* | 47,2 ± 2,3* | 57,4 ± 2,2 |
| СД4+ | 29,4 ± 1,6* | 32,1 ± 1,3* | 37,5 ± 1,9* | 44,3 ± 2,1 |
| СД8+ | 14,9 ±1,1* | 16,7 ± 1,5* | 18,9 ± 0,7* | 22,2 ± 1,4 |
| СД+4\СД+8 | 1,97 ± 1,3 | 1,92 ± 0,06 | 1,98 ± 0,06 | 2,02 ± 0,03 |

Примечание: достоверность различий по сравнению со здоровыми * – $p < 0,05$

Содержание зрелых CD3+-лимфоцитов у детей, иммунизированныхвакциной БЦЖ-SSI снижено на 36,1 %; иммунизированных вакциной БЦЖ-1 – на 21,8 %, иммунизированных вакциной БЦЖм-1 – на 17,8 %; СД4+ Т-лимфоцитов (хелперных клеток) – на 37,7 %, 27,6 %, 15,4 %

соответственно; цитотоксических CD8+ Т-лимфоцитов (супрессоров) – на 32,9 %, 24,8 %, 14,9 % соответственно, статистически достоверно ($p < 0,05$).

Характерно незначительное снижение иммунорегуляторного индекса CD4/CD8 у детей, иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI на 1,5 %; вакциной БЦЖ-1 – на 4,0 %; БЦЖм-1 – на 1,0 %, ($p > 0,05$).

Следовательно, у детей раннего возраста, иммунизированных БЦЖ-вакцинами различного штаммового состава наблюдается дисфункция иммунной системы – нарушение субпопуляционного состава (хелперный и супрессорный вариант), снижение их функциональной активности. У детей, иммунизированных БЦЖ-SSI, отмечается гипосупрессорный вариант недостаточности клеточного звена иммунитета. Поэтому суперинфицирование и сопутствующие заболевания могут создать условия для прогрессирования вторичной иммунной недостаточности и развития осложнений БЦЖ-вакцинации генерализованного характера. Выявленные нарушения в иммунной системе указывают на необходимость иммунологического мониторинга.

Нами выявлена также существенная разница в состоянии иммунной системы у детей раннего возраста при БЦЖ- ассоциированных лимфаденитах по данным изучения содержания иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови. Отмечается более выраженное повышение уровня Ig M у всех детей независимо от штамма БЦЖ-вакцины, вероятно, больше определяется влиянием неспецифической стимуляции различными компонентами, формирующимися у материи при развитии патологического процесса во время беременности и в процессе родов. Выявленное менее выраженное повышение содержания сывороточного Ig G свидетельствует о том, что защита организма от вредных агентов осуществляется преимущественно Ig M – макроглобулинам.

Анализ гуморального звена иммунитета у детей при развитии осложнений БЦЖ-вакцинации представлен в Таблице 4.3.2.

Спектр показателей В-системы иммунитета имеет разнонаправленность. Отмечается не значительное снижение содержания сывороточных иммуноглобулинов классов А по сравнению с показателями условно-здоровых

детей при использовании вакцины БЦЖ-SSI на 30,5 %; БЦЖ-1 – на 55,7 %; БЦЖм-1 – на 20,4 % (статистически недостоверно), на фоне повышения уровня IgM – на 44,8 %, 34,6 %, 17,3 %, статистически достоверно ($p < 0,05$).

Таблица 4.3.2 – Спектр показателей В-системы иммунитета у детей раннего возраста при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах (M ± m)

| Показатели (%) | БЦЖ-SSI n=206 | БЦЖ-1 (n=83) | БЦЖм-1 (n=56) | Условно-здоровые дети (n=30) |
|---|---|---|---|---|
| Иммуноглобулин А (г/л) | 1,23 ± 0,07 | 1,39 ± 0,05 | 1,41 ± 0,04 | 1,77 ± 0,06 |
| Иммуноглобулин М (Г/л) | 1,84 ± 0,04* | 1,71 ± 0,07* | 1,49 ± 0,08* | 1,27 ± 0,04 |
| Иммуноглобулин G (г/л) | 7,11 ± 0,08* | 8,10 ± 0,07* | 8,48 ± 0,07* | 7,08 ± 0,22 |

Примечание: достоверность различий по сравнению со здоровыми * – $p < 0,05$

Выявленные особенности иммунограммы свидетельствуют о том, что защита организма от агентов инфекционной природы осуществляется преимущественно макроглобулинами (Ig M) и наличие иммунной недостаточности более выраженной у детей, иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований гуморального звена иммунитета отражают также наличие более выраженных нарушений в иммуногенезе у детей раннего возраста, иммунизированных БЦЖ-SSI. Эти нарушения не столь глубоки, чтобы могли вызвать полное истощение иммунной системы, так как дети раннего возраста, даже новорожденные, способны самостоятельно синтезировать иммуноглобулин М и А в ответ на антигенную стимуляцию специфического и неспецифического характера.

Однако выявленные изменения в иммуногенезе могут способствовать дезадаптации детей раннего возраста и обуславливать косвенно риск возникновения различной инфекционно-воспалительной патологии, а также,

возможно, и риск развития различных осложнений в условиях вакцинации [96; 98].

## 4.4. Прогностическая модель оценки реактивного потенциала организма детей, угрожаемых по развитию БЦЖ-индуцированных лимфаденитов

Объективная оценка состояния общего реактивного потенциала детей раннего возраста, иммунизированных БЦЖ-вакциной различного штаммового состава при развитии вакцино-индуцированных лимфаденитов, базируется на показателях клеточного (СД3+, СД4+, СД8+, СД4+/СД8+) и гуморального (IgA, IgM, IgG) иммунитета; клеточно-фагоцитарного (КФП), иммунно-лимфоцитарного потенциала (ИЛП), нагрузочно-эритроцитарного коэффициента (НЭК), аллергической настроенности организма (АНО), индексами расширенной гемограммы (ЛИИ, РОН, ИЛГ, ИРО, ИСЛК, ИЛ/СОЭ, ИК, ЯИЭ), что дает возможность прогнозировать развитие осложнений при БЦЖ-вакцинации у детей раннего возраста. Эти показатели являются исходными данными для прогностической модели, которая представлена в Таблице 4.4.1.

Прогностическая модель может быть как линейной, так и нелинейной. Нелинейные модели строятся на базе систем алгебраических, либо дифференциальных уравнений, содержащих степени второго и более порядков.

Более простыми и достаточно точными являются линейные модели. Основу этих моделей составляют коэффициенты корреляции, входящие в систему регрессионных уравнений (регрессионная модель).

Регрессионная модель имеет вид:

$$y = f(x) + \varepsilon \qquad (4.4.1)$$

где ε - случайная величина, x, y – факторы общего реактивного потенциала организма, клеточного и гуморального иммунитета детей раннего возраста, иммунизированных БЦЖ-вакцинами разных штаммов.

Изучение графиков рассеивания экспериментальных данных y=$f$(x), указывает на целесообразность построения именно линейной модели, когда

$f$ (x) = a + bx, (4.4.2)

где a, b – некоторые константы.

Следовательно, для построения модели требуется найти оценки параметров **a, b** при минимуме отклонений, наблюдаемых значений случайной величины **y** от вычисленной по модели. Данные требования соответствуют методу наименьших квадратов.

Согласно этому методу, значения параметров уравнения регрессии **a** и **b** подбираются так, чтобы сумма квадратов отклонений наблюдаемых значений **y** от линии регрессии была минимальной:

$$F = \sum_{i=1}^{n}(y_i - a - bx_i) \to min. \quad (4.4.3)$$

Минимум функции F определяется путем приравнивания к нулю частных производных этой функции по искомым параметрам **a, b**:

$$\frac{dF}{da} = -2\sum_{i=1}^{n}(y_i - a - bx_i) = 0, \quad (4.4.5)$$

$$\frac{dF}{db} = -2\sum_{i=1}^{n} x_i.(y_i - a - bx_i) = 0. \quad (4.4.6)$$

Данная система преобразуется к виду:

$$\sum_{i=1}^{n} y_i = na + b.\sum_{i=1}^{n} x_i,$$

$$\sum_{i=1}^{n} x_i y_i = a.\sum_{i=1}^{n} x_i + b.\sum_{i=1}^{n} x_i^2. \quad (4.4.7)$$

Решая данную систему, получим искомые параметры линии регрессии:

$$a = M_y - b.M_x, \quad (4.4.8)$$

$$b = \frac{K_{xy}}{D_x}, \quad (4.4.9)$$

где $M_x = \frac{\sum_{i=1}^{n} x_i}{n}$ ; $M_y = \frac{\sum_{i=1}^{n} y_i}{n}$ ; $D_x = \sigma_x^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n}(x_i - M_x)^2}{n}$ ;

$$K_{xy} = \frac{\sum_{i=1}^{n}(x_i - M_x).(y_i - M_y)}{n}. \quad (4.4.10)$$

Таким образом, основу линейной прогностической модели составляют уравнения линий регрессии. Поэтому будет правильным озаглавить ее как прогностическая регрессионная модель:

$$y = \frac{K_{xy}}{D_x} . (x - M_x) + M_y \qquad (4.4.11)$$

Качество построенной модели определяется значением остаточной дисперсии $S^2$, которая характеризует меру рассеивания наблюдений вокруг линии регрессии.

$$S^2 = \frac{\sum_{i=1}^{n}(y_i - f(x_i))^2}{n-2}, \qquad (4.4.12)$$

Достоверность коэффициентов регрессии проверяется путем применения критерия t-Стьюдента.

Коэффициент детерминации рассчитывается по формуле:

**D=** $r^2xy \times 100\%$ (4.4.13)

где rxy – коэффициент парной линейной корреляции.

Коэффициент парной линейной корреляции находили по методу квадратов Пирсона. Оценка достоверности коэффициента корреляции осуществлялась по его ошибке и критерию достоверности Стьюдента. Для связи средней силы 9–47,6%, а все остальные значения относятся или к малой (менее 9 %), или к большой (более 47,6 %) корреляционной связи. Результаты анализа сведены в Таблице 4.4.1.

Так как корреляционная матрица имеет треугольный характер, то Таблица 4.4.1 делится по ее диагонали на две равные части (диагональный элемент равен единице: r=1 и показан прочерком «–»).

Как видно из Таблицы 4.4.1, прямая корреляционная связь умеренной силы выявлена у СД3+ с показателем сывороточных иммуноглобулинов IgM и IgG (r=0,37, r=0,49 соответственно), КФП и ИЛП (r=0,57 и 0,35 соответственно), а также содержанием ИЛГ (r=0,46); а также с индексами периферической крови КФП (r=0,31), ЛИИ (r=0,5) и РОН (r=0,37); связь IgM между IgG (r=0,33), КФП (r=0,49), ЛИИ и РОН (r=0,38, r=0,31 соответственно) при $p < 0,05$. Умеренной силы связь также выявилась между IgG и КФП, ЛИИ, ЯИЭ (r=0,33, r=0,37, r=0,4 соответственно); НЭК и ИЛП, ЛИИ (r=0,33, r=0,44 соответственно); сывороточным IgA и ЛИИ (r=0,41); ИЛП и ИРО (r = 0,4); у ЛИИ с КФП (r= 0,44); ЯИЭ с РОН и ИСЛК (r =0,53, r=0,63 соответственно) статистически достоверно

($p < 0,05$). Выявлена также прямая корелляционная зависимость умеренной силы между уровнем сывороточных IgM и размерами пораженных лимфатических узлов ($r=0,47$) ($p < 0,05$).

Обратная корреляционная взаимосвязь умеренной силы наблюдалась между показателями сывороточных иммуноглобулинов IgM и СД8+, ИЛП ($r=-0,30$, $r=-0,34$ соответственно), индексами периферической крови (ИК ($r = -0,6$); сывороточных IgG и ЛИИ, НЭК, ИЛП, ИРО ($r=-0,30$, $r = -0,30$, $r = -0,36$, $r = -0,39$ соответственно); сывороточных IgA и ИЛГ ($r=-0,41$); СД 4+ и СД8+, ИЛГ ($r =-0,41$, $r=-0,61$ соответственно); НЭК и ИРО ($r=-0,5$); АНО и ИРО ($r=-0,32$) при $p < 0,05$.

Корреляционный анализ позволил также установить и долю (вклад) каждого фактора в формирование других показателей общего реактивного потенциала организма детей раннего возраста при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах. С этой целью были рассчитаны коэффициенты детерминации, которые показали, что все факторы активно участвуют в формировании общего реактивного потенциала организма, клеточного и гуморального звена иммунитета Т- и В-лимфоциты: СД4+ (Д=13,7–32,5 %), СД8+ (Д=9,6–25,0 %); сывороточные иммуноглобулины: IgA (Д=9,0–15,2 %), IgM (Д=9,6–24,0 %), IgG (Д=9,0–24 %); показали общего реактивного потенциала организма: КФП (Д=9,6–32,5 %), ИЛП (Д=10,9–26 %), НЭК (Д=9,0–26,0 %), АНО (Д=12,9 – 47,6 %), ЛИИ (Д=15,2–47,6 %), ИРО (Д=17,6–26,0 %), РОН (Д=9,6–44,9 %), ИЛГ (Д=9,0–47,6 %), ИЛ/СОЭ (Д=(9,6–44,8 %). Среди них определяющее значение имеют уровень СД4+, IgM, IgG, а также КФП, ЛИИ, ИЛГ, ИЛ/СОЭ и РОН в сыворотке периферической крови.

Таблица 4.4.1 – Корреляционная взаимосвязь между показателями общего реактивного потенциала организма, клеточного и гуморального иммунитета, расширенной гемограммы периферической крови при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах у детей раннего возраста

| Показатели | СД3+ | СД4+ | СД8+ | IgA | IgM | IgG | НЭК | КФП | ИЛП | АНО | ЛИИ | РОН | ИРО | ИСЛК | ИЛГ | ИЛ/СОЭ | ИК | ЯИЭ |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| СД3+ | - | 0,37 | 0,34 | 0,01 | **0,37** | **0,49** | 0,15 | **0,57** | **0,35** | 0,24 | 0,23 | 0,17 | 0,15 | 0,13 | **0,46** | 0,11 | 0,08 | 0,03 |
| СД4+ | 0,37 | - | **-0,41** | 0,22 | **0,35** | -0,13 | 0,10 | -0,24 | 0,22 | -0,11 | 0,01 | **-0,6** | -0,25 | 0,12 | **-0,61** | 0,19 | 0,13 | 0,14 |
| СД8+ | **0,34** | **-0,41** | - | 0,14 | **-0,30** | 0,27 | -0,29 | **0,31** | -0,07 | 0,21 | **0,5** | **0,37** | 0,19 | 0,14 | 0,17 | **0,31** | 0,15 | 0,13 |
| IgA | 0,01 | 0,22 | 0,14 | - | 0,16 | -0,08 | -0,13 | 0,27 | 0,15 | 0,13 | **0,59** | 0,16 | 0,15 | 0,17 | **-0,31** | 0,19 | 0,11 | 0,03 |
| IgM | **0,37** | **0,35** | **-0,30** | 0,16 | - | **0,33** | -0,27 | **0,49** | **-0,34** | 0,22 | **0,38** | **0,31** | 0,18 | -0,11 | 0,12 | 0,13 | **-0,6** | 0,11 |
| IgG | **0,49** | -0,13 | 0,27 | -0,08 | **0,33** | - | **-0,30** | **0,34** | **-0,36** | 0,18 | **0,37** | 0,18 | **-0,39** | 0,14 | 0,16 | 0,14 | 0,18 | **0,4** |
| НЭК | 0,15 | 0,10 | -0,29 | -0,13 | -0,27 | **-0,30** | - | 0,25 | **0,33** | 0,17 | **0,44** | 0,18 | **-0,5** | 0,17 | 0,15 | 0,19 | **0,4** | 0,19 |
| КФП | **0,57** | -0,24 | **0,31** | 0,27 | **0,49** | **0,34** | 0,25 | - | -0,06 | 0,15 | **0,4** | **0,32** | 0,13 | 0,19 | 0,16 | **0,49** | 0,17 | 0,13 |
| ИЛП | **0,35** | 0,22 | -0,07 | 0,15 | **-0,34** | **-0,36** | **0,33** | -0,06 | - | 0,11 | 0,13 | 0,19 | **0,4** | 0,13 | -0,2 | 0,28 | 0,13 | 0,15 |
| АНО | 0,24 | -0,11 | 0,21 | 0,13 | 0,22 | 0,18 | 0,17 | 0,15 | 0,11 | - | **0,69** | 0,17 | **-0,32** | 0,18 | 0,13 | 0,12 | 0,17 | 0,11 |
| ЛИИ | 0,23 | 0,01 | **0,5** | **0,59** | **0,38** | **0,37** | **0,44** | **0,4** | 0,13 | **0,69** | - | 0,19 | 0,21 | **0,36** | 0,11 | **0,53** | 0,13 | 0,24 |
| РОН | 0,17 | **0,6** | **0,37** | 0,16 | **0,31** | 0,18 | 0,18 | **0,32** | 0,19 | 0,17 | 0,19 | - | 0,23 | **0,34** | 0,17 | **0,67** | 0,11 | **0,53** |
| ИРО | 0,15 | **-0,**25 | 0,19 | 0,15 | 0,18 | **-0,39** | **-0,5** | 0,13 | **0,4** | **-0,32** | 0,21 | 0,23 | - | 0,3 | 0,19 | **0,49** | 0,19 | 0,11 |
| ИСКЛ | 0,13 | 0,12 | 0,14 | 0,17 | -0,11 | 0,14 | 0,17 | 0,19 | 0,13 | 0,18 | **0,36** | **0,34** | 0,3 | - | 0,16 | **0,5** | **0,77** | **0,63** |
| ИЛГ | **0,46** | **-0,61** | 0,17 | **-0,31** | 0,12 | 0,16 | 0,15 | 0,16 | -0,2 | 0,13 | 0,11 | 0,17 | 0,19 | 0,16 | - | 0,11 | 0,16 | 0,15 |
| ИЛ\СОЭ | 0,11 | 0,19 | **0,31** | 0,19 | 0,13 | 0,14 | 0,19 | **0,49** | 0,28 | 0,12 | **0,53** | **0,67** | **0,49** | **0,5** | 0,11 | - | 0,18 | **0,58** |
| ИК | 0,08 | 0,13 | 0,15 | 0,11 | **0,6** | 0,18 | **0,4** | 0,17 | 0,13 | 0,17 | 0,13 | 0,11 | 0,19 | **0,77** | 0,16 | 0,18 | - | 0,13 |
| ЯИЭ | 0,03 | 0,14 | 0,13 | 0,03 | 0,11 | **0,4** | 0,19 | 0,13 | 0,15 | 0,11 | 0,24 | **0,53** | 0,11 | **0,63** | 0,15 | **0,58** | 0,13 | - |

## 4.5. Критерии прогнозирования риска развития БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов у детей раннего возраста

Для разработки критериев прогнозирования риска развития БЦЖ-ассоциированных регионарных лимфаденитов был применен байесовский метод и последовательный анализ Вальда с расчетом меры Кульбака I(Xi):
I(Xi)=ПК(xi)*1/2*(P(xi/A)-P(xi/B)) (4.5.1),
где I(Xi)– мера информативности признака, P (xi/A) и P (xi/B) – вероятность признаков A и B, каждая из которых в полной группе событий равна 1. Информативность всего признака xj равна сумме информативностей его диапазонов: I (xj) = Σ I (xij).

По каждому фактору был рассчитан коэффициент относительного правдоподобия (К) и прогностический коэффициент (ПК).

Коэффициент относительного правдоподобия (К) рассчитывался по отношению к группе здоровых как относительный риск. Рассчитанные I(xi) и ПК как в случае наличия факторов риска развития БЦЖ-ассоциированных регионарных лимфаденитов так и в случае их отсутствия, подвергались математическому ранжированию. Выбор прогностического ответа основывался на сравнении суммы значений ПК, имеющихся у больного факторов риска (интегральный ПК) с прогностическими границами.

Для удобства вычислений использовались не сами отношения, а их десятичные логарифмы, умноженные на число 10, далее округленные до 0,5 и выраженные в баллах:
ПК (xi)=10lgP(x1/A)/P(x1/B) (4.5.2).

Пороговые значения для принятия решения устанавливались по формуле: порог A =10lg(1-α)/β; порог B =10lg(α/1-β), где a – ошибка 1-го рода или ложная диагностика состояния B, когда в действительности у больного состояние A; β – ошибка 2-го рода – просмотр состояния B и ошибочное установление состояния A, когда в действительности у больного состояние B; P(A) и P(B) – априорные

вероятности (частоты) состояний А и В среди больных. Тогда алгоритм прогнозирования осложнения имеет следующий вид:

$10\lg\alpha/(1-\beta)<10\lg P(A)/P(B)+ПК(x1)+ПК(x2)+...ПК(xi)<10\lg(1-\alpha)/B$ (4.5.3).

Объединение в единую систему факторов, достоверно влияющих на развитие БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов у детей раннего возраста, позволило их ранжировать и определить как критерии прогнозирования риска развития БЦЖ-лимфаденитов. Значимость каждого фактора для прогноза определяется количеством баллов. Факторы риска представлены таблице в порядке убывания их прогностической значимости (Таблица 4.5.1).

После завершения анализа информативности и прогностической значимости факторов риска разрабатывались прогностическая шкала и критерии степени риска РР и ПР развития БЦЖ-ассоциированных регионарных лимфаденитов (высокого (вероятность >75 %), среднего (50–75 %) и низкого(< 50 %)). Для прогнозирования риска развития у детей раннего возраста БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов необходимо суммировать количество баллов (Таблица 4.5.2).

Сумма баллов соотносится с вероятностью развития БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов для каждого ребенка – высокой (>75 %) 69–92 баллов, средней (50-75 %) – 68–46 баллов и низкой (< 50 %) – менее 45 баллов. Высокий риск (неблагоприятный прогноз) определяется у детей с интегральным ПК 8–15 (9 и более баллов); средний – от 7 до 4 (5–8 баллов); низкий – менее 4 (менее 3 баллов).

Таким образом, формированию у детей раннего возраста БЦЖ-ассоциированных регионарных лимфаденитов способствовали различные факторы: соматические заболевания матери, перенесенные ОРВИ матерями во время беременности, ранние и поздние гестозы, анемии беременных, возраст беременных (менее 18 лет и более 30 лет), внутриутробная гипоксия плода, вес ребенка ≤ 2500 г и ≥ 4000 г, неонатальная желтуха, менее 4–6 баллов по шкале APGAR, наличие лимфоузлов ≥ 1,0 см ($p < 0,05$).

Таблица 4.5.1 – Ранжирование факторов риска развития БЦЖ-лимфаденитов

| п/п | Факторы риска | Наличие | К | ПК | Кол-во баллов |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Возраст до 18 лет | да<br>нет | 15,0879<br>0,5380 | 11,78<br>-2,59 | 12,0<br>-2,5 |
| 2 | Анемия беременных | да<br>нет | 14,8947<br>0,5792 | 11,19<br>-2,91 | 12,0<br>-2,0 |
| 3 | Ранние и поздние гестозы | да<br>нет | 13,3126<br>0,6048 | 11,24<br>-2,17 | 11,0<br>-2,0 |
| 4 | Возраст старше 30 лет | да<br>нет | 10,7529<br>0,6972 | 10,33<br>-1,57 | 10,0<br>-2,0 |
| 5 | Внутриутробная гипоксия | да<br>нет | 10,7398<br>0,3651 | 10,29<br>-4,39 | 10,0<br>-4,5 |
| 6 | Заболевания матери во время беременности | да<br>нет | 7,9457<br>0,7859 | 8,89<br>-1,19 | 9,0<br>-1,0 |
| 7 | Недоношенность I–II степени | да<br>нет | 7,0509<br>0,6012 | 8,48<br>-2,19 | 8,5<br>-2,0 |
| 8 | Беременность повторная | да<br>нет | 6,2753<br>0,3489 | 7,99<br>-3,48 | 8,0<br>-4,0 |
| 9 | Беременность первая | да<br>нет | 4,6238<br>0,8954 | 6,54<br>-0,52 | 7,0<br>-0,5 |
| 10 | ОРВИ во время беременности | да<br>нет | 4,2859<br>0,3921 | 6,38<br>-4,17 | 6,5<br>-4,0 |
| 11 | Кесарево сечение | да<br>нет | 3,6807<br>0,7918 | 5,71<br>-0,79 | 6,0<br>-1,0 |
| 12 | Вес ≤ 2500 г | да<br>нет | 3,7199<br>0,6281 | 5,68<br>-2,19 | 6,0<br>-2,0 |
| 13 | Вес ≥ 4000 г | да<br>нет | 2,9371<br>0,8627 | 4,56<br>-0,59 | 5,0<br>-1,0 |
| 14 | Лимфоузлы ≥ 1,0 см | да<br>нет | 3,0547<br>0,9219 | 4,85<br>-0,31 | 5,0<br>-0,5 |
| 15 | Шкала APGAR ≤ 4–6 баллов | да<br>нет | 1,8252<br>0,6821 | 2,53<br>-1,81 | 3,0<br>-2,0 |
| 16 | Неонатальная желтуха | да<br>нет | 2,0793<br>0,7889 | 3,28<br>-0,98 | 3,0<br>-1,0 |

У большинства детей раннего возраста с БЦЖ-ассоциированными регионарными лимфаденитами (70,1 %, n=242), имеет место сочетание перинатальных и неонатальных факторов ($p < 0,05$), что можно рассматривать их в качестве факторов риска развития у детей раннего возраста БЦЖ-индуцированных лимфаденитов.

Таблица 4.5.2 – Прогностическая шкала риска развития БЦЖ-лимфаденитов

| п/п | Факторы риска | Наличие | Кол-во баллов |
|---|---|---|---|
| 1 | Возраст до 18 лет | да<br>нет | 12,0<br>-2,5 |
| 2 | Анемия беременных | да<br>нет | 12,0<br>-2,0 |
| 3 | Ранние и поздние гестозы | да<br>нет | 11,0<br>-2,0 |
| 4 | Возраст старше 30 лет | да<br>нет | 10,0<br>-2,0 |
| 5 | Внутриутробная гипоксия | да<br>нет | 10,0<br>-4,5 |
| 6 | Заболевания матери во время беременности | да<br>нет | 9,0<br>-1,0 |
| 7 | Недоношенность I–II степени | да<br>нет | 8,5<br>-2,0 |
| 8 | Беременность повторная | да<br>нет | 8,0<br>-4,0 |
| 9 | Беременность первая | да<br>нет | 7,0<br>-0,5 |
| 10 | ОРВИ во время беременности | да<br>нет | 6,5<br>-4,0 |
| 11 | Кесарево сечение | да<br>нет | 6,0<br>-1,0 |
| 12 | Вес ≤ 2500 г | да<br>нет | 6,0<br>-2,0 |
| 13 | Вес ≥ 4000 г | да<br>нет | 5,0<br>-1,0 |
| 14 | Лимфоузлы ≥ 1,0 см | да<br>нет | 5,0<br>-0,5 |
| 15 | Шкала APGAR ≤ 4–6 баллов | да<br>нет | 3,0<br>-2,0 |
| 16 | Неонатальная желтуха | да<br>нет | 3,0<br>-1,0 |
| | СУММА БАЛЛОВ | да<br>нет | 122,0<br>-32,0 |

Для выявления дополнительных критериев прогнозирования риска развития БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов было проанализировано значение показателей общего реактивного потенциала (КФП, НЭК, ИЛП, ЛИИ).

С целью определения адекватности моделей прогнозирования использовали ROC-анализ (ROC – Receiver Operating Characteristic) с построением соответствующих кривых и расчётом показателя площади под кривыми (AUROC, area under the ROC-curve). ROC-кривые представляют собою график зависимости истинно положительных от ложноположительных решений, получаемых наблюдателем при оценке результатов исследования.

При анализе ROC-кривых придерживались следующего принципа: чем ближе к левому верхнему углу координатной сетки расположена кривая, тем выше информативность исследуемого метода диагностики или лучше качество системы отображения данных. Если кривая прилежит к диагонали (или совпадает с ней), то информативность метода ничтожна. Необходимо отметить, что в качестве истинно положительных решений может выступать критерий «чувствительность», а в качестве ложно положительных - критерии «1 – специфичность. В качестве оптимальных порогов отсечения были выбраны значения ROC-кривой, обладающие максимальной суммой чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Качество построенных моделей оценивали по их чувствительности и специфичности, рассчитывали 95-й ДИ показателей.

Средняя концентрация КФП у детей с лимфаденитом (587,6) была статистически значимо выше, чем в контрольной группе (472,8). По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что уже при уровне КФП выше 532,3 у. ед. в **74 %** случаев существует риск развития лимфаденита, независимо от штамма вакцины (Рисунок 4.5.1).

Средняя концентрация ИЛП до 1 года 1 группа (БЦЖ-SSI): 614,6 и 619,6 (нет статистически значимых различий).

Средняя концентрация ИЛП до 1 года 2 группа (БЦЖ-1): 815,3 и 618 (нет статистически значимых различий).

Средняя концентрация ИЛП до 1 года 3 группа (БЦЖм -1): 524,3 и 618 (нет статистически значимых различий). Средняя концентрация ИЛП 1-3 года 1 группа (БЦЖ-SSI): 734,5 и 622,5 (нет статистически значимых различий).

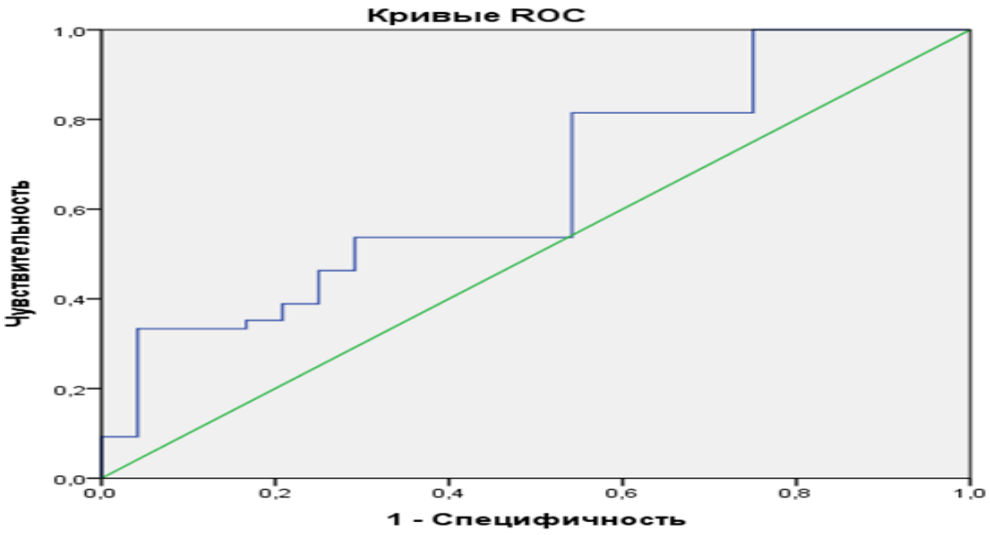



Рисунок 4.5.1 – ROC-кривая КФП (Se 74 %, Sp 72 %)

Средняя концентрация ИЛП 1–3 года 2 группа (БЦЖ-1): 639,1 и 622,5 (нет статистически значимых различий).

Средняя концентрация ИЛП 1–3 года 3 группа (БЦЖм-1): 548,8 и 622,5 (нет статистически значимых различий).

Следовательно, показатель ИЛП не влияет на риск развития БЦЖ-индуцированных лимфаденитов у детей раннего возраста и не зависит от штамма БЦЖ-вакцины.

Средняя концентрация НЭК у детей от 1 года до 3 лет, вакцинированных БЦЖ-1 – 0,61, в контрольной группе – 0,49. По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что уже при уровне НЭК выше 0,59 в **83 %** случаев существует риск развития лимфаденита (Рисунок 4.5.2).

Средняя концентрация НЭК у детей от 1 года до 3 лет, вакцинированных БЦЖм-1 – 0,52, в контрольной группе – 0,49. По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что уже при уровне НЭК выше 0,52 в **67 %** случаев существует риск развития лимфаденита (Рисунок 4.5.3).

Средняя концентрация НЭК у детей до 1 года, вакцинированных БЦЖ – 0,53, в контрольной группе – 0,47. По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что уже при уровне НЭК выше 0,56 в **63 %** случаев существует риск развития лимфаденита (Рисунок 4.5.4).

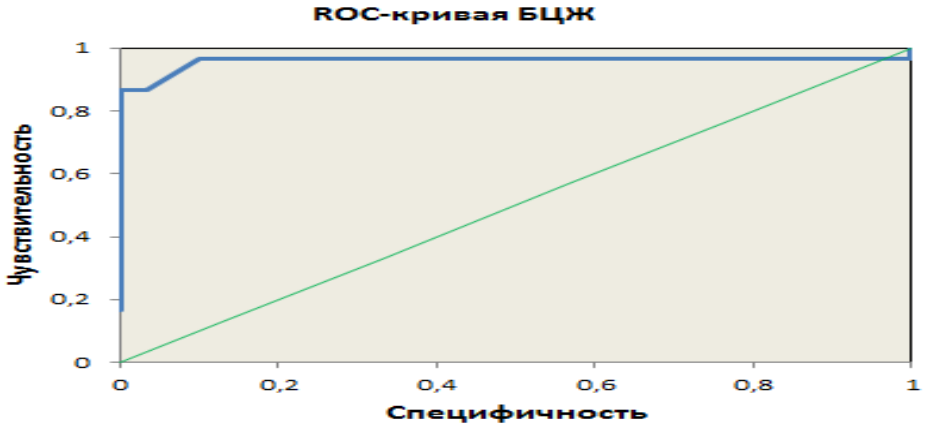



Рисунок 4.5.2 – ROC-кривая НЭК у пациентов от 1 до 3 лет, вакцинированных БЦЖ-1 (Se 83 %, Sp 86 %)

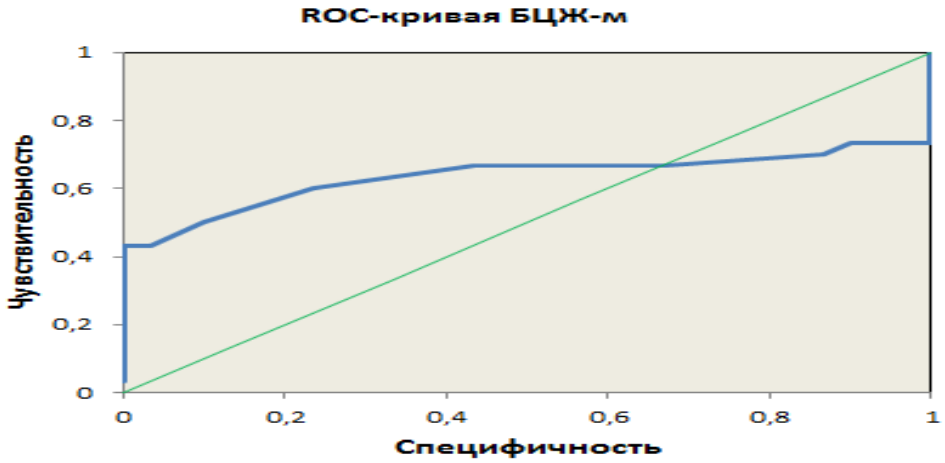



Рисунок 4.5.3 – ROC-кривая НЭК у пациентов от 1 до 3 лет, вакцинированных БЦЖ-м (Se 67 %, Sp 63 %).

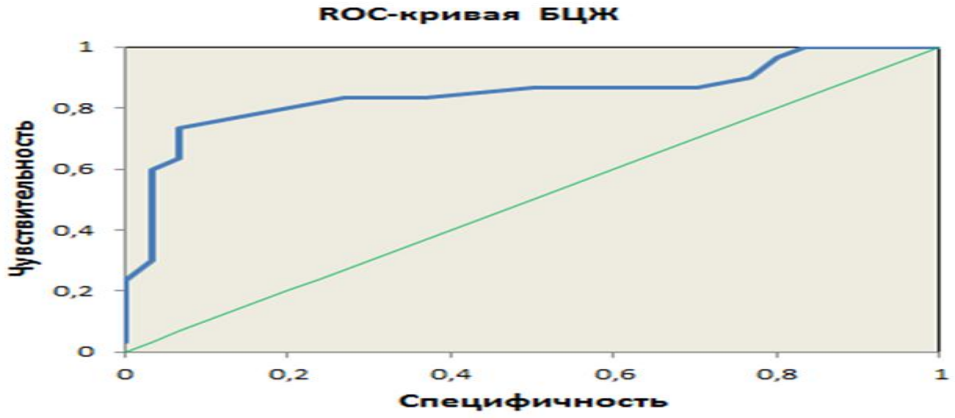



Рисунок 4.5.4 – ROC-кривая НЭК у пациентов до 1 года, вакцинированных БЦЖ (Se 63 %, Sp 73 %)

Средняя концентрация НЭК у детей до 1 года, вакцинированных БЦЖм-1 – 0,50, в контрольной группе – 0,47. По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что уже при уровне НЭК выше 0,52 в **67 %** случаев существует риск развития лимфаденита (Рисунок 4.5.5).

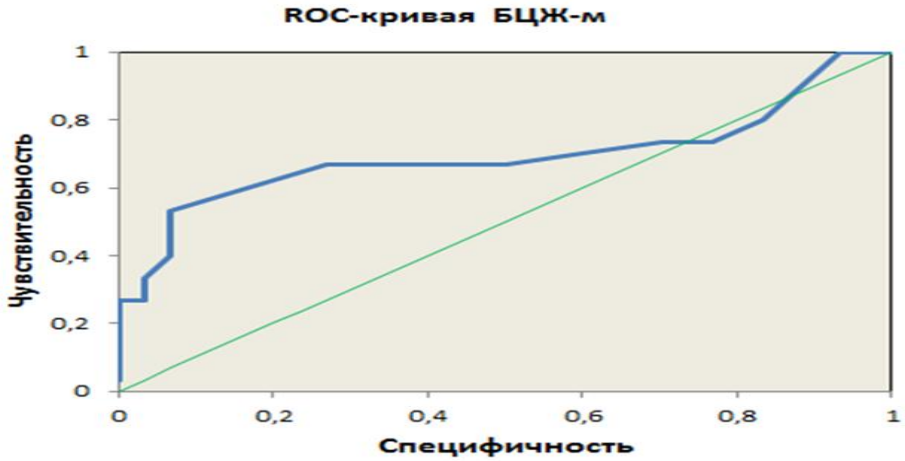



Рисунок 4.5.5 – ROC-кривая НЭК у пациентов до 1 года, вакцинированных БЦЖ-м (Se 67 %, Sp 73 %)

Средняя концентрация ЛИИ у детей до 1 года, вакцинированных БЦЖ-м – 0,23, в контрольной группе – 0,18. По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что при уровне ЛИИ выше 0,2 в **37 %** случаев существует риск развития лимфаденита (Рисунок 4.5.6).

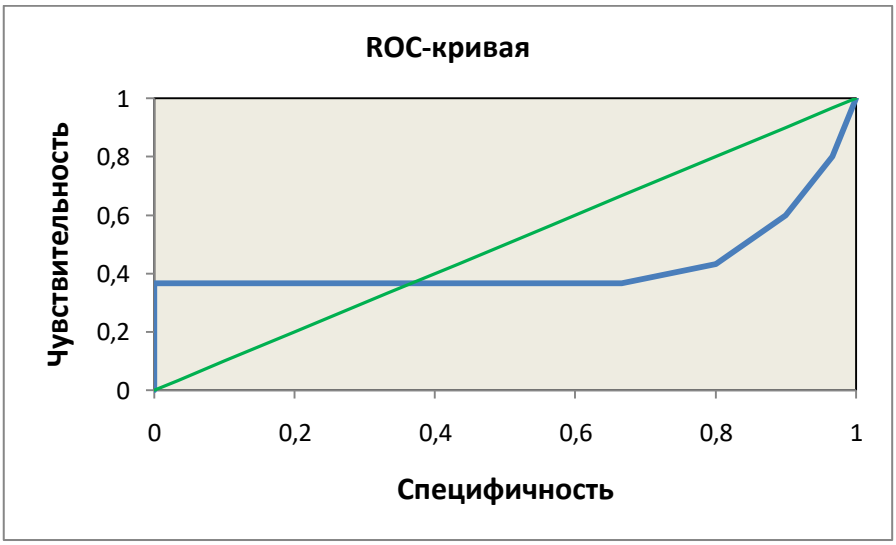



Рисунок 4.5.6 – ROC-кривая ЛИИ у детей до 1 года, вакцинированных БЦЖ-м (Se 37 %, Sp 53 %)

Средняя концентрация ЛИИ у детей от 1 года до 3 лет, вакцинированных SSI – 0,31, в контрольной группе – 0,23. По результатам проведенного ROC-анализа установлено, что при уровне ЛИИ выше 0,26 в **97 %** случаев существует риск развития лимфаденита (Рисунок 4.5.7).

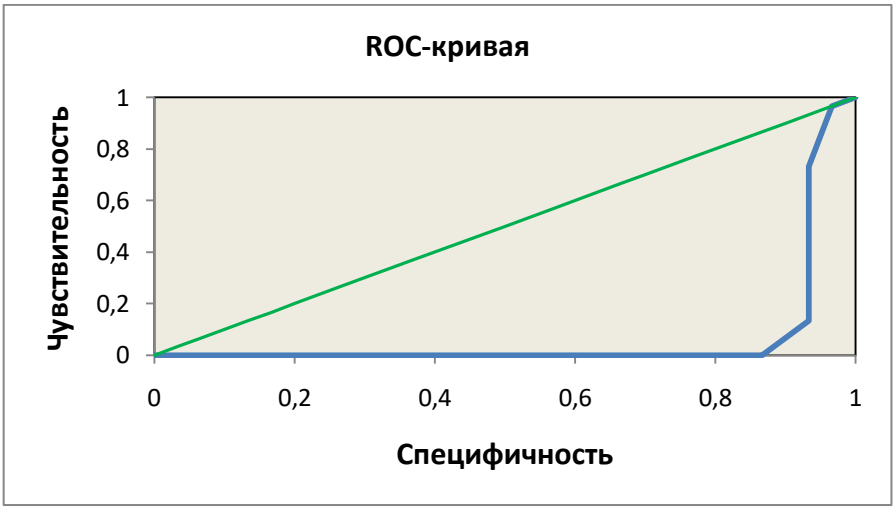



Рисунок 4.5.7 – ROC-кривая ЛИИ у пациентов от 1 до 3 лет, вакцинированных SSI (Se 97 %, Sp 96 %)

Следовательно, показатель ЛИИ не влияет на риск развития БЦЖ-индуцированных лимфаденитов у детей раннего возраста, иммунизированными вакцинами штаммов БЦЖ-1 и БЦЖм-1.

Таким образом, показатели КФП выше 532,3 у детей 0–3 года независимо от штамма вакцины; НЭК выше 0,52 у детей 0–3 года, вакцинированных штаммом БЦЖм-1; НЭК выше 0,56 и 0,59 у детей 0-1 года и 1–3 лет соответственно, вакцинированных штаммом БЦЖ-1; ЛИИ выше 0,26 у детей от 1–3 лет, вакцинированных штаммом SSI можно считать дополнительными критериями прогнозирования риска развития БЦЖ-индуцированных лимфаденитов.

Индивидуальный риск развития БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов также определялся показателем отношения шансов (представлен в виде отношения шансов (ОШ) и 95 % доверительного интервала (ДИ); при ОШ более 1,0 шансы возрастают, при ОШ менее 1,0 – убывают). При вакцинации штаммом SSI при сравнении со штаммами БЦЖ-1 и БЦЖм-1 шансы развития БЦЖ-

ассоциированных лимфаденитов возрастают, так как ОШ=2,47 и ОШ=3,69 соответственно. При вакцинации штаммом БЦЖм-1 при сравнении со штаммами БЦЖ-1 и БЦЖ-SSI шансы развития БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов убывают, так как ОШ=0,67 и 0,27 соответственно.

На основании полученных результатов были разработаны критерии прогнозирования индивидуального риска развития БЦЖ-лимфаденитов, основными параметрами которых стали выявленные в ходе исследования значимые факторы риска. Предложена методика прогнозирования риска и ранней диагностики БЦЖ-индуцированных лимфаденитов удобная в использовании практикующими врачами-педиатрами, детскими фтизиатрами и специалистами общей лечебно-профилактической сети, позволяющая выделить детей раннего возраста с высоким риском развития БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов и применять в их отношении первоочередные меры профилактики [18; 19; 41;97].

# РАЗДЕЛ 5
# КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Иллюстрацией изученной нами иммунологической реактивности и общего реактивного потенциала организма у детей раннего возраста с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами могут быть следующие примеры:

Пример 1. Ребенок К. 2 мес. (история болезни № 1021) родился от 1-й беременности, протекавшей без особенностей, 1-х родов в 39–40 недель. Беременность протекала с анемией в первой половине беременности. Масса при рождении 3570г, оценка по шкале Апгар 6–7 баллов. Закричал сразу, к груди приложен в родзале. Пупочный остаток отпал на 3-й день жизни. Привит на 3-й день вакциной БЦЖм-1 (Москва), в/к 0,05 мл, серия – 406, изготовитель – г. Ставрополь, Россия. Выписан из родильного отделения на 5-й день жизни.

Заболел в возрасте 1 мес. 3 недели, появилась припухлость в левой подмышечной области. Аллергический анамнез не отягощен. Объективно: общее состояние ребенка удовлетворительное. Температура тела – 36,5о С, пульс 132 уд./мин., частота дыхания 42 в 1 мин. Большой родничок размером 2,5х2,5 см на уровне костей черепа не пульсирует. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Тургор и эластичность тканей сохранены. Подкожно-жировой слой развит достаточно. В левой подмышечной области пальпируется подвижное безболезненное опухолевидное образование размером 1,0 см. Перкуторно над легкими коробочный оттенок легочного звука. Аускультативно: ослабленное пуэрильное дыхание. Тоны сердца чистые ритмичные. Живот безболезненный при поверхностной пальпации, не вздут. Печень выступает из-под края реберной дуги на 2,0 см. Стул кашицеобразный желтого цвета без патологических примесей. Мочится достаточно.

УЗИ опухолевидного образования: лимфатический узел размером 8×10 мм. Морфологические изменения в виде гипертрофированной стромы с нормальной эхогенностью и однородной структурой. Рентгенография органов грудной клетки

без патологических изменений. Ребенок консультирован фтизиатром и детским хирургом.

Клинический диагноз: БЦЖ-индуцированный левосторонний подмышечный лимфаденит.

Гемограмма (1 мес. жизни): эритроциты – 4,3 х$10^9$/л, гемоглобин –152 г/л, лейкоциты – 7,7 х 1012/л, эозинофилы – 2 %, палочкоядерные – 2 %, сегментоядерные – 18 %, лимфоциты – 70 %, моноциты – 8 %, СОЭ – 4 мм/час.

Иммунограмма: IgA – 0,25 г/л (N=1,77±0,06), IgM – 0,78 г/л (N=1,27±0,04), IgG – 9,4 г/л (N=7,45±0,09), Т-лимфоциты: абс.– 0,72 х $10^9$/л, Т-отн. – 28,8 %; В-лимфоциты: абс. – 0,75 х$10^9$/л, В - отн. – 34,4 %. Показатели общего реактивного потенциала: НЭК – 0,26 (N=0,5±0,05); КФП – 368,42 (N=471,9±12); ИЛП – 921,0 (N= 618±17,8); АНО – 263,0 (N =337±14,9).

Данный пример свидетельствует о том, что лабораторные исследования подтверждают возможность прогнозирования развития БЦЖ-индуцированного лимфаденита у иммунизированного БЦЖм-1 (Москва).

Снижение уровня клеточно-фагоцитарного показателя на 22,0 %, IgA – на 14,1 %, IgM – на 38,6 % у данного ребенка явилось основной причиной развития в поствакцинальном периоде осложнения при БЦЖ-вакцинации в виде вакциноассоциированного лимфаденита. Выраженная способность организма отвечать на антигенный раздражитель (ИЛП превышает физиологический уровень на 49,0 %), а также повышение содержания IgG – на 26,1 % по сравнению с физиологическим уровнем предупредила генерализацию поствакцинального специфического процесса.

Пример 2. Ребенок Ф. 4 мес. (история болезни №1074) родился от 3-й беременности, 2-х родов в сроке 38–39 недель путем кесарева сечения. Беременность протекала с угрозой прерывания в 12 недель. Масса при рождении – 3100 г, оценка по шкале Апгар 8–9 баллов, физиологическая желтуха со 2–3 дня жизни. Привит на 3-й день вакциной БЦЖ-SSI (Копенгаген), в/к 0,05 мл, серия – 109069А, производитель – Statens Serum Institut, Дания.

Спустя 3 мес. 12 дней появилось опухолевидное образование в левой подмышечной области. Ребенок консультирован фтизиатром, детским хирургом.

Клинический диагноз: БЦЖ-индуцированный левосторонний подмышечный лимфаденит.

Объективно: общее состояние ребенка удовлетворительное. Температура тела 36,3 С, пульс 148 ударов в 1 мин., частота дыхания 46 в 1 мин. Большой родничок размером 2,0х2,0 см на уровне костей черепа не пульсирует. Тургор и эластичность тканей удовлетворительный. Подкожно-жировой слой развит достаточно. Кожные покровы чистые обычной окраски. В левой подмышечной области пальпируется безболезненное подвижное опухолевидное образование размером 1,5×2,0 см. Перкуторно над легкими коробочный оттенок легочного звука. Аускультативно: ослабленное пуэрильное дыхание. Тоны сердца чистые ритмичные. Живот безболезненный при пальпации, не вздут. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,5 см, селезенка не пальпируется. Стул кашицеобразный желтого цвета с белыми комочками и небольшим количеством слизи. Мочеиспускание свободное безболезненное.

УЗИ опухолевидного образования: отмечаются морфологические изменения лимфатического узла, размером 18×22 мм в виде гипертрофированной стромы с неоднородной структурой и различной эхогенностью.

Рентгенография органов грудной клетки – без патологических изменений. Гемограмма (3 мес.): эритроциты – 4,11х1012/л, гемоглобин – 106 г/л, лейкоциты – 6,24х109/л, эозинофилы – 1 %, палочкоядерные – 1 %, сегментоядерные – 13 %, лимфоциты – 81 %, моноциты – 4 %, СОЭ – 8 мм/час.

Иммунограмма: IgA – 0,43 г/л (N=1,77±0,06), IgM – 0,69г/л (N=1,27± 0,04), IgG – 4,64 г/л (7,45±0,09); Т-лимфоциты: абс. – 0,72х10 9/л, отн. – 28,8 %; В-лимфоциты: абс. – 0,75х109/л, В-отн. – 34,4 %; СД3+=72, СД4+= 43, СД8+= 28, СД4+/СД8+=1,5. Показатели общего реактивного потенциала: НЭК – 0,75 (N=0,5±0,05); КФП – 288,46 (N=471,9±12); ИЛП – 1284,07 (N=618±17,8); АНО – 160,25 (N =337±14,9).

Данный пример свидетельствует о том, что лабораторные исследования подтверждают возможность прогнозирования особенностей развития БЦЖ-индуцированного лимфаденита у иммунизированного вакциной БЦЖ (SSI, Копенгаген), в/к 0,05 мл, серия – 109069А, производитель – Statens Serum Institut, Дания.

Снижение IgA на 24,2 % (N=1,77±0,06), IgM – на 54,3 %, IgG – на 62,2 %, КФП – на 61,1 % у данного ребенка отражает наличие выраженного вторичного иммунодефицита, что в большей степени возможно развитие специфического осложнения БЦЖ-вакцинации с генерализацией процесса. Однако увеличение ИЛП в 2,0 раза по сравнению с физиологическим уровнем позволяет утверждать, что защита организма у данного ребенка преимущественно обеспечивается напряженной работой мононуклеарного звена иммунной системы. Это позволяет локализовать специфический процесс в поствакцинальном периоде у детей раннего возраста. Характер гемограммы (лейкопения – 6,24х109/л; лимфоцитоз – 81 %, СОЭ – 8 мм/час.) указывают на асептический характер воспаления при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах.

Пример 3. Ребенок Я. 10 мес. (история болезни № 1307), Родился от 7-й беременности, протекавшей на фоне преэклампсии легкой степени. Роды 3 патологические 37–38 недель. Масса при рождении 2000 г, оценка по шкале Апгар 5–6 баллов. На 4-е сутки переведен в отделение недоношенных. Клинический диагноз: Внутриутробная пневмония, перинатальное гипоксически-геморрагическое поражение ЦНС, острый период. На 20-й день жизни ребенок вакцинирован против туберкулеза (БЦЖ-1 (Москва)), в/к 0,025 мл, серия – 18, изготовитель – г. Ставрополь, Россия.

В возрасте 10 мес. появилась припухлость в левой подмышечной области. Аллергический анамнез не отягощен. В возрасте 4 месяцев жизни ребенок перенес ОРВИ, 6 мес. – обструктивный бронхит, 8 мес. – острую верхнедолевую очаговую бронхопневмонию.

Объективно: состояние ребенка удовлетворительное. Температура тела – 36,5 С, пульс 128 уд./мин., частота дыхания 40 в 1 мин. Большой родничок

размером 1,5х1,5 см на уровне костей черепа не пульсирует. Тургор и эластичность тканей сохранены. Подкожно-жировой слой развит достаточно. Кожные покровы чистые, обычной окраски. В левой подмышечной области инфильтрат размером 3,0 см с признаками флюктуации. Перкуторно над легкими ясный легочной звук, аускультативно – пуэрильное дыхание. Тоны сердца чистые ритмичные. Живот мягкий безболезненный при пальпации. Печень выступает из-под края реберной дуги на 1,0 см. Стул кашицеобразный желтого цвета без патологических примесей. Мочеиспускание свободное, безболезненное.

УЗИ инфильтрата: лимфатический узел размером 28×30 мм с наличием морфологических изменений в виде гипертрофии стромы, повышенной эхогенности тканей и неоднородной структуры с очагами деструкции.

Рентгенография органов грудной клетки – без патологических изменений. Ребенок консультирован фтизиатром, детским хирургом. Клинический диагноз: БЦЖ-индуцированный левосторонний подмышечный лимфаденит.

Гемограмма (9 мес. жизни): эритроциты – 4,0 х 1012/л, гемоглобин – 140 г/л, лейкоциты – 11,8х109/л, эозинофилы – 2 %, палочкоядерные – 4 %, сегментоядерные – 59 %, лимфоциты – 23 %, моноциты – 12 %, СОЭ – 8 мм/час.

Иммунограмма: IgA – 0,75г/л (N=1,77± 0,06), IgM – 0,70 г/л (N=1,27±0,04), IgG – 7,8 г/л (N=7,45±0,09), Т-лимфоциты: абс. – 0,72х109/л, отн. – 28,8 %; В-лимфоциты: абс. – 0,75х109/л, отн. – 34,4 %; СД3+=89 , СД4+=61, СД8+= 24, СД4+/СД8+ =2,5.

Показатели общего реактивного потенциала организма: НЭК – 0,57 (N=0,5±0,05); КФП – 635,59 (N=471,9±12); ИЛП – 194,9 (N= 618±17,8); АНО – 169,49 (N =337±14,9).

При уровне КФП выше 532,3 у. ед. в 74 % случаев существует риск развития лимфаденита.

Данный пример демонстрирует необходимость тщательного отбора детей на БЦЖ-вакцинацию. С учетом особенностей состояния здоровья беременной и новорожденного иммунизация в возрасте 20 дней живой вакциной временно

противопоказана. Об этом свидетельствуют перенесенные заболевания в поствакцинальном периоде на протяжении 10 месяцев жизни.

Данного ребенка следовало вакцинировать спустя 1 месяц после выписки из стационара при полном выздоровлении и отсутствии клинико-лабораторных признаков вторичного иммунодефицита и нормальных показателях общего реактивного потенциала.

# РАЗДЕЛ 6
# КАТАМНЕЗ

При БЦЖ-вакцинации новорожденных и детей раннего возраста возможно не только гематогенным, но и лимфогенным путем распространение вакцинальных микобактерий туберкулеза. Кроме этого, длительное существование прививочного иммунитета в организме вакцинированных объясняется продолжительной вегетацией штамма БЦЖ в виде латентных L-форм микобактерий туберкулеза (МБТ). Первичный туберкулезный комплекс (ПТК) вакцинального генеза формируется в коже плеча и подмышечных лимфатических узлах и клинически проявляется спустя 6–8 недель после введения вакцины, что соответствует продолжительности инкубационного та называемого «доаллергического» периода первичного туберкулеза.

Вакцинальный процесс, вероятно, следует оценивать как иммунологический эквивалент раннего периода первичной инфекции. В связи с этим прививочный лимфаденит является наиболее очевидным маркером ответа иммунной системы на вакцинацию.

Поэтому мониторинг поствакцинальных БЦЖ-индуцированных лимфаденитов требует оценивать морфологическую структуру подмышечных лимфатических узлов по результатам визуализации данных ультразвукового исследования. К числу морфологических признаков вакцинального лимфаденита, доступных ультразвуковому исследованию отнесли размеры лимфатических узлов, их локализация, количественные и качественные изменения структуры стромы лимфатических узлов у детей раннего возраста при использовании БЦЖ-вакцин различного штаммового состава в отдаленные сроки после первичной вакцинации (спустя 3 года).

Под наблюдением находилось 30 детей раннего возраста, из них иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI датского штамма (12 детей), БЦЖ-1 и БЦЖм-1 штамма Москва (18 детей) в возрасте 3–4 лет. У всех детей при ультразвуковом исследовании выявлено увеличение подмышечных

лимфатических узлов преимущественно с двух сторон (63,3 %) диаметром в среднем 6,7±1,7 мм, у остальных – односторонние мелкого размера. Морфологическая структура лимфатических узлов характеризовалась по данным ультразвуковой диагностике гомогенным увеличением стромы в результате равномерной гиперплазии лимфатических узлов при нормальной эхогенности (93,3 %) и являлся лимфатическим выражением адекватной реакции иммунной системы на вакцинацию (Рисунок 6.1).

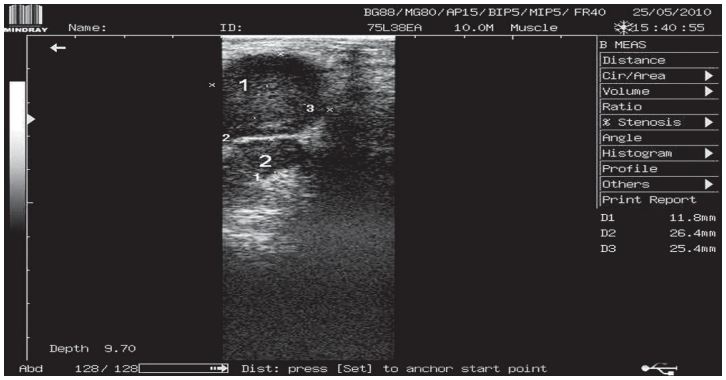



Рисунок 6.1 – Сонограмма группы увеличенных подмышечных лимфоузлов

Морфологические изменения в лимфатических узлах в виде неоднородности стромы, что проявляется высокой эхогенностью и появление участков гиперэхогенности вследствие петрификации лимфатических узлов наблюдалось в 6,7 % случаев у детей, иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI. Петрификация лимфатических узлов, выявляемая ультразвуковым методом, вероятно, является одним из признаков благоприятного завершения вакцинального процесса (Рисунок 6.2).

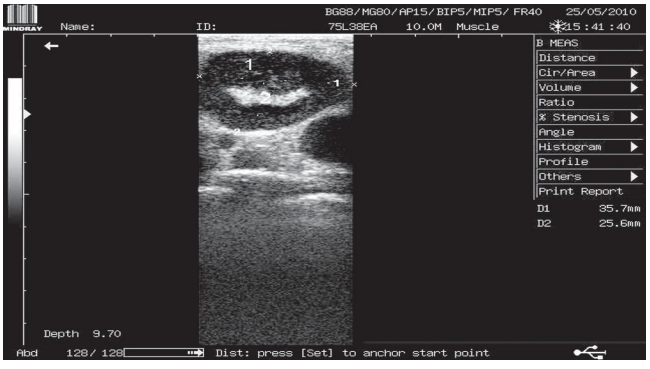



Рисунок 6.2 – Сонограмма лимфатического узла с петрификацией

Таким образом, вакцинация детей раннего возраста БЦЖ-вакцинами различного штаммового состава вызывает в редких случаях развитие осложнений в виде регионарных БЦЖ-индуцированных лимфаденитов, но адекватный ответ иммунной системы приводит к благоприятному завершению данного поствакцинального осложнениях [95].

# АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В общей проблеме туберкулезной инфекции туберкулез детского возраста занимает ведущее место. Годовой риск инфицирования туберкулезом детей составляет 0,5–2,0 %. В настоящее время не отрицается вероятность внутриутробного и интранатального инфицирования, что приводит к реализации врожденного туберкулеза.

Ведущим и обязательным профилактическим мероприятием по контролю над туберкулезом признана первичная профилактика в виде БЦЖ-вакцинации, которая, к сожалению, не предотвращает первичное инфицирование туберкулезом и активацию латентной инфекции – основного источника бациллярного распространения туберкулеза среди населения. Однако, БЦЖ-вакцина – единственный препарат, который используется для иммунизации детей против туберкулеза и обеспечивает защиту от генерализованной туберкулезной инфекции: менингита диссеминированной формы туберкулеза и летальных исходов у детей раннего возраста. Эффективность вакцины БЦЖ доказана длительностью использования в практическом здравоохранении (более 100 лет), способностью предотвратить генерализацию инфекции и локализовать специфический процесс безопасный для здоровья детей. Вакцина БЦЖ живая культура и может быть причиной развития осложнений, количество которых в последние годы увеличилось в 10–100 раз – в отдельных регионах частота осложнений составляет 1,5–2,0 %.

В то же время риск развития БЦЖ-осложнений значительно меньше по сравнению с риском заболевания туберкулезом не вакцинированных детей.

При развитии осложнений БЦЖ-вакцинации важную роль играет состояние гомеостаза и иммунной системы у детей раннего возраста, скрытые изменения которых клинически могут не проявляться. Данные дети иммунизируются БЦЖ-вакциной, так как не имеют противопоказаний.

В настоящее время все большую значимость приобретают диагностические и прогностические возможности расчётных индексов гемограммы. Так как

определенные сочетания показателей гемограммы отражают интегральные характеристики гомеостатических систем организма, формирующих неспецифические адаптационные реакции. По изменениям в лейкоцитарной формуле, с учетом других гематологических показателей, можно судить о выраженности воспалительного процесса. Информативность и прогностическая значимость показателей эндогенной интоксикации и общего реактивного потенциала у детей раннего возраста с осложнениями после БЦЖ-вакцинации освещена недостаточно.

Выше изложенное требует углубленного изучения причин развития осложнений при БЦЖ-вакцинации. Это позволит расширить представление о патогенезе осложнений и прогнозировать риск их развития, что улучшит качество жизни вакцинированных детей.

**Цель** исследования: Оценить состояние детей раннего возраста при вакциноассоциированных регионарных лимфаденитах и разработать критерии для прогнозирования риска их развития путем изучения общего реактивного потенциала организма, иммунологической реактивности и показателей расширенной гемограммы.

**Задачи исследования:**

1. Исследовать клинико-эпидемологические аспекты осложнений БЦЖ-вакцинации у детей раннего возраста при использовании БЦЖ-вакцин различных штаммов.
2. Ретроспективно оценить значение перинатальных факторов у детей раннего возраста при вакциноиндуцированных регионарных БЦЖ-лимфаденитах в зависимости от штамма вакцины.
3. Установить прогностическую значимость показателей расширенной гемограммы, общего реактивного потенциала и иммунитета у детей раннего возраста с БЦЖ-лимфаденитами при БЦЖ-вакцинации различными штаммами.
4. Определить критерии прогнозирования риска развития БЦЖ-ассоциированных регионарных лимфаденитов у детей раннего возраста.

5. Разработать и предложить алгоритм наблюдения за детьми раннего возраста с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами в зависимости от штамма БЦЖ-вакцины

Исследование проводилось за период 2009–2017 гг. в Донецкой области. Дизайн исследования: когортное проспективное. Объект исследования – регионарные БЦЖ-индуцированные лимфадениты. Предмет исследования: показатели расширенной гемограммы, общего реактивного потенциала, индексы эндогенной интоксикации, клинико-патогенетические особенности БЦЖ-индуцированных лимфаденитов у детей раннего возраста.

В исследования были включены 345 детей раннего возраста, имеющие осложнения в виде БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов.

Критерии включения: дети первых трех лет жизни, у которых развились регионарные БЦЖ-индуцированные лимфадениты, дети раннего возраста, родители которых дали свое письменное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: дети, имеющие другие осложнения после БЦЖ-вакцинации; дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей; дети с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами старше 3-х лет; дети, имеющие контакт по туберкулезу, дети раннего возраста с другими лимфаденитами и не имеющие согласие родителей на участие в исследовании.

В первую группу вошли 206 детей, иммунизированных БЦЖ-вакциной, содержащей датский штамм – SSI (Копенгаген); во вторую группу – 83 ребенка, иммунизированных БЦЖ-вакциной, содержащей российским штамм БЦЖ-1 (Москва); в третью группу – 56 детей, иммунизированных БЦЖ-вакциной со сниженным антигенным составом штамма БЦЖ-1 (Москва) – БЦЖм. Группой сравнения явились условно здоровые не привитые дети (30 детей).

Исследования осуществлялись по разработанной нами многоэтапной программе, которая включала 4 этапа:

На I этапе с целью объяснения риска развития каких либо осложнений у новорожденных и детей раннего возраста было проведено ретроспективное

эпидемиологическое исследование 635 историй родов и 635 историй развития новорожденных детей.

Нами получены результаты ретроспективной оценки неблагоприятного влияния на развитие плода и состояние новорожденного ряда факторов: а) возраст (оптимальный для первородящих 22–25 лет, для повторнородящих – 26–30 лет); б) течение беременности и характер родов; в) токсикозы беременности; тазовое предлежание плода; г) срок беременности; д) масса плода (менее 2500 и более 4000 г); е) оценка состояния новорожденных по шкале Апгар; ж) перенесенные заболевания матери во время беременности; которые позволяют определить новорожденных и детей раннего возраста в группу «риска» по развитию заболеваний различного генеза, в том числе, возможно, и осложнений при вакцинации, и требуют организации на ранних этапах профилактики данных заболеваний.

На II этапе с целью выяснения причин развития осложнений БЦЖ-вакцинации у новорожденных и детей раннего возраста, иммунизированных вакцинами различного штаммового состава, и выполнения основных поставленных задач нами проведено проспективное углубленное клиническое обследование 345 детей раннего возраста, имеющих БЦЖ-индуцированные регионарные лимфадениты.

Нами выявлено, что среди 84 тыс. 923 привитых новорожденных БЦЖ-вакциной различных штаммов специфические осложнения развились в 353 случаев (0,41 %).

У 40 тыс. 590 детей, иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI (Копенгаген), выявлены специфические осложнения в виде БЦЖ-индуцированных лимфаденитов в 206 случаях (0,24 %). У 41 тыс. 556 детей, иммунизированные вакциной БЦЖ-1 (Москва), имелись специфические осложнения в виде БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов только в 83 случаях (0,097 %). У 2 тыс. 777 детей, иммунизированных вакциной БЦЖм-1 (Москва), специфические осложнения в виде БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов выявлены в 56 случаев (0,065 %). В России показатель частоты поствакцинальных

осложнений, которые носят в основном местный характер, составил 0,021 % (В.А. Аксенова, 2015).

Интервал развития осложнений от момента БЦЖ-вакцинации в среднем составляет 120,05±8,8 дней. Осложнения развивались преимущественно в первом полугодии у 74,3 % детей (n=262). Среди детей с осложнениями у 52,3% (n=180) регистрировались признаки гипоксически-ишемического поражения ЦНС по данным НСГ не зависимо от штамма вакцины ($p < 0,05$).

Таким образом, группы детей, иммунизированные БЦЖ-вакциной различного штаммового состава, были однотипными по причинам их риска рождения со сниженными адаптационно-компенсаторными возможностями.

При БЦЖ-вакцинации штаммом SSI (Копенгаген) осложнения в виде БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов отмечались чаще в 2,5–3,6 раза по сравнению с вакцинацией штаммом (Москва) БЦЖ-1 и БЦЖм-1. Более выраженные причины для риска рождения со сниженными адаптационно-компенсаторными возможностями имели дети с внутриутробной гипоксией и с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов.

Ультразвуковое исследование лимфатических узлов у детей раннего возраста при использовании вакцины БЦЖ-SSI позволило чаще в 10,8 и 3,9 раза выявить наличие крупных размеров (1,3±0,2см) лимфатические узлы по сравнению с иммунизированными детьми вакцинами БЦЖ-1 и БЦЖм-1 соответственно ($p < 0,05$). Морфологическая структура лимфатических узлов характеризовалась неоднородностью и различной эхогенностью стромы, что свидетельствует о неадекватности ответной реакции иммунной системы на иммунизацию БЦЖ-SSI в связи с нарушениями функции лимфатической системы, обусловленной многочисленными факторами, вероятно, и штаммом вакцины, ее реактогенностью.

Выявленные изменения лимфатических узлов у детей, иммунизированных БЦЖ-1 и БЦЖм-1, характеризовались гомогенным увеличением стромы в результате равномерной гиперплазии. Этот тип изменений является выражением адекватной реакции иммунной системы на вакцинацию.

На III этапе у 345 детей раннего возраста, имеющих осложнения в виде БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов, проведена оценка общего реактивного потенциала на основе показателей расширенной гемограммы (НЭК, КФП, ИЛП, АНО), определены индексы эндогенной интоксикации (ЛИИ, ЛИИм, РОН, ИСЛК, ИЛСОЭ, ИЛГ), изучен иммунологический статус детей на основе комплексного изучения показателей клеточного и гуморального иммунитета

Оценка общего реактивного потенциала организма детей раннего возраста при БЦЖ-индуцированных лифаденитах по показателям расширенной гемограммы выявила разнонаправленность изменений в иммунном статусе.

Установлена прогностическая значимость индексов гемограммы периферической крови у детей раннего возраста с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами. Особенности индексов расширенной гемограммы расширяют возможности получения информации о состоянии общего реактивного потенциала организма, степени эндогенной интоксикации, характера воспаления при использовании БЦЖ-вакцин различного штаммового состава.

Превышение физиологического уровня НЭК у иммунизированных детей вакциной БЦЖ-SSI на 26,0 % (дети первого года жизни) и 38,0 % (дети 1–3 года) при $p < 0,05$ свидетельствует о выраженных метаболических нарушений, связанных с перегрузкой кровотока продуктами интоксикации, воспаления, адсорбции их на эритроцитах. Это свидетельствует о недостаточной обеспеченности кислородом организма, наличии активного специфического процесса и необходимости противовоспалительной терапии.

При использовании вакцины БЦЖ-1 и БЦЖм-1 НЭК сохранялся на физиологическом уровне, так как различия статистически недостоверны ($p > 0,05$).

Превышение физиологического уровня КФП у детей раннего возраста, иммунизированных вакцинами: БЦЖ-SSI на 28,8 % (дети первого года жизни) и 15,9 % (дети старше года); БЦЖ-1 – на 12,7 % и 12,0 % соответственно; БЦЖм-1 – на 31,8 % (дети первого года) и особенно – на 130,2 % (дети старше года) при

$p < 0,05$ свидетельствует об отсутствии у всех детей угрозы развития генерализованного специфического процесса независимо от возраста и штамма БЦЖ-вакцины.

Иммуно-лимфоцитарный потенциал (ИЛП) у детей, иммуннизированных БЦЖ-SSI был ниже физиологического уровня на 11,2 % (дети первого года жизни) и на 15,1 % (дети старше года);что свидетельствует о сниженной способности организма отвечать на антигенное раздражение в 1,2 и 1,12 раза.

Превышение физиологического уровня на 32,0 % и 8,5 % соответственно у иммунизированных вакциной БЦЖ-1 ($p < 0,05$) говорит о достаточном уровне иммунного ответа. У детей, иммунизированных БЦЖм-1, ИЛП сохранялся в пределах физиологического уровня ($p > 0,05$), что характеризует организм данных детей способным адекватно ответить на антигенный раздражитель, несмотря на сниженное количество антигена.

Использование БЦЖ-вакцин, различных по штаммовому составу, не вызывает аллергизацию организма, так как аллергическая настроенность организма (АНО) у всех детей, как иммунизированных БЦЖ- SSI, БЦЖ-1, так и БЦЖм-1 находится в пределах физиологического уровня ($p > 0,05$).

Для определения степени эндогенной интоксикации характера и развития специфического осложнения БЦЖ-вакцинации в виде вакцино-индуцированных лимфаденитов у детей раннего возраста проведено определение ряда индексов (ЛИИ, ЛИИм, РОН, ИСЛК, ИЛСОЭ, ИЛГ, ИК, ЯИЭ) на основании расширенного общего анализа крови. Особенности данных индексов позволяют более объективно, правильно оценить и контролировать тяжесть специфического осложнения.

Так как в оценке тяжести специфического осложнения при БЦЖ-вакцинации ЛИИ не учитывает общее количество лейкоцитов, СОЭ, которые подчеркивают характер воспалительного процесса, использован модифицированный индекс (ЛИИм). ЛИИм превышал физиологический уровень на 52,1 % (дети первого года жизни) и 19,4 % (дети старше года) только у

иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI статистически достоверно ($p < 0,05$), что подтверждает наличие более выраженной эндогенной интоксикации.

Показатель реактивного ответа нейтрофилов (РОН) превышал физиологический уровень у детей раннего возраста, иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI на 114,7 % (дети первого года жизни) и 109,8 % (дети старше года); БЦЖ-1 – на 34,4 % и 11,1 %, соответственно, что отражает наличие субкомпенсацию эндогенной интоксикации ($p < 0,05$). При использовании БЦЖм-1 у всех детей эндогенная интоксикация имела компенсированный характер, так как показатель РОН был в пределах физиологического уровня ($p < 0,05$).

Индекс резистентности организма (ИРО) у детей, иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI был ниже физиологического уровня на 42,2 % (дети первого года жизни) и на 19,5 % (дети старше года); БЦЖ-1– на 38,7 % и БЦЖм-1 – на 33,3 % только у детей первого года жизни, статистически достоверно ($p < 0,05$). При использовании методики ИРОм подобные изменения со стороны резистентности организма выявлены только у детей первого года жизни, что указывает на возможность развития инфекционных осложнений и подтверждает наличие БЦЖ-индуцированного лимфаденита.

Индекс сдвига лейкоцитов крови (ИСЛК) значительно превышал физиологический уровень только у иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI – на 64,3 % (дети первого года жизни) и на 26,8 % (дети старше 1 года) ($p < 0,05$), что свидетельствует об активном воспалительном процессе и нарушении иммунологической реактивности у данных детей. У остальных детей ИСЛК был в пределах физиологического уровня, ($p < 0,05$).

Индекс Гаркави (лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс) был снижен по сравнению с показателями условно-здоровых детей на 34,3 % (дети первого года жизни) и на 21 % (дети старше 1 года) при иммунизации вакциной БЦЖ-SSI; на 24,6 % и 8,1 % – при БЦЖ-1; на 28,7 % и 22,2 % – при БЦЖм-1, соответственно ($p < 0,05$).

Широкий диапазон колебаний лимфоцитарно-гранулоцитарного индекса (ИЛГ) в сочетании с показателями ИСКЛ отражают наличие активного

воспалительного процесса асептического характера у всех иммунизированных детей независимо от штамма БЦЖ-вакцины, что подтверждает наличие у данных детей локальных осложнений в виде БЦЖ-индуцированных регионарных лимфаденитов.

Индекс Кребса (ИК) превышал физиологический уровень у детей первого года жизни на 33,8 % у иммунизированных вакциной БЦЖ-1; на 60 % у иммунизированных БЦЖ-SSI; у детей старше года превышал на 18,5 % у иммунизированных вакциной БЦЖ-1; на 67,7 % у иммунизированных БЦЖм-1 статистически достоверно ($p < 0,05$). Это подтверждает наличие эндогенной интосикации у всех детей, независимо от штамма вакцины, наиболее выраженной – у иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI.

Ядерный индекс эндогенной интоксикации у детей, иммунизированных БЦЖ-1, был увеличен по сравнению с показателями условно здоровых детей в 5,6 раза (дети первого года жизни) и 5,2 (дети старше года); БЦЖ-SSI – в 7 и 5,8 раза; БЦЖм – в 4,4 и 4,8 раза соответственно ($p < 0,05$). Наличие легкой степени эндогенной интоксикации выявлено у детей раннего возраста при вакцинации БЦЖ-1 и БЦЖм-1 и средней степени эндогенной интоксикации – при БЦЖ-SSI.

Таким образом, комплексная оценка интегральных индексов эндогенной интоксикации (ЛИИ, ЛИИм, РОН, ИСЛК, ИЛСОЭ, ИЛГ, ИК, ЯИЭ) позволила выявить наличие воспалительного процесса асептического характера независимо от штамма вакцины у всех детей раннего возраста с БЦЖ-индуцированными регионарными лимфаденитами, а также наличие неспецифической (аутоинтоксикации) и специфической эндогенной интоксикации средней степени на фоне сниженной иммунологической реактивности у детей, иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI и субкомпенсированного характера у детей, иммунизировнных вакциной БЦЖ-1 ($p > 0,05$). У детей, иммунизированных вакциной БЦЖм-1, эндогенная интоксикация была легкой степени и имела компенсированный характер ($p > 0,05$).

Обобщение результатов анализа популяционного состава Т-лимфоцитов периферической крови у детей раннего возраста при БЦЖ-индуцированных

лимфаденитах позволило выявить у детей раннего возраста, иммунизированных БЦЖ-вакциной различного штаммового состава дисфункцию иммунной системы.

Содержание зрелых CD3+ лимфоцитов у детей, иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI, снижено на 36,1 %; иммунизированных вакциной БЦЖ-1 – на 21,8 %, иммунизированных вакциной БЦЖм-1 – на 17,8 %; СД4+Т-лимфоцитов (хелперных клеток) – на 37,7 %, 27,6 %, 15,4 % соответственно; цитотоксических CD8+Т-лимфоцитов (супрессоров) – на 32,9 %, 24,8 %, 14,9 % соответственно, статистически достоверно ($p < 0,05$).

Характерно незначительное снижение соотношения CD4/CD8 у детей, иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI на 1,5 %; вакциной БЦЖ-1 – на 4,0 %; БЦЖм-1 – на 1,0 %, ($p > 0,05$).

Таким образом, у детей раннего возраста с БЦЖ-индуцированными регионарными лимфаденитами наблюдалась дисфункция клеточного звена иммунной системы в виде нарушение субпопуляционного состава: снижения CD3+, CD4+, CD8+, независимо от штамма БЦЖ-вакцины. Поэтому суперинфицирование и сопутствующие заболевания могут создать условия для прогрессирования вторичной иммунной недостаточности и развития осложнений БЦЖ-вакцинации генерализованного характера.

Нами выявлена также существенная разница в состоянии иммунной системы у детей раннего возраста при БЦЖ-ассоциированных лимфаденитах по данным изучения содержания иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови. Отмечается незначительное снижение содержания сывороточных иммуноглобулинов классов А по сравнению с показателями условно-здоровых детей при использовании вакцины БЦЖ-SSI на 30,5 %; БЦЖ-1 – на 55,7 %; БЦЖм-1 – на 20,4 % (статистически недостоверно), на фоне повышения уровня IgM – на 44,8 %, 34,6 %, 17,3 %, статистически достоверно ($p < 0,05$). Выявленные особенности иммунограммы свидетельствуют о том, что защита организма от агентов инфекционной природы осуществляется преимущественно макроглобулинами (IgM) и наличие иммунной недостаточности более выраженной у детей, иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI.

Отмечается более выраженное повышение уровня IgM у всех детей независимо от штамма БЦЖ-вакцины, особенно у детей с оценкой по шкале Апгар 4–6 баллов что, вероятно, больше определяется влиянием неспецифической стимуляции различными компонентами, формирующимися у материи при развитии патологического процесса во время беременности и в процессе родов. Выявленное менее выраженное повышение содержания сывороточного IgG свидетельствует о том, что защита организма от вредных агентов осуществляется преимущественно IgM – макроглобулинам.

Таким образом, результаты проведенных нами исследований гуморального звена иммунитета отражают также наличие более выраженных нарушений в иммуногенезе у детей раннего возраста, иммунизированных БЦЖ-SSI. Эти нарушения не столь глубоки, чтобы могли вызвать полное истощение иммунной системы, так как дети раннего возраста и новорожденные способны самостоятельно синтезировать иммуноглобулины IgM и IgA в ответ на антигенную стимуляцию специфического и неспецифического характера.

Выявленные изменения в иммуногенезе могут способствовать дезадаптации детей раннего возраста и обуславливать косвенно риск возникновения различной инфекционно-воспалительной патологии, а также, возможно, и риск развития различных осложнений в условиях вакцинации, поэтому требуют иммунологического мониторинга.

На IV этапе проведена статистическая обработка полученных результатов.

Установлена прямая корелляционная зависимость умеренной силы между уровнем сывороточных IgM и размерами пораженных лимфатических узлов (r=0,47), а также уровнем КФП (r=0,49) и ЛИИ (r=0,38); между IgG и КФП, ЛИИ (r=0,33, r=0,37 соответственно); между СД3+ и КФП, ИЛП (r=0,57 и r=0,35 соответственно). Обратная корреляционная взаимосвязь умеренной силы установлена между показателями сывороточных IgM и СД8+, ИЛП (r=-0,30, r=-0,34 соответственно) ($p < 0,05$).

Формированию у детей раннего возраста БЦЖ-ассоциированных регионарных лимфаденитов способствовали различные факторы: соматические

заболевания матери, перенесенные ОРВИ матерями во время беременности, ранние и поздние гестозы, анемии беременных, возраст беременных (менее 18 лет и более 30 лет), внутриутробная гипоксия плода, вес ребенка ≤ 2500 г и ≥ 4000 г, неонатальная желтуха, менее 4-6 баллов по шкале APGAR, наличие лимфоузлов ≥1,0 см ($p < 0,05$). У большинства детей раннего возраста с БЦЖ-ассоциированными регионарными лимфаденитами (70,1 %, n=242) имело место сочетание перинатальных и неонатальных факторов ($p < 0,05$).

Разработаны критерии прогнозирования риска развития БЦЖ-ассоциированных регионарных лимфаденитов с помощью байесовского метода и последовательного анализа Вальда.

Значимость каждого фактора для прогноза определялось количеством баллов. Сумма баллов соотносилась с вероятностью развития БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов для каждого ребенка – высокой (> 75 %) 69–92 баллов, средней (50-75 %) – 68–46 баллов и низкой (< 50 %) – менее 45 баллов.

Объединение в единую систему факторов, достоверно влияющих на развитие БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов у детей раннего возраста, позволило их ранжировать и определить как критерии прогнозирования риска развития БЦЖ-лимфаденитов.

Выявлены дополнительные критерии прогнозирования риска развития БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов, проанализировав значение показателей общего реактивного потенциала (КФП, НЭК, ИЛП, ЛИИ) с помощью ROC-анализа. Доказано, что при показателях КФП выше 532,3 у детей 0–3 года независимо от штамма вакцины; НЭК выше 0,52 у детей 0-3 года, вакцинированных штаммом БЦЖм-1; НЭК выше 0,56 и 0,59 у детей 0–1 года и 1–3 лет соответственно, вакцинированных штаммом БЦЖ-1; ЛИИ выше 0,26 у детей от 1–3 лет, вакцинированных штаммом SSI существует риск развития БЦЖ-ассоциированных регионарных лимфаденитов.

Индивидуальный риск развития БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов определялся показателем отношения шансов. При вакцинации штаммом SSI при сравнении со штаммами БЦЖ-1 и БЦЖм-1 шансы развития БЦЖ-

ассоциированных лимфаденитов возрастают, так как ОШ=2,47 и ОШ=3,69 соответственно (ДИ 95 %).

Проведено катанамнестическое наблюдение за 30 иммунизированными с БЦЖ-индуцированными регионарными лимфаденитами, так как при БЦЖ-вакцинации новорожденных и детей раннего возраста возможно не только гематогенное, но и лимфогенное распространение вакцинальных микобактерий туберкулеза,

Кроме этого, длительное существование прививочного иммунитета в организме вакцинированных объясняется продолжительной вегетацией штамма БЦЖ в виде латентных L-форм микобактерий туберкулеза (МБТ).

Поэтому мониторинг поствакцинальных БЦЖ-индуцированных лимфаденитов требует оценивать морфологическую структуру подмышечных лимфатических узлов по результатам визуализации данных ультразвукового исследования у детей раннего возраста при использовании БЦЖ-вакцины различных штаммов в отдаленные сроки после первичной вакцинации (спустя 3 года).

Установлено: увеличение подмышечных лимфатических узлов преимущественно с двух сторон в 63,3 % случаев диаметром в среднем 6,7±1,7мм, у остальных – одностороннее и мелкого размера с гомогенным увеличением стромы в результате равномерной гиперплазии при нормальной эхогенности (93,3 %), а в 6,7 % случаев у иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI наблюдались морфологические изменения в виде неоднородности стромы с высокой эхогенностью и участков гиперэхогенности (3 случая) вследствие петрификации.

Таким образом, у всех детей раннего возраста, иммунизированных БЦЖ-вакциной штамма SSI и штамма БЦЖ-1 Москва при осложнениях в виде БЦЖ-индуцированных лимфаденитов морфологические изменения в подмышечных лимфатических узлах являются адекватной реакцией иммунной системы на вакцинацию, а петрификацию лимфатических узлов следует признать одним из признаков благоприятного завершения вакцинального процесса.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В диссертационной работе дано теоретическое обоснование и впервые предложено решение актуальной научно-практической задачи современной педиатрии: прогнозирование риска развития осложнения БЦЖ-вакцинации в виде вакциноиндуцированных лимфаденитов при использовании различных по штаммовому составу вакцин у детей раннего возраста.

Проведенное исследование позволяет сделать следующие **выводы:**

1. При использовании БЦЖ-вакцин различных штаммов для профилактики туберкулеза у детей раннего возраста развиваются специфические осложнения (0,41 %) в виде регионарных лимфаденитов, которые встречаются преимущественно в первом полугодии жизни – 74,3 % (n=262) и в 52,3 % среди детей (n=180) признаками гипоксически-ишемического поражения ЦНС не зависимо от штамма вакцины ($p < 0,05$).

БЦЖ-ассоциированные регионарные лимфадениты у иммунизированных детей штаммом SSI (Копенгаген) развиваются в 2,5-3,6 раза чаще, чем у иммунизированных штаммами БЦЖ-1 и БЦЖм-1 (Москва) соответственно ($p < 0,05$).

Крупные размеры (1,3±0,2 см) лимфатических узлов наблюдаются у детей, иммунизированных БЦЖ-вакциной штамма SSI (Копенгаген) и встречаются чаще в 10,8 и 3,9 раза по сравнению с привитыми штаммами БЦЖ-1 и БЦЖм-1 соответственно ($p < 0,05$).

2. На развитие осложнений при БЦЖ-вакцинации независимо от штамма вакцины влияют перинатальные и неонатальные факторы. У 70,1% детей (n=242) с БЦЖ-ассоциированными регионарными лимфаденитами имело место сочетание перинатальных и неонатальных факторов ($p < 0,05$).

3. Установлена прогностическая значимость индексов гемограммы периферической крови у детей раннего возраста с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами: а) превышение физиологического уровня НЭК на 26,0–38,0 % и ИСЛК на 26,8–64,3 % у детей, иммунизированных вакциной БЦЖ-SSI свидетельствует об активном воспалительном процессе асептического характера,

нарушении иммунологической реактивности и необходимости применения противовоспалительной терапии ($p < 0,05$); при использовании вакцины БЦЖ-1 и БЦЖм-1 НЭК сохранялся на физиологическом уровне ($p > 0,05$); б) превышение КФП на 15,9–28,8% (БЦЖ-SSI), на 12,7–12,0 % (БЦЖ-1), на 31,8–130,2 % (БЦЖм-1) свидетельствует об отсутствии у всех детей угрозы развития генерализованного специфического процесса независимо от возраста и штамма БЦЖ-вакцины ($p < 0,05$); в) снижение ИЛП на 11,2–15,1 % (БЦЖ-SSI), отображает сниженную способность организма отвечать на антигенное раздражение, и, наоборот, превышение ИЛП на 32,0–8,5 % (БЦЖ-1) говорит о достаточном уровне иммунного ответа ($p < 0,05$). Дети, иммунизированные БЦЖм-1 способны адекватно отвечать на антигенный раздражитель, несмотря на сниженное количество антигена, т.к. ИЛП у них сохранялся в пределах физиологического уровня ($p > 0,05$); г) БЦЖ-вакцины, независимо от штамма, не вызывают аллергизацию организма, т.к. АНО у всех детей была в пределах физиологического уровня ($p > 0,05$); д) превышение РОН на 109,8–114,7 %, ЛИИ (БЦЖ-SSI) и на 11,1–34,4 % (БЦЖ-1) отображает наличие субкомпенсации эндогенной интоксикации ($p < 0,05$); сохранение РОН в пределах физиологического уровня ($p < 0,05$) при использовании БЦЖм-1 у всех детей свидетельствует об эндогенной интоксикации компенсированного характера; е) снижение ИРО отмечалось у детей 0–3 лет жизни на 42,2–19,5 % (БЦЖ-SSI), на 38,7 % (БЦЖ-1) и на 33,3 % (БЦЖм-1) только у детей первого года жизни ($p < 0,05$).

4. Критериями прогнозирования БЦЖ-индуцированных лимфаденитов служат перинатальные и неонатальные факторы риска, выраженные в баллах. Вероятность развития БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов следует считать высокой (> 75 %) при наличии 69–92 баллов, средней (50–75 %) – 68–46 баллов и низкой (< 50 %) – менее 45 баллов ($p < 0,05$). Дополнительными критериями служат показатели КФП (выше 532,3), НЭК (выше 0,56–0,59) и ЛИИ (выше 0,26), $p < 0,05$.

5. Предложен практическому здравоохранению алгоритм наблюдения за детьми с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами в поствакцинальном периоде.

## Практические рекомендации

1. С целью профилактики возникновения БЦЖ-осложнений следует проводить тщательный отбор новорожденных и детей раннего возраста для вакцинации БЦЖ. Для детей из группы «риска» по развитию неадекватных реакций и осложнений любого генеза, особенно с признаками внутриутробной гипоксии и перинатального поражения ЦНС, применять щадящую иммунизацию с использованием БЦЖ-вакцины со сниженными антигенным составом.

2. Для своевременного выявления риска развития БЦЖ-индуцированных лимфаденитов при использовании вакцины различных штаммов (SSI, БЦЖ-1, $БЦЖ_м$-1) целесообразно использовать в практике участкового педиатра таблицу «Прогностическая шкала риска развития БЦЖ-лимфаденитов». Вероятность развития БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов считать высокой (> 75 %) при наличии 69–92 баллов, средней (50-75 %) – 68–46 баллов и низкой (< 50 %) – менее 45 баллов.

3. При выявлении у детей раннего возраста наличие специфических БЦЖ-индуцированных лимфаденитов рекомендуется проводить иммунологический мониторинг (Т- (СД3+, СД4+ и СД8+) и В-системы иммунитета) в сочетании с ЛИИ с целью предупреждения генерализации вакцинальной инфекции.

4.В комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий среди детей с БЦЖ-индуцированными регионарными лимфаденитами целесообразно включение предложенного алгоритма наблюдения с определением показателей расширенной гемограммы: $КФП = \frac{(пал.+сег.+мон.)}{лейкоциты} \times 100$ ; $НЭК=\frac{СОЭ\ мм/ч}{Нв\ г/л} \times 10$ ; $ЛИИм=\frac{(мц.+пл.кл.+юн.+пал.+сег.)}{(лф.+мон.+эоз.)}$.

Существует риск развития БЦЖ-ассоциированных регионарных лимфаденитов при:

– показателях КФП выше 532,3 у детей 0–3 года независимо от штамма вакцины;

– НЭК выше 0,52 у детей 0-3 года, вакцинированных штаммом БЦЖм-1; НЭК выше 0,56 у детей 0–1 года и выше 0,59 у детей 1–3 лет, вакцинированных штаммом БЦЖ-1;

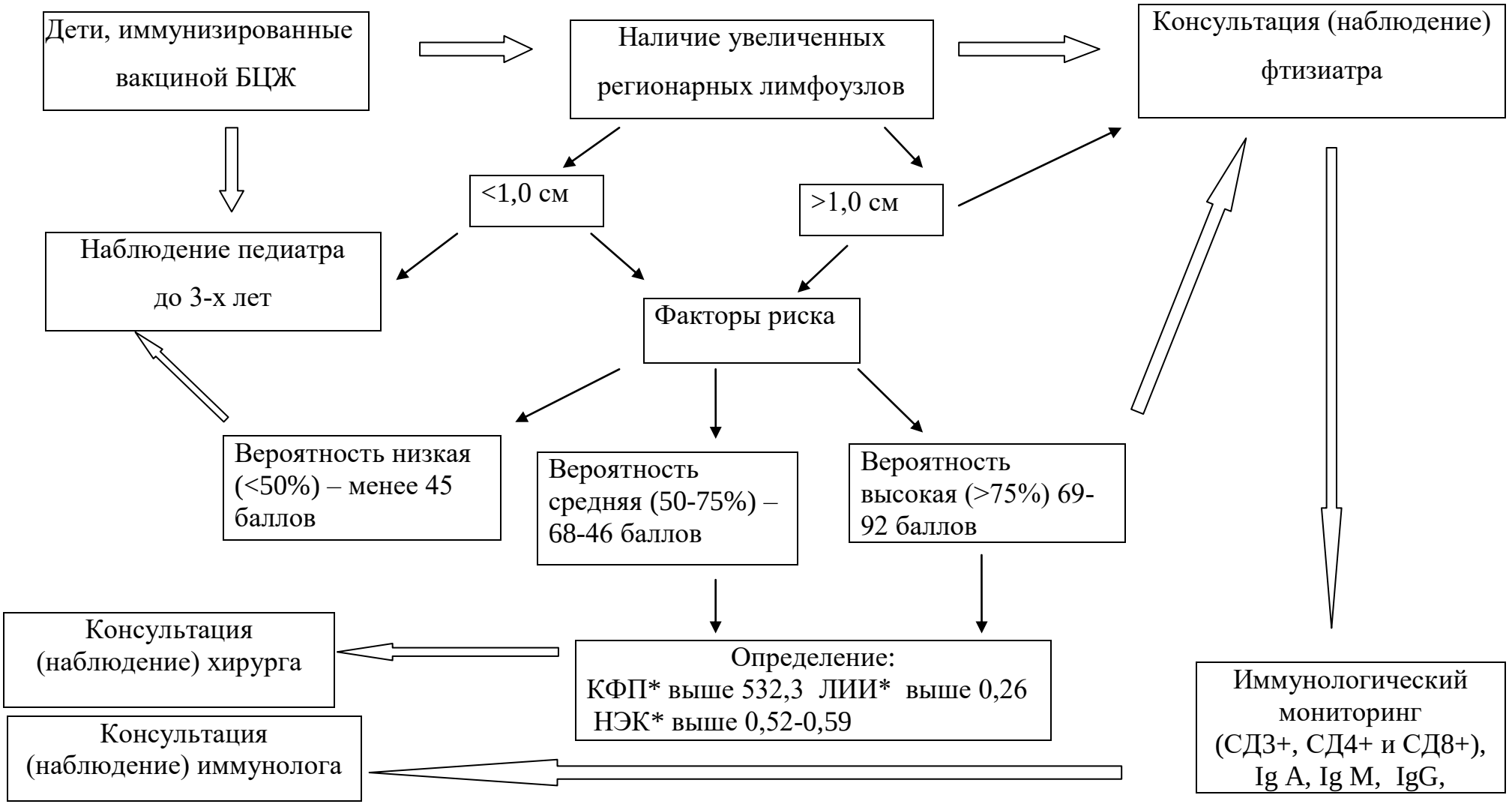
– ЛИИ выше 0,26 у детей от 1–3 лет, вакцинированных штаммом БЦЖ-SSI.

Применение алгоритма наблюдения за детьми раннего возраста, иммунизированными БЦЖ-вакцинами различными по составу штаммов с использованием индексов расширенной гемограммы, учетом перинатальных и неонатальных факторов риска позволит прогнозировать и своевременно выявлять развитие осложнений БЦЖ-вакцинации в виде регионарных лимфаденитов.

Таким образом, мониторинг риска развития БЦЖ-индуцированных лимфаденитов у детей раннего возраста состоит из нескольких этапов, каждый из которых имеет свои конкретные цели и задачи.

Данные мероприятия позволят повысить эффективность иммунопрофилактики туберкулеза у детей раннего возраста, предупредить осложнения и улучшить качество жизни привитых детей.

**Алгоритм наблюдения БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов у детей раннего возраста** (разработан автором)



## Перспективы дальнейшей разработки темы

В виду того, что проблема туберкулеза в настоящее время не только не утратила своей актуальности, но стала лидирующей проблемой на планете, и, особенно в условиях военного конфликта, возникает необходимость усовершенствования специфической и неспецифической профилактики, ранней диагностики, лечения туберкулеза у детей.

Продолжение исследований в этом направлении приобретает особую актуальность и значимость, поскольку одной из составляющих современной стратегии по укреплению и сохранению здоровья населения планеты является профилактика инфекционных заболеваний, особенно среди детей, путем вакцинации.

Установленная прогностическая значимость индексов гемограммы периферической крови у детей раннего возраста с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами расширяет возможности получения информации о состоянии общего реактивного потенциала организма, степени эндогенной интоксикации, характера воспаления при использовании БЦЖ-вакцин различного штаммового состава.

Изучение показателей общего реактивного потенциала и иммунологической реактивности детей раннего возраста и особенностей их реагирования на введение различных вакцин позволит расширить представление о механизмах развития поствакцинальных осложнений (не только БЦЖ-вакцинации), что позволит своевременно их профилактировать и улучшать качество жизни привитых детей. Использование расчетных индексов расширенной гемограммы являются доступными для практикующего врача, позволяют в короткие сроки, не прибегая к сложным инвазивным методам исследования, оценить выраженность интоксикационного синдрома, характер воспалительного процесса, осуществлять, динамический контроль эффективности проводимого лечения и состояния пациента.

Дальнейшие исследования в данном направлении представляются весьма перспективными.

# ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АНО – аллергическая настроенность организма

баз. – базофилы

БЦЖ – живая вакцина бациллы Кальметта

БЦЖм – живая вакцина с уменьшенным содержанием бациллы Кальметта

БЦЖ-1 – живая вакцина бациллы Кальметта штамма Москва

БЦЖ-SSI – живая вакцина бациллы Кальметта датского штамма

ВАК – высшая аттестационная комиссия

ВОЗ – всемирная организация Здравоохранения

В-абс. – абсолютное содержание В-лимфоцитов

В-отн. – относительное содержание В-лимфоцитов

ГОО ВПО – государственная образовательная организация высшего профессионального образования

ГУ – государственное учреждение

ДНР – Донецкая народная республика

ДОННМУ – Донецкий национальный медицинский университет

ИК – индекс Кребса

ИЛГ – индекс лимфоцитарно-гранулоцитарный

ИЛП – иммуно-лимфоцитарный потенциал

ИЛСОЭ – индекс соотношения лейкоцитов и СОЭ

ИСЛК – индекс сдвига лейкоцитов крови

ИРО – индекс резистентности организма

ИРОм – индекс резистентности организма модифицированный

ИЭИ – индексы эндогенной интоксикации

КУ – коммунальное учреждение

КФП – клеточно-фагоцитарный показатель

ЛГИ – лимфоцитарно-гранулоцитарный индекс

ЛИИ – лейкоцитарный индекс интоксикации

ЛНР – Луганская народная республика

МБУЗ – муниципальное бюджетное учреждение здравоохранения

лф. – лимфоциты

мон. – моноциты

мц. – миелоциты

МБТ – микобактерии туберкулеза

НЭК – нагрузочно-эритроцитарный коэффициент

н. – нейтрофилы

пал. – палочкоядерные нейтрофилы

пл. – плазматические клетки

РОН - реактивный ответ нейтрофилов

СОЭ – скорость оседания эритроцитов

сег. – сегментоядерные нейтрофилы

ТБ – туберкулез

Т-абс. – абсолютное содержание Т-лимфоцитов

Т-отн. – абсолютное содержание Т-лимфоцитов

ФГАОУ ВО – федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования

эоз. – эозинофилы

юн. – юные нейтрофилы

ЯИЭ – ядерный индекс интоксикации

Ig A – сывороточные иммуноглобулины А

Ig M – сывороточные иммуноглобулины М

Ig G – сывороточные иммуноглобулины G

Hb – гемоглобин

p – достоверность различия между показателями

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

**1.** Абаев, Ю.К. Осложнения вакцинопрофилактики туберкулеза [Текст] / Ю.К. Абаев // Медицинские новости. – 2006. – № 10. – С. 7–12.

**2.** Азаматова, М.М. Актуальные проблемы противотуберкулезной помощи детям и подросткам в республике Башкортостан [Текст] / М.М. Азаматова, И.В. Титлова, Р.К. Ягафарова // Фтизиатрия и пульмонология. – 2011. – № 2. – С. 12–14.

**3.** Аксенова, В.А. Актуальные вопросы скрининга детей на туберкулез [Текст] / В.А. Аксенова, Л.А.Барышникова, Н.И. Клевно // Туберкулез. – 2013. – №6. – С.7–8.

**4.** Аксенова, В.А. Инфицированность и заболеваемость туберкулезом детей как показатель общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в России [Текст] / В.А. Аксенова // Проблемы туберкулеза. – 2002. – № 1. – С. 6–9.

**5.** Аксенова, В.А. О противотуберкулезной вакцинации новорожденных в современных условиях, значение проблемы [Текст] / В.А. Аксенова, Т.А. Севостьянова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 1. – С.100–103.

**6**. Аксенова, В.А. Современные подходы к проблеме применения противо-туберкулезной вакцинации [Текст] / В.А. Аксенова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2004. – № 4. – С. 13–16.

**7.** Аксенова, В.А. Туберкулезные вакцины [Текст] / В.А. Аксенова, Д.Т. Леви // Вакцины и вакцинация: национальное руководство. – Москва, 2011. – С. 371–412.

**8.** Аксенова В.А. Туберкулез и часто болеющие дети [Текст] / В.А. Аксенова // Доктор РУ. – 2006. – №2(27). – С.2–3.

**9.** Аксенова, В.А. Туберкулез у детей в России [Текст] / В.А. Аксенова // Эпидемиология и организация здравоохранения. – 2014. – №5. – С. 6–14.

**10**. Аксенова, В.А. Формирование групп риска у детей и подростков – школьников по результатам туберкулиндиагностики в условиях напряженной эпидемиологической ситуации [Текст]: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.26: защищена 02.10.2000. / Аксенова Ксения Ивановна; РАМН. ЦНИИ туберкулеза. – Москва, 2000. – 22 с.

**11.** Аксютина, Л.П. Влияние источников инфекции из эпидемических очагов на заболеваемость туберкулезом у детей [Электронный ресурс] / Л.П. Аксютина // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 6.– С. 54–56. – Режим доступа: https://elibrary.ru/contents.asp?id=33727595 (дата обращения: 17.07.2019).

**12.** Анализ причин осложнений после вакцинации БЦЖ [Текст] / Т.А. Севостьянова, Д.Т. Леви, Н.В. Александрова, В.А. Аксёнова // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 6. – С. 80–81.

**13.** Байгожина, Д. А. Факторы, влияющие на туберкулиновую чувствительность на больных туберкулезом детей [Текст] / Д.А. Байгожина // Наука и здравоохранение. – 2013. – №1. – С. 44–45.

**14.** Барышникова, Л.А. Выявление туберкулезной инфекции у детей и подростков в условиях общей лечебной сети / Л.А. Барышникова, Н.О. Лебедева, Л.И. Коткова // XXII Нац. конгресс по болезням органов дыхания, Москва. – 2012. – С. 10–12.

**15.** Башмакова, Н.В. Вакцинация новорожденных в современных условиях: актуальность и безопасность [Текст] / Н.В. Башмакова, А.М. Литвинова, О.А. Кузнецова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2015. – № 1. – С. 93–98.

**16.** Бекетова, А.А. Состояние здоровья детей дошкольного возраста с латентной туберкулезной инфекцией [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08/14.01.08: защищена 16.05.2011. / Бекетова Анна Анатольевна – Смоленск, 2011. – 23 с.

**17.** Белогорцева, О.И. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу у детей в Украине и пути совершенствования оказания противотуберкулезной помощи детям [Текст] / О.И. Белогоцева // Современная педиатрия. – 2014. – № 5(61). – С.22.

**18.** Бобровицкая, А. И. Информативность показателей гемограммы при осложнении БЦЖ-вакцинации [Текст] / А. И. Бобровицкая, В. В. Суходольская // Сборник материалов межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные проблемы диагностики инфекционных заболеваний» (13–15 МАЯ 2015г.) / ГБОУВПО "Ростовский гос. мед. ун-т". – Ростов-на-Дону: РостГМУ, 2015. – С.17–20.

**19.** Бобровицкая, А. И. Значимость гемограммы при бцж-вакцинации в условиях локальных конфликтов [Текст] / А. И. Бобровицкая, В. В. Суходольская // Система медицинского обеспечения в локальных войнах [Электронный ресурс]: в 2-х томах: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, (14–15 апреля 2016 г.) / ГБОУ ВПО "Ростовский гос. мед. ун-т". – Ростов-на-Дону: РостГМУ, 2016. – Т.2. – С.142–144.

**20.** Брылина, И.В. Факторы риска возникновения туберкулеза у детей [Электронный ресурс] / И.В. Брылина // Журнал гродненского государственного медицинского университета. – 2003. – № 4. – С. 20–24. – Режим доступа: https://elibrary.ru/contents.asp?id=33831439 (дата обращения: 17.07.2019).

**21.** БЦЖ-инфекция у ребенка 7 месяцев с нейтропенией [Текст] / Ю.С. Патрушева, М.Д. Бакрадзе, А.С. Дарманян, И.Л. Чащина [и др.] // Вопросы диагностики в педиатрии. – 2010. – Т. 2, №5. – С. 28–31.

**22**. Вакцинопрофилактика туберкулеза: значение и проблемы [Текст] / В.А. Аксенова, Д.Т. Леви, Е.В.Фонина, Н.Н. Вундцеттель // Проблемы туберкулеза и болезни легких. – 2009. – №1. – С.10–16.

**23.** Вакцинация БЦЖ, проблемы осложнений [Текст] / Е.И. Грищенко, Т.А. Перьян, В.М. Завойкин, Е.Л. Тараненко // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2009. –№ 1. – С. 42–43.

**24.** Васильева, Е.Б. Туберкулез и ВИЧ-инфекция у детей [Текст] / Е.Б. Васильева. – Санкт-Петербург, 2014. – 145с.

**25.** Возможности метода ультразвукового исследования в ранней дифференциальной диагностике туберкулеза лимфатических узлов / А.В. Синицына [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. – № 1. – С.58–63. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://elibrary.ru/item.asp?id=25968317. (дата обращения: 16.07.2019).

**26.** Галинская, Л.А. Туберкулез: профилактика и лечение [Текст] / Л.А. Галинская. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2013. – 188 с.

**27.** Гевлич, Н.В. Случай распространенного поствакцинального лимфаденита БЦЖ [Текст] / Н.В. Гевлич, Л.А. Воробьева // Здравоохранение Дальнего Востока. – 2009. – № 1. – С.85–87.

**28.** Гусак, В.К. Оценка тяжести эндогенной интоксикации и выбор метода детоксикационной терапии у обожженных по данным лейкоцитограммы и биохимического мониторинга [Текст] / В.К. Гусак, Э.Я Фисталь, И.И. Сперанский // Клиническая и лабораторная диагностика. – 2000. — № 10. – С. 36.

**29.** Деткова, Е.А. Поствакцинальные осложнения на БЦЖ и БЦЖ-М у детей в республике КОМИ за 2005-2007г.г. [Текст] / Е.А. Деткова, А.Д. Данильчук, Т.С. Бондарева. // Вятский медицинский вестник. – 2009. – № 1. – С. 37–38.

**30.** Диагностика и лечение туберкулеза в сочетании с ВИЧ-инфекцией [Текст] / В.Н. Зимина, А.В. Кравченко, Ю.Р. Зюзя, И.А. Васильева – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 231 с.

**31.** Диагностика осложнений после БЦЖ-вакцинации у детей раннего возраста в современных условиях [Текст] / О.К. Киселевич, А.Н. Юсубова, Е.В. Богданова, Т.А. Севостьянова // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2012. – № 4. – С. 10–14.

**32.** Дубинская, Г.М. Принципы лабораторной диагностики в семейной медицине [Текст] / Г.М. Дубинская // Лабораторная диагностика. – 2003. – № 4. – С. 66–68.

**33.** Душаева, Л.Ж. Морфологическая оценка иммуногенных свойств и безвредности вакцины БЦЖ [Текст] / Л.Ж. Душаева //Фундаментальные и прикладные исследования: проблемы и результаты. – 2012. № 1. С. 29–33.

**34.** Дьяченко, О.А. Совершенствование медицинской помощи детям, больным туберкулезом, в зависимости от медико-социальной характеристики семьи (на примере города Хабаровска) [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.02.03: зазищена 06.03.2012. / Дьяченко Ольга Александровна. – Хабаровск, 2012. – 23с.

**35.** Заболеваемость туберкулезом в России: ее структура и динамика [Текст] / Е.М. Белиловский, С.Е. Борисов, А.В. Дергачев [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2003. – №7. – С4–11.

**36.** Звонкова, С.Г. Особенности туберкулезной инфекции у детей с различными генетическими показателями [Текст] : автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16: защищена 25.03.2016. / Звонкова Светлана Геннадьевна. – Новосибирск, 2015. – 22 с.

**37.** Здоровье детей в XXI веке: Материалы II науч.-практ. конф. с международным участием – Донецк. – 2008. – С.94–95.

**38.** Здоровье дезадаптированных детей [Текст] / В.И. Орел, В.М. Середа [и др.] // Актуальные проблемы педиатрии: материалы X конгресса педиатров России. – Москва, 2006. – С. 431–432.

**39.** Зимина, В.Н. Профилактика туберулеза у больных ВИЧ-инфекцией [Текст] / В.Н. Зимина // Туберкулез иболезни легких. – 2013. – № 10. – С. 3–8.

**40.** Значимость групп риска в детской фтизиатрии / И.А. Сиротенко, Н.М. Подопригора, О.Ю. Марченко [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – №9. – С.31–33.

**41.** Интегральная оценка здоровья детей раннего возраста при вакциноассоциированных регионарных лимфаденитах / А.И. Бобровицкая, В.В. Суходольская, Т.Ф. Голубова, А.Г. Ковалева // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2017. – Том 21, № 1. – С. 45–51.

**42.** Исследование роли В-клеток в формировании противотуберкулезного иммунитета [Текст] / И.А. Линге, Э.И. Рубакова, Г.С. Шепелькова [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 4. – С. 39–41.

**43**. Кальф-Калиф, Я.Я. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении [Текст] / Я.Я. Кальф-Калиф // Врачебное дело. – 1941. – №1. – С. 31–33.

**44.** Клевно, Н.И. Туберкулез у детей, больных ВИЧ-инфекцией (распространенность, особенности клинических проявлений, диагностика, лечение, профилактика) [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.16: защищена 21.10.2015. / Клевно Надежда Ивановна. – Москва, 2015. – 48 с.

**45.** Клинико-эпидемиологические и психологические особенности инфильтративного туберкулеза легких у старших детей и подростков [Текст] / А.С. Кошкин [и др.] // Фтизиатрия и пульмонология. – 2015. – №2. – С. 266–277.

**46.** Клиническое наблюдение врожденного туберкулеза у новорожденного [Текст] /А.В. Лысов, А.В. Мордык, М.А. Плеханова и др. // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – №4. – С.54–57.

**47.** Корецкая, Н.М. Современные взгляды на вакцинацию БЦЖ [Текст] / Н.М. Корецкая // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – Т. 67, №1. – С. 3–8.

**48**. Король, О.И. Туберкулез у детей и подростков: Руководство / [ред. О.И. Король, М.Э. Лозовская]. – СПб: Питер, 2005 – с.432.

**49.** Красильников, И.В. Развитие профилактики и диагностики туберкулеза [Текст] / И.В. Красильников, Н.Н. Кисличкин, Л.А. Зазимко // Эффективность методом решения и выявления туберкулеза. Проблемы и пути решения: материалы научно-практической конференции. – Владивосток, 2013. – С. 11–13.

**50.** Кузьменко, Л.Г. Туберкулез детей и подростков: учебное пособие [Текст] / Л.Г. Кузьменко, Д.Ю. Овсянников. – Москва, 2013. – 157 с.

**51.** Лечебная тактика при осложнениях БЦЖ-вакцинации у детей [Текст] / И.П. Журило, А.В. Черкун, Т.В. Кириллова [и др.] // Здоровье ребенка. – 2013. – № 4 (47). – С. 123–127.

**52.** Локальный туберкулез у детей раннего возраста [Текст] / Л.В. Поддубная, Г.Ф. Дубакова, А.Н. Кураева, Т.И. Гурдина [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2016. – Т. 94, № 6. – С.8–11. DOI: 10 .212 92/2 075 -123 0-2 016 -94-6-8 -12.

**53**. Мартель, И.И. Хирургическое лечение туберкулеза органов дыхания у детей и подростков [Текст]: автореферат дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.16; 14.01.17: защищена 17.02.2016. / Мартель Иван Иванович. – Москва, 2016. – 47с.

**54.** Микрюкова, М.Г. Заболеваемость туберкулезом детей в Удмурской республике [Текст] / М.Г. Микрюкова // Здоровье, демография, экология финно-угорских народов. – 2015. – № 1. – С.28–32.

**55**. Митинская, Л.А. Иммунопатогенетические механизмы действия вакцин БЦЖ и БЦЖ-М [Текст] / Л.А. Митинская // Проблемы туберкулеза. – 2003. – № 3. – С.22–23.

**56.** Митинская, Л.А. 80 лет применения вакцины БЦЖ [Текст] / Л.А. Митинская // Проблемы туберкулеза. – 2001. – №1. – С.51–53.

**57**. Медуницын, Н.В. Вакцинология [Текст] / Н.В. Медуницын // Изд. 3-е, перераб. и доп. – Москва: Триада-Х, 2010. – 512 с.

**58.** Мордык, А.В. Медицинские, психологические, социальные аспекты помощи детям, проживающих в очагах туберкулезной инфекции [Текст] / А.В. Мордык, М.А. Плеханова // Омск: Полиграфический центр КАН,2010. – 191с.

**59.** Мордык, А.В. Методы выявления туберкулеза у детей раннего возраста в разные возрастные периоды [Текст] / А. В. Мордык, Е. А Цыганкова, А.Р. Ароян // Инфекционные болезни. – 2015. – Спец. выпуск №1. – С. 38–42.

**60**. Мордык, А.В. Методы выявления туберкулеза у детей раннего возраста в разные возрастные периоды [Электронный ресурс] / А.В. Мордык, Е.АЦыганкова, А.Р. Ароян // Поликлиника. – 2015. – № 2–2. – С. 38–42. – Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=23298940 (дата обращения: 16.07.2019).

**61.** Мохначевская, А.И. Факторы риска заболевания туберкулезом органов дыхания у детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких [Текст] / А.И. Мохначевская, В.А. Аксенова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – №1. – С.6–9.

**62.** Нестеренко, З.В. Заболеваемость туберкулезом у детей и подростков в Луганской области [Текст] / З.В. Нестеренко // Український медичний альманах. – 2013. – Т.16, №4. – С.32–32.

**63.** Норейко, Б.В. Первичный туберкулезный комплекс [Текст] / Б.В. Норейко, Т.М. Шумляева, Т.В Кириллова // Здоровье ребенка. – 2009. – № 3. – С. 83–87.

**64.** Оптимизация ранней диагностики туберкулеза бронхов у детей / В.П. Костромина, Е.А. Речкина, О.И. Шпак, К.А. Мельник [и др.] // Перинатология и педиатрия. – 2012. – №2(50). – С. 43.

**65.** Осложнения после вакцинации против туберкулеза [Текст] / Д.Т. Леве, Н.В. Александрова, Т.А. Севостьянова, И.В. Подлипаева [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – № 9. – С. 010–015.

**66.** Особенности общего реактивного потенциала организма детей раннего возраста при БЦЖ-лимфаденитах / А.И. Бобровицкая, Т.Ф. Голубова, В.В. Суходольская, Л.А. Захарова // Актуальная инфектология. – 2014. – №4(5). – С. 59–63.

**67**. Особенности течения первичного туберкулеза в разных возрастных группах: учебное пособие [Текст] / А. В. Павлунин [и др.]. – Нижний Новгород: НижГМА, 2014. – 109 с.

**68.** Особенности туберкулеза у детей раннего возраста / И.А. Сиренко, И.А. Сиротенко, С.А. Шматько, О.Ю. Марченко [и др.] // Проблемы туберкулеза. – 2003. – №1. – С.30–32.

**69.** Ости у детей после вакцинации против туберкулеза [Текст] / Ю.А. Хохолов, Н.А. Озерецковский, И.И. Снегирева, К.Э. Затолочина [и др.] // Российский медицинский журнал. – 2012. – №6.– С.17–20.

**70.** Пархоменко, Л.К. Медико-социальные проблемы сохранения здоровья подростков в Украине [Текст] / Л. К.Пархоменко // Здоровья ребенка. – 2006. – №1. – С.15–17.

**71.** Петрова, А.Г. Туберкулез у ВИЧ-инфицированных детей [Текст] / А.Г.Петрова [и др.] // ВИЧ-инфекция в детском возрасте. – Иркутск, 2007. – С. 264–280.

**72.** Поддубная, Л.В. Туберкулезная инфекция у детей и подростков из семей с высокой эпидемиологической опасностью по туберкулезу [Текст]: автореф. дис.

д-ра мед. наук: 14.00.26: защищена 06.03.2007. / Поддубная Людмила Владимировна – Новосибирск, 2007. – 42 с.

**73.** Поддубная, Л.В. Вакцинация БЦЖ и ее эффективность у детей [Текст] / Л.В. Поддубная // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 1. – С. 13–16.

**74.** Позднякова, А.С. Современные аспекты диагностики и дифференциальной диагностики осложнений после вакцинации БЦЖ [Текст] / А. С. Позднякова, М.В. Альварес фигероа, Л.К. Суркова, Е.А. Долгова // Туберкулез и болезни легких. – 2010. Т. – 92, № 6. – С. 25–28.

**75.** Показатели крови и лейкоцитарного индекса интоксикации в оценке тяжести и определении прогноза при воспалительных, гнойных и гнойно-деструктивных заболеваниях [Текст] / В.К. Островский, А.В. Мащенко, Д.В. Янголенко, С.В. Макаров // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – №6. – С. 50–53.

**76.** Поспелов, А.Л. Полиморфизм локуса INT4 гена NRAMP1 у детей и подростков с локальным туберкулезом и поствакцинальными осложнениями [Текст] / А.Л.Поспелов, С.Ю. Кордичева, Л.Е. Поспелов [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2010. – № 7. – С. 63–65.

**77.** Поствакцинальные БЦЖ-осложнения в детской хирургической практике [Текст] / И.П. Журило, А.В. Черкун, К.В. Латышов, Т.В. Кириллова [и др.] // Хірургія дитячого віку. – 2012. – № 4(37). – С. 70–74.

**78.** Применение метода ПЦР для диагностики туберкулеза и осложнений вакцинации БЦЖ у детей [Текст] / М.В. Альварес фигероа, Т.А. Севостьянова, Е.А. Долгова, А.В. Прокопенко [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2013. – №6. – С.10–11.

**79.** Профилактика туберкулеза: современные подходы к разработке противотуберкулезных вакцин [Текст] / М.А. Стукова, Н.В. Заболотных,

Т.И. Виноградова, В.Я. Гергерт [и др.] // ВЕСТНИК РАМН. – 2012. – № 11. – С.45–51.

**80.** Путина, Н.Ю. Возрастные и соматотипологические особенности морфофункционального развития тубинфицированных детей [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.03.01: защищена 29.06.2015 / Путина Наталья Юрьевна. – Тюмень, 2015. – 22 с.

**81.** Рашкевич, Е. Е. Клинико-функциональные особенности течения туберкулеза у подростков в условиях напряженной эпидемиологической ситуации [Текст]: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.08: защищена 24.01.14 / Рашкевич Елизавета Евгеньевна. – Смоленск – 2013. – 25 с.

**82.** Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. - М.: МедиаСфера, 2002. - 312 с.

**83.** Редкая локализация при генерализованном процессе у ребенка раннего возраста [Текст] / Е.В. Боганова, Ф.А. Батыров, О.К. Киселевич [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – №6. – С.48–50.

**84.** Результаты мониторинга осложнений вакцинации БЦЖ [Текст] / С.М. Лепшина, Л.В. Скрипка, Е.В Тищенко [и др.] // Здоровье ребенка. – 2015. – №1 (60). – С. 162–165.

**85.** Речкина, Е.А. Мировые тенденции туберкулеза среди детей и ситуация в Украине / Е.А. Речкина // Перинатологи и педиатрия. – 2011. – № 3(47). – С.69.

**86.** Роль иммунодефицитов в развитии осложнений при вакцинации детей БЦЖ-вакциной [Текст] / Л.И. Краснопрошина, Т.А.Севастьянова, В.А. Аксенова [и др.] // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2013. – №6. – С. 50–55.

**87.** Санакоева, Л.П. Специфические изменения фагоцитарной активности лейкоцитов крови у детей после вакцинации БЦЖ [Текст] / Л.П. Санакоева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – № 8. – С. 40–43.

**88.** Севостьянова, Т.А. Мониторинг осложнений вакцинации БЦЖ, БЦЖ-М в российской федерации [Текст] / Т.А Севостьянова, В.А. Аксенова, А.В. Гордина // Фтизиатрия и пульмонология. – 2011. – №2. – С. 86–87.

**89**. Севостьянова, Т.А. Локальные осложнения после вакцинации БЦЖ у детей в современных условиях [Текст] / Т.А. Севостьянова, О.К. Киселевич, А.Н. Юсубова // Детские инфекции. – 2011. – Т. 10, № 2. – С. 42–46.

**90.** Скрининг латентной туберкулезной инфекции с применением аллергена туберкулезного рекомбинантного [Текст] / Н.А. Бармина, Л.А. Барышникова, А.А. Шурыгин, В.В. Рейхардт // Туберкулез и болезни. – 2016. – № 5. – С. 56–60. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-5-56-60.

**91.** Скурихина, Ю.Е. Сопутствующие инфекции дыхательных путей у детей с внелегочным туберкулезом [Текст] / Ю.Е. Скурихина // Человек и лекарство: материалы IV Дальневосточного регионального конгресса с международным участием. – Владивосток, 2007. – С.74.

**92.** Старшинова, А.А. Туберкулез у детей из семейного очага инфекции [Текст] / А.А. Старшинова, И.Ф. Довгалюк, М.В. Павлова. – Saarbuken: LAP Lambert Academic Publishin, 2015. – 248 с.

**93.** Суходольская, В.В. Некоторые аспекты проблемы профилактики туберкулеза у детей раннего возраста [Текст] / В.В. Суходольская // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармацея. – Т.41. – №2. –2018. – С.327–337.

**94**. Суходольская, В. В. Эпидемиологические и физиологические аспекты состояния новорожденных детей [Текст] / В.В. Суходольская, А.И. Бобровицкая,

Л.Х.Глазкова, Л.А.Захарова // Вестник гигиены и эпидемиологии. – 2016. – Том 20, № 1. – С. 58–63.

**95.** Суходольская В. В. БЦЖ-лимфаденит как первичный туберкулезный комплекс / В.В. Суходольская, А.И. Бобровицкая //Сборник материалов международной научно-практической конференции «Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования» – г. Грозный, 26-27 сентября, 2018г.

**96.** Суходольская, В. В. Осложнения БЦЖ-вакцинации у детей раннего возраста [Текст] / В. В. Суходольская, А. И. Бобровицкая, Л. А.Захарова. // Вестник здравоохранения. Вып. 1, ч. 3 [Текст]: сборник научно-практических работ / ред. В.В. Кучковой; Донецкая Народная Республика. Министерство здравоохранения. – Донецк, 2016. – С.485–488.

**97.** Суходольская, В.В. Интегральная оценка гемограммы – критерий для прогнозирования риска развития осложнений при БЦЖ-вакцинации [Текст] / В.В. Суходольская, А.И. Бобровицкая // Российский вестник перинатологии и педиатрии: тезисы XVI Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии». – 2017. – Т. 62, № 4. – С. 218–219.

**98.** Суходольская, В. В. Особенности состояния иммунной системы у детей раннего возраста при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах [Текст] / В. В. Суходольская, А. И. Бобровицкая, Л. А. Захарова // Университетская клиника. – Донецк. – 2017. – Т.1, №4(25) – С. 195–199. (Материалы Международного медицинского форума Донбасса «Наука побеждать... болезнь»: г. Донецк, 15–16 ноября 2017 г.

**99**. Таточенко, В.К. Иммунопрофилактика-2014 [Текст]: справочник / В.К.Таточенко, Н.А. Озерецковский, А.М. Федоров; Союз педиатров России, Науч; Центр здоровья детей РАМН: 12-е изд., доп. – Москва: ПедиатрЪ, 2014. – 280с.

**100.** Таточенко, В.К. Профилактика и мониторинг поствакцинальных осложнений [Текст]: пособие для врачей / В.К. Таточенко, А.М. Федоров, Н.А. Озерецковский // Москва: б/и, 2004. – 127с.

**101.** Титова, Н.С. Адаптация новорожденных групп риска. Эмбрио-фетопатии у детей. Инвалидизация детского населения [Текст] / Н.С. Титова. – Харьков. – 2002. – 21с.

**102**. Торгунаков, А.П. Оценка индекса Кальф-Калифа [Текст] / А.П. Торгунаков // Хирургия. –2008. – №2. – С. 73–74.

**103.** Туберкулезная инфекция у ВИЧ-инфицированных детей [Текст] / О.И. Белогорцева, Н.В. Симоненкова, М.А. Волык, А.В. Стополянский [и др.] // Современная педиатрия. – 2012. – №1(41). – С.56–60.

**104.** Турица, А.А. Состояние здоровья, условия проживания и риск развития инфицирования микобактериями туберкулеза детей, родители которых больных туберкулезом [Текст] / А.А. Турица // Забайкальский медицинский вестник. – 2015. – №4. – С. 67–72.

**105.** Туберкулез множественных локализаций у детей раннего возраста [Текст] / О.К. Киселевич [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2015. – №6. – С. 76.

**106.** Турица, А.А. Туберкулез у детей в течение 20-летнего периода наблюдения [Текст] / А.А.Турица, Н.И. Перкулевич, Г.Ж. Сагалбаева // Ученые записки Орловского государственного университета. Серия: естественные, технические и медицинские науки. – 2014. – Т.2, №7. – С.62–63.

**107**. Туберкулез в Российской Федерации [Текст]: аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, используемых в Российской Федерации. – Москва, 2010. – 223 с.

**108.** Тхабисимова, И.К. Первичное инфицирование и инфицированность микобактериями туберкулеза детей и подростков из семейных очагов

туберкулезной инфекции [Текст] / И.К. Тхабисимова // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – №1. – С.11–13.

**109.** Факторы риска развития инфицирования микобактериями туберкулеза детей, проживающих в сельской местности [Текст] / Т.Г. Подкопаева [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2015. – Т. 8, № 1. – С.31–34.

**110**. Фомичева, Н.И. Проблемы дифференциальной диагностики осложнений вакцинации БЦЖ [Текст] / Н.И. Фомичева, Т.А. Хижняк, М.В. Дышко // Проблемы туберкулеза. – 2004. – № 5. – С. 14–16.

**111.** Ходус, С. В. Предоперационная подготовка больных раком толстой кишки, осложнившимся синдромом эндогенной интоксикации [Текст]: дисс… канд. мед. наук: 14.01.17 : защищена 04.06.2015 / Ходус Сергей Васильевич. – 2015, Благовещенск. – 142 с.

**112.** Цыганкова, Е. А. Внелегочные формы туберкулеза у детей раннего возраста в 1985-2010 гг. [Текст] / Е.А. Цыганкова, А.В. Мордык, А.А. Турица // Эпидемиология и организация здравоохранения. – 2014. – №3. – С. 9–12.

**113.** Чернушенко, Е.Ф. Противотуберкулезный иммунитет [Текст]: [лекция] / Е.Ф. Чернушенко, Р. Г. Процюк // Український пульмонологічний журнал. – 2010. – № 4. – С. 53–58.

**114**. Шепелева, Л. П. Диагностическая эффективность и значение метода компьютерной томографии в диагностике первичного туберкулеза у детей и подростков [Текст] / Л. П. Шепелева // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. – 2012. – Т.9, № 4. – С. 156–160.

**115.** Шабалов, Н. П. Неонатология: учебн. пособие: в 2 т. / Н.П. Шабалов. – Т.I. – 3-е изд., испр. и доп. – Москва: МЕДпресс-информ. – Т. I, 2006. – 608 с.

**116.** Шилова, М.В. Проблемы туберкулеза у детей и подростков / М.В. Шилова. // Актуальные вопросы диагностики туберкулеза. – 2014. – С.12–21.

**117.** Шмелева, Н.Д. Анализ случаев осложненного течения противотуберкулезной иммунизации детей в республике Беларусь [Текст] / Н.Д. Шмелева, В.П. Шиманович, Н.Д. Коломиец // Здравоохранение . – 2011. – № 2. – С. 59–62.

**118.** Шугаева, С.Н. Новая методика эпидемиологической оценки инцидентности осложнений противотуберкулезной вакцинации [Текст] / С.Н.Шугаева, Е.Д.Савилов // Туберкулез и болезни легких. – Т. 94, № 7. – 2016. – С. 34–37. DOI: 10.21292/2075-1230-2016-94-7-34-37.

**119.** Шугаева, С.Н. Факторы риска туберкулеза у детей с нереализованной перинатальной ВИЧ-инфекцией [Текст] / С.Н. Шугаева, Е.Д. Савилов // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 23–27.

**120.** Шугаева, С.Н. Опыт диагностики, лечения и профилактики туберкулеза у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией [Текст] / С.Н. Шугаева, А.Г. Петрова, В.Т.Киклевич // Дальневосточный медицинский журнал. – 2008. – № 1. – С. 117–118.

**121.** Шурыгин, А. А. Факторы риска развития осложнений после вакцинации БЦЖ у детей [Текст] / А.А. Шурыгин // Пермский медицинский журнал. – 2007. – Т. 24, № 04. – С. 109–115.

**122.** Шурыгин, А.А. Характеристика осложнений после иммунизации БЦЖ в Пермском крае [Текст] / А.А. Шурыгин, Н.А. Бармина // Фтизиатрия и пульмонология. – 2012. – Т.5, №2. – С. 26–32.

**123.** Эпидемиология туберкулеза у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции в Сибирском Федеральном округе / Е.С Довгополюк [и др.] // Сибирское медицинское обозрение. – 2011. – № 6. – С.47–49. [Электронный ресурс]. Режим доступа: http://cyberleninka.ru/article/n/epidemiologiyatuberkuleza-u-detey-s-perinatalnym-kontaktom-po-vich-infektsii-v-sibirskomfederalnom-okruge-1 (дата обращения: 17.07.2019).

**124.** Юринок, Н. В. Эффективность комплексного лечения частоболеющих детей группы риска по туберкулезу в условиях реабилитационного центра: дисс… канд. мед. наук, 14.01.33 / Юринок Наталья Викторовна. – Симф. – 2010. – с.145.

**125.** Янн, Е.В. Результаты эпидемиологического надзора за распространенностью химиорезистентного туберкулеза в Донецком регионе [Текст] / Е.В. Янн // Университетская клиника. – 2016. – Том 12, №3.– С108–109.

**126.** Біломеря, Т.А. Ускладнення у дітей після БЦЖ-вакцинації [Текст] / Т.А. Біломеря, Г.М. Коломійцева, Т.А. Кирилова // Інфекційні хвороби. – 2011. – №1. – С. 53–55.

**127.** Буняк, Н.В. Аналітично-статичний довідник МОЗ Украни «Туберкульоз в Україні» [Текст] / Н.В. Буняк . – Кіровоград. – 2014. – с. 10.

**128.** Гриценко, М.І. Регіонарний специфічний лімфаденіт після щеплення БЦЖ у дітей [Текст] / М.І. Гриценко // Клінічна хірургія. – 2011. – № 11. – С. 15.

**129**. Дитяча імунологія [Текст]: підручник / Л.І. Чернишова, А.П. Волоха, Л.В. Костюченко, Д.В. Самарін [та ін.] // – Київ: Медицина, 2013. – 720 с.121.

**130.** Костроміна, В.П. БЦЖ-вакцинація у дітей та можливі ускладнення [Текст] / В.П. Костроміна // Здоров`я України. – 2008. – № 4/1. – С.54–55.

**131.** Костроміна, В.П. Інфільтративний туберкульоз у дітей в сучасних умовах [Текст] / В.П. Костроміна, О.І. Білогорцева, О.В. Деркач //Український пульмонологічний журнал. – 2005. – №2. – С.24–27.

**132.** Костроміна, В.П. Проблема сучасної педіатрії – туберкульоз [Текст] / В.П. Костроміна, О.О. Речкіна, О.В.Деркач // Педіатрія, акушерство та генікологія. – 2004. – №4. – С.12–17.

**133.** Кратенко, І.С. Теоретичні основи імунопрофілактики інфекційних хвороб [Текст] / І.С. Кратенко, А.П. Подаваленко, Т.О. Чумаченко // Епідеміологія. Гігієна. Інфекційні хвороби. –2010. – №1 (2). – С. 6–13.

**134.** Кульчицька, Т.К. Характеристика стану здоров`я дитячого населення України [Текст] / Т.К. Кульчицька, О.В. Алексієнко, В.В. Лазоришинець // Щорічна доповідь про стан здоров`я населення України та санітарно-епідеміологічну ситуацію.– Київ, 2007. – С. 66–71.

**135.** Моісєєнко, Р.О. Вплив деяких соціально-економічних чинників на формування здоров`я та смертність дітей [Текст] / Р.О. Моісєєнко // Перинатология и педиатрия. – 2009. – №3 (39). – С.17–20.

**136.** Моісєєнко, Р.О. Організація медичної допомоги дітям і підліткам в Україні. Проблеми реформування [Текст] / Р.О. Моісєєнко //Актуальні проблеми організації мед. забезпечення дітей і підлітків: Матеріали наук.-практ. конф. – Харьк ів, 2002. – С.3–5.

**137.** Москаленко, В.Ф. Актуальні проблеми туберульозу в Україні за останні 10 років [Текст] / В.Ф. Москаленко, Ю.І. Фещенко // Український пульмонологічний журнал – 2001. – №1. – С.5–8.

**138.** Погорілий, В.В. Перебіг БЦЖ-лімфаденітів у дітей [Текст] / В.В. Погорілий, В.С. Конопліцький, О.Г. Якименко // Хірургія дитячого віку. – 2014. – № 1-2. – С. 51–55.

**139.** Поствакцинні БЦЖ-ускладнення у дітей // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров’я України. – 2012. – № 1. – С. 54–59.

**140.** Регіонарний специфічний лімфаденіт після щеплення БЦЖ у дітей. Погляд на проблему. Хірургічний менеджмент [Текст] / І. В. Ксьонз [та ін.] // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2012. – № 2. – С. 41–45.

**141.** Фещенко, Ю.І. Сучасна стратегія боротьби з туберкульозом в Україні [Текст] / Ю.І. Фещенко, В. М. Мельник // Здоров`я. – Київ, 2007. – 664 с.

**142.** Чернишова, Л.І. Імунопрофілактика: сучасні досягнення та проблеми [Текст] / Л.І. Чернишова // Перинатология и педиатрия. – 2007. – 3 (31). – С.7–11.

**143.** Чоп'як, В.В. Післявакцинальний імунітет: особливості розвитку та профілактика ускладнень [Текст] / В.В. Чоп'як, Г.О. Потьомкіна, А.П. Подаваленко // Методичні рекомендації. – Донецьк: Видавець О.Ю. Заславський, 2011. – 40 с.

**144.** Чоп'як В.В. Післявакцинальні побічні події та загальні принципи їх профілактики: (методичні рекомендації) [Текст] // Инфекционный контроль. – 2012. – №3/4. – С.16 –19.

**145.** Щодо моніторингу післявакцинальних ускладнень після вакцинації БЦЖ в Донецькій області [Текст] / С.В. Моховик, Т.А. Біломеря, Г.М. Дараган, Р.А. Родина [та ін.] // Український пульмонологічний журнал. – 2013. – № 3 (81). – С. 181.

**146.** Abbas, A. Functional diversity of helper T-lymphocytes [Text] / A. Abbas, K.Murphy, A. Sher // Nature. – 1996. – Vol.383. – P.787–793.

**147.** Advancing global programmatic management of latent tuberculosis infection for at risk populations [Text] / H. Getahun, A. Matteelli, I. Abubakar et al. // Eur Respir J. – 2016. – Vol.47. – P. 1327–1330. DOI: 10.1183/13993003.00449-2016.

**148**. Anjay, M.A. Tuberculous meningitis: more evidence for protective effect of BCG [Text] / M.A. Anjay, P. Anoop // Arch. Dis. Child. – 2007. – Vol.92, № 3. – P. 277–277.

**149**. A new free-cost e-service supporting clinicians to manage their difficult-to-treat TB cases: the ERS-WHO TB Consilium [Text] / L. D'Ambrosio, M.Tadolini, R. Centis, G.B. Migliori // J Thorac Dis. – 2015. – Vol.7, №7. – P.1080–1085.
DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.15

**150.** A new recombinant bacille Calmette-Guerin vaccine safely induces significantly enhanced tuberculosis-specific immunity in human volunteers [Text] / D.F.Hoft,

A. Blazevic, G. Abate, W.A. Haneko et al. // J. Infect. Dis. – 2008. – Vol.198. – P.1491–1501.

**151.** A novel homozygous p.R1105X mutation of the AP4E1 gene in twins with hereditary spastic paraplegia and mycobacterial disease [Text] / X.F. Kong, A.Bousfiha, A. Rouissi, Y. Itan et al. // PLoS One. – 2013. – Vol.8, № 3. – P.582–586. DOI: 10.1371/journal.pone.0058286.

**152.** A multistage tuberculosis vaccine that confers efficient protection before and after exposure [Text] / C. Aagaard, T. Hoang, J. Dietrich, P.J.Cardona et al. // Nat. Med. – 2011. – Vol.17, №2. – P.189–194.

**153**. Aronson, N.E. Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska Natives: a 60-year follow-up study. [Text] / N.E. Aronson et al. // JAMA. – 2004. – Vol.291. – P.2086–2091 Available from URL:
http://www.antibiotic.ru/index.php?article=952

**154.** Aytekin, C. Bacille Calmette-Guérin lymphadenitis and recurrent oral candidiasis in an infant with a new mutation leading to interleukin-12 receptor beta-1 deficiency. [Text] / C. Aytekin, F. Dogu, N. Tuygun, G. Tanir et al. // J Investig Allergol Clin Immunol. – 2011. – Vol.21, №5. – P.401–404.

**155**. Bacillus Calmette-Guérin lymphadenitis: a 6-year experience in two Saudi hospitals [Text] / E. Bukhari, M. Alzahrani, S. Alsubaie, A. Alrabiaah et al. // Indian J Pathol Microbiol. – 2012. Vol.55. – P.202–205. DOI: 10.4103/0377-4929.97869.

**156.** Bacillus Calmette-Guerin vaccine related lymphadenitis in children: Management guidelines endorsed by the Saudi Pediatric Infectious Diseases Society (SPIDS) [Text] / N. Elsidig, D. Alshahrani, M. Alshehri, M. Alzahrani et al. // Int J of Pediatrics and Adolescent Medicine. – 2015. – Vol.35. – P.2–7. DOI: 10.1016/j.ijpam.2015.05.003.

**157.** BCG-SSI® vaccine-associated lymphadenitis: Incidence and management [Text] / A. Engelis, M. Kakar, R. Mieksans, A. Petersons // MEDICINA. – 2016. – Vol.57. – P.187–191. DOI: 10.1016/j.medici.2016.05.001.

**158.** CAF01 liposomes as a mucosal vaccine adjuvant: In vitroand in vivo investigations [Text] / D. Christensen, C. Foged, I. Rosenkrands, C.V. Lundberg et al. // Int. J. Pharm. – 2010. – Vol.390, № 4. – P.19–24.

**159**. Chan, W.M. Management of Bacillus Calmette-Guérin lymphadenitis [Text] / W.M. Chan, Y.W. Kwan, C.W. Leung // Hong Kong Journal of Paediatrics. – 2011. – Vol.16. – P.85–94.

**160.** Clinical and Immunologie Features of Pediatric Patients With Common Variable Immunode ciency and Respiratory Complications [Text] / M.Audogan, A.O. Eifan, et al. // J.Investig Allergol. Clin. Immunol. – 2008. – Vol.18, №4. – P.260–265.

**161.** Clinical characteristics and immunogenetics of BCGosis/BCGitis in Chinese children: a 6 year follow-up study [Text] / W. Ying, J. Sun, D. Liu, X. Hui et al. // PloS One, 2014. DOI: 10.1371/journal.pone.0094485

**162.** Coexistence of (Partial) Immune Defects and Risk of Reccurent Respiratory Infections [Text] / X. Bossuyt, L. Moens, E. Van Hoeyveld et al.// Clinical Chemistry. – 2007. – Vol.53, №1. – P.124–130.

**163.** Complications associated with the bacille CalmetteGuérin vaccination in Ireland [Text] / T. Bolger, M. O'Connell, A. Menon, K. Butler // Arch. Dis. Child. – 2006. – Vol.91, №7. – P.594–597.

**164.** Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation [Text] / R. Diel, J. Vandeputte, G. de Vries et al. // Eur Respir J. – 2014. – Vol.43. – P.554–565. DOI: 10.1183/09031936.00079413.

**165**. Cuello-Garcıa, C.A. Treating BCG-induced disease in children / C.A.Cuello-Garcıa, G. Perez-Gaxiola, J. C. Gutierrez // Cochrane Database Syst Rev. – 2013. – Vol.1. – CD008300. DOI: 10.1002/14651858.CD008300.

**166.** Daei Parizi, M. Evaluating clinical course of BCG lymphadenitis and factors affect on it during a 5-year period in Kerman, Iran [Text] / M. Daei Parizi, A. Kardoust Parizi, S. Izadipour // J Trop Pediatr. – 2014. – Vol.60, №2. – P.148–153.

**167.** Delogu, G. The quest for a new vaccine against tuberculosis. [Text] / G. Delogu, G. Fadda // J. Infect. Dev. Ctries. – 2009. – Vol.3, № 1. – P. 5–15.

**168.** Development of the Mycobacterium bovis BCG vaccine: review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree [Text] / T. Oettinger, M. Jørgensen, A. Ladefoged et al. // Tuber Lung Dis. – 1999. – Vol.79. – P. 243–250. DOI:10.1054/tuld.1999.0206.

**169.** Disseminated salmonellosis and BCGITIS lymphadenitis in a patient with interleukin-12p40 deficiency [Text] / E. Alaki, F. Aljober, K. Mohammed et al. // J ClinCase Rep. – 2016. – Vol.6, №2 (Suppl). DOI: 10.4172/2165-7920.C1.002

**170**. Disseminated Bacillus Calmette-Guérin (BCG) infections in infants with immunodeficiency. [Text] / S. Al-Hammadi, A.R. Alsuwaidi, E.T.Alshamsi et al. // BMC Res Notes. – 2017, May 5. – Vol.10, №1 – P. 177. DOI: 10.1186/s13104-017-2499-7.

**171.** Disseminated Bacille calmette Guerin (BCG) disease in an infant with severe combined immunodeficiency [Text] / S. Shagufta, A. Muhammad, A. Vaqas, S. Quratulain // J Coll Physicians Surg Pak . – 2014. – Vol.24. – P.259–261.

**172.** European Union standards for tuberculosis care [Text] / G.B. Migliori, J.P. Zellweger, I. Abubakar, E. Ibraim et al. // Eur Respir J. – 2012. – Vol.39. – P.807–819. DOI: 10.1183/09031936.00203811.

**173**. European Union standards for tuberculosis care. [Text] / F. Blasi, E.Huitric, A. Sandgren, D. Manissero // Eur Respir J. – 2012. – Vol.39. – P.807–819. DOI:10.1183/09031936.00203811.

**174**. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2013 [Text] // Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control. – 2013.

**175**. Expanding immunization coverage. Immunization, vaccines and biological // WHO/UNICEF, 2014. Available at: URL: http://www.unicef.org/mmunization/index_coverage.html. (accessed 4September 2014)

**176.** Extensively drug-resistant tuberculosis in young child after travel to India [Text] / N. Salasar-Austin et al. // Lancet Infect. Dis. – 2015. – Vol.15, №12. – P.1485–1491.

**177.** Extended safety and efficacy studies of a live attenuated double leucine and pantothenate auxotroph of Mycobacterium tuberculosisas a vaccine candidate [Text] / S.L. Sampson, K.G. Mansfield et al. // Vaccine. – 2011. – Vol.29. – P.4839–4847.

**178**. Extended safety studies of the attenuated live tuberculosis vaccine SO2 based on phoP mutant [Text] / P.J. Cardona, J.G. Asensio, A. Arbues, I. Otal et al. // Vaccine. – 2009. – Vol.27, № 18. – P.2499–2505.

**179.** Failure of the Mycobacterium bovis BCG vaccine: some species of environmental mycobacteria block multiplication of BCG and induction of protective immunity to tuberculosis [Text] / L. Brandt, C.J. Feino, O.A. Weinreich, A. Weinreich et al. // Infect. Immun. – 2002. – Vol.70. – P.672–678.

**180.** Fighting tuberculosis in the EU/EEA: towards the new European Union standards on tuberculosis care [Text] / G. Sotgiu, N. Beer, S. Aliberti, G.B. Migliori et al. // Eur Respir J. – 2016. – Vol.48. – P. 1278–1281. DOI: 10.1183/13993003.01459-2016

**181**. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy [Text] / R.Brosch, S.V. Gordon, T. Garnier, K. Eiglmeie et al. // Proc Natl Acad Sci USA.–2007.– Vol.104.–P.5596–5601. DOI: org/10.1073/pnas.0700869104.

**182.** Heterologous prime-boost vaccinations for poverty-related diseases: advantages and future prospects. [Text] / K. Radosevic, A. Rodriguez, A. Lemckert, J. Goudsmit // Expert Rev. Vaccines. – 2009. – Vol.8, №5. – P.577–592.

**183.** Increase in Lymphadenitis Cases after Shift in BCG Vaccine Strain [Text] / G. Kuchukhidze, A. Kasradze, T. Dolakidze, D. Baliashvili et al. // Emerging Inf Dis. – 2015. – Vol.21, №9. – P.1677–1679. DOI:10.3201/2109.150289.

**184**. Investigations into an outbreak of suppurative lymphadenitis with BCG vaccine SSI (R) in Singapore. [Text] / S.B. Leng Soha, P.Y. Hana, K.T. Tama et. al. // Vaccine. – 2014. – Vol.32. – P.5809–5815. DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.08.032.

**185.** Juzi, J.T. Surgical management of BCG vaccine-induced regional axillary lymphadenitis in HIVinfected children [Text] / J.T. Juzi, D. Sidler, S.W. Moore // S Afr J Surg. – 2008,May. – Vol.46, №2. – P.52–55.

**186.** Ladeira, I. BCGitis in children [Text] / I. Ladeira, I. Carvalho, A. Correia, A. Carvalho, R. Duarte // Rev Port Pneumol. – 2014. – Vol.20, №3. – P.72–73.

**187.** Modified vaccinia Ankara expressing Ag85A, a novel tuberculosis vaccine, is safe in adolescents and children, and induces polyfunctional CD4 T cells [Text] / T.J. Scriba, M. Tameris, N. Mansoor et al. // Eur. J. Immunol. – 2010. – Vol.40. – P.279–290.

**188**. Mycobacterium tuberculosis transmission in a country with low tuberculosis incidence: role of immigration and HIV infection. Swiss HIV Cohort Study Group, Molecular Epidemiology of Tuberculosis Study Group (2012) [Text] / L.Fenner,

S. Gagneux, P. Helbling, M. Battegay et al.// J Clin Microbiol. – 2012. – Vol.50. – P. 388–395.

**189.** Mykolyshyn, L.I. Peculiaritis of extrapulmonary tuberculosis in children with unknown contact [Text] / L.I. Mykolyshyn, Z.I. Piskur // Туберкулез. легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – 2015. – № 1(20). – P. 104–107 [In Russian].

**190.** Needle aspiration as a diagnostic tool and therapeutic modality in suppurative lymphadenitis following Bacillus Calmette Guerin vaccination [Text] / S. Sataynarayana, A.D. Mathur, Y. Verma et al. // J Assoc Physicians India. – 2002, Jun. – Vol.50. – P. 788–791.

**191**. Ottenhoff, T.H.M.Vaccines against tuberculosis: where we are and where do we need to go. [Text] / T.H.M. Ottenhoff, S.H.E Kaufmann // PLoS Pathogens. – 2012. – Vol.8. – P.1002–1607.

**192.** Outbreak of Bacille Calmette-Gue´rin-related lymphadenitis in Saudi children at a university hospital after a change in the strain of vaccine [Text] / A.A. Alrabiaah, S.S. Alsubaie, E.I. Bukhari, A. Gad et al. // Ann Saudi Med. – 2012, Jan-Feb. – Vol.32, №1 – P.4–8.PubMed PMID: 22156633.

**193.** Perinatal Tuberculosis a Case Series [Text] / S. Meenu [et al.] // Jornal of Tropical Pediatrics . – 2007. – Vol.53, №2. – P.305–310.

**194.** Piscur, Z.I. Tuberculous meningitis combined with pulmonary tuberculosis in children [Text] / Z.I. Piscur // Туберкулез, легочные болезни, ВИЧ-инфекция. – 2015. – №4(23). – P.53–57.[In Russian]

**195**. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials [Text] / P. Mangtani, I. Abubakar, C. Ariti, R. Beynon et al. // Clin Infect Dis. – 2014. – Vol.58. – P.470–480. DOI:10.1093/cid/cit790.

**196**. Prospects for tuberculosis elimination [Text] / C. Dye, P. Glaziou, K.Floyd, M. Raviglione // Annu Rev Public Health. – 2013. – Vol.34. – P.271–286. DOI: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114431

**197.** Rowland, R. Tuberculosis vaccines in clinical trials. [Text] / R. Rowland, H. McShane // Expert. Rev. Vaccines. – 2011. – Vol.10, № 5. – P.645–658.

**198.** Russell, D.G.Tuberculosis: what we don't know can, and does, hurt us. [Text] / D.G. Russell, C.E. Barry, J.L. Flynn // Science. – 2010. – Vol.328. – P.852–856.

199. Supporting TB clinicians managing difficult cases: the ERS/WHO Consilium [Text] / F.Blasi, M. Dara, M.J. van der Werf, G.B. Migliori // Eur Respir J. – 2013. – Vol.41. – P.491–494. DOI: 10.1183/09031936.00196712.

**200.** Severe cutaneous bacillus Calmette-Gue ´rin infection in immunocompromised children: the relevance of skin biopsy [Text] / A. Gantzer, B.Neven, C. Picard et al. // J Cutan Pathol. – 2013. Vol.40(1). – P. 30–37.

**201.** Severe axillary lymphadenitis after BCG vaccination: alert for primary immunodeficiencies [Text] / A. Santos, A. Dias, A. Cordeiro, C. Cordinhã et al. // J Microbiol Immunol Infect. – 2010, Dec. – Vol.43, №6. – P.530–537. DOI: 110.1016/S1684-1182(10)60082-5.

**202.** Sitona, M. The latent tuberculosis infection among household of newly diagnosed patients with sputum – positive pulmonary tuberculosis [Text] / M. Sitona // Europ Respir J – 2003. – Vol.22, Supp.45. – P.937.

**203.** The M72 Study Group. Improved CD4(+) T cell responses to Mycobacterium tuberculosisin PPD-negative adults by M72/AS01 as compared to the M72/AS02 and Mtb72F/AS02 tuberculosis candidate vaccine formulations: A randomized trial [Text] / I. Leroux-Roels, S. Forgus, F. De Boever et al. // Vaccine. – 2012. – Vol.26 (in press).

**204**. Towards the development of EU/EEA standards for tuberculosis care (ESTC) / G.B. Migliori, G. Sotgiu, F. Blasi, A. Zumla et al. // Eur Respir J. – 2011. – Vol.38. – P.493–495. DOI: 10.1183/09031936.00094211.

**205**.Tuberculosis in adolescence – indentication and treatment of high risk groups/individuals [Text] / M.M. Radovic, L. Ristic, G. Slavica et al. // Eur. Respir. J. – 2005. –Vol.26, Supp. 40. – P. 4120.

**206**. Towards new tuberculosis vaccines [Text] / S. Svenson, G. Kallenius, A. Pawlowski, B. Hamasur // Hum. Vaccine. – 2010. – Vol.6, № 4. – P.309–317.

**207**. The epidemiology of tuberculosis in children in Australia, 2003-2012 [Text] / S.S. Teo et al. // Med.J. Aust. – 2015. – Vol.203, № 11. – P. 440.

**208**. «Vaccine and Biologicals» Annual Report [Text] – Geneva, 2000. – 215 p.

**209**. Vandepittel, W.P. Drug-resistant tuberculosis among urban they children a 10-year review treeratweeraphong [Text] / W.P.Vandepittel, R.V. Attanasataporn, // Southeast. Asian J. Trop. Med. Public. Health. – 2015. – Vol.46, №5. – P. 892–900.

**210.** WHO's new end TB strategy [Text] / M. Uplekar, D. Weil, K. Lönnroth et al. // Lancet. – 2015. – Vol.385. – P.1799–1801. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60570-0

**211.** Walker, V. Does neonatal BCG vaccination protect against tuberculous meningitis [Text] / V. Walker, G. Selby, I. Wacogne // Arch. Dis. Child. – 2006. – Vol.91, № 9. – P. 789–791.

**212.** World Health Organization. BCG (Tuberculosis). Available et: www.who.int/biologicals/areas/vaccines/bcg/Tuberculosis/en/

**213**. World Health Organization. Cough and cold remedies for the treatment of acute respiratory infections in young children [Text]//WHO/FCH/CAH/01.02. – WHO, 2001.

**214.** World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. [Text] // 20th Edn. Geneva, World Health Organization, 2015.

**215**. WHO Regional Office for Europe. Roadmap to Prevent and Combat Drug-resistant Tuberculosis. The Consolidated Action Plan to Prevent and Combat Multidrug- and Extensively Drug-resistant Tuberculosis in the Who European Region, 2011–2015 [Text] // Geneva, World Health Organization, 2012.

**216.** WHO Regional Office for Europe. WHO/ECDC joint support mission to Romania to assess reports of adverse events following immunization with a BCG vaccine in current use [Text] // Geneva, World Health Organization, 2012. Available et: www.who.int/biologicals/areas/vaccines/bcg/Tuberculosis/en/

**217.** WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2013 global summary. Date last accessed: July 3, 2013. Available et: URL: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules

**218.** Young, D. The development and impact of tuberculosis vaccines [Text] / D. Young, C. Dye // Cell. – 2006. – Vol.124, № 4. – P.683–68.

# СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

(рисунки и таблицы)

**1**. Рисунок 2.1. Структура исследуемых групп детей. . . . . 41

**2.** Таблица 3.1. Распределение новорожденных с различной оценкой по шкале Апгар в зависимости от возраста родильниц. . . . . .57

**3.** Рисунок 3.1. Распределение новорожденных с различной оценкой по шкале Апгар у первородящих женщин в зависимости от возраста. . . . . .58

**4.** Рисунок 3.2. Распределение новорожденных с различной оценкой по шкале Апгар у повторнородящих женщин в зависимости от возраста. . . . . .59

**5.** Таблица 3.2. Распределение новорожденных с различной оценкой по шкале Апгар в зависимости от особенностей течения родов.. . . . . 60

**6.** Таблица 3.3. Распределение новорожденных с различной оценкой по шкале Апгар в зависимости от перенесенных матерями заболеваний. . . . . 63

**7.** Таблица 3.4. Состояние новорожденных, оцененное по шкале Апгар в зависимости от массы тела при рождении. . . . . 64

**8.** Рисунок 4.1.1. Частота БЦЖ-индуцированных лимфаденитов при использовании БЦЖ-вакцин различных штаммов. . . . . 68

**9.** Рисунок 4.1.2. Сравнительная характеристика групп детей в зависимости от материнских факоров. . . . . 70

**10.** Таблица 4.1.1. Характеристика групп детей в зависимости от материнских факторов. . . . . .71

**11.** Рисунок 4.1.3. Сравнительная характеристика групп детей в зависимости от детских факторов. . . . . .72

**12.** Таблица 4.1.2. Характеристика групп детей в зависимости от детских факторов. . . . . 73

**13**. Рисунок 4.1.4. Структура пораженных лимфатических узлов . . . . . .73

**14.** Рисунок 4.1.5. Допплерография узла с выраженным инфильтративны воспалением. . . . . .74

**15**. Рисунок 4.1.6. Сонографическая картина лимфоузла с выраженной гнойной деструкцией. . . . . 75
**16.** Таблица 4.2.1. Характеристика гемограммы детей раннего возраста в зависимости от возраста и вида БЦЖ-вакцины. . . . . .77
**17**. Таблица 4.2.2. Общий реактивный потенциал организма у детей при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах в зависимости от возраста и штамма вакцины. .79
**18.** Рисунок 4.2.1. Показатели НЭК у детей с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами при использовании различных БЦЖ-вакцин. . . . . 80
**19.** Рисунок 4.2.2. Показатели КФП у детей с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами при использовании различных БЦЖ-вакцин. . . . . 80
**20.** Рисунок 4.2.3. Показатели ИЛП у детей с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами при использовании различных БЦЖ-вакцин. . . . . 81
**21.** Рисунок 4.2.4. Показатели АНО у детей с БЦЖ-индуцированными лимфаденитами при использовании различных БЦЖ-вакцин. . . . . 82
**22**. Таблица 4.2.3. Особенности индексов расширенной гемограммы у детей при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах в зависимости от возраста и штамма вакцины. . . . .. . . . . . .83
**23**.Таблица 4.2.4. Характеристика интегральных индексов эндогенной интоксикации у детей при БЦЖ - индуцированных лимфаденитах. . . . . 86
**24.**Таблица 4.3.1. Популяционный состав Т-лимфоцитов у детей раннего возраста при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах . . . . . 88
**25.** Таблица 4.3.2. Спектр показателей В-системы иммунитета у детей раннего возраста при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах. . . . . .90
**26**. Таблица 4.4.1. Корреляционная взаимосвязь между факторами общего реактивного потенциала, показателями клеточного и гуморального иммунитета при БЦЖ-индуцированных лимфаденитах у детей раннего возраста. . . . . .95
**27.** Таблица 4.5.1. Ранжирование факторов риска развития БЦЖ-лимфаденитов. 98
**28.**Таблица 4.5.2.Прогностическая шкала риска развития БЦЖ-лимфаденитов. . 99
**29.** Рисунок 4.5.1.– ROC-кривая КФП (Se 74%, Sp 72%). . . . . .101

**30.** Рисунок 4.5.2. – ROC-кривая НЭК у пациентов от 1 до 3 лет, вакцинированных БЦЖ-1 (Se 83%, Sp 86%). . . . . 102
**31**. Рисунок 4.5.3. ROC-кривая НЭК у пациентов от 1 до 3 лет, вакцинированных БЦЖ-м (Se 67%, Sp 63%). . . . . 102
**32.** Рисунок 4.5.4. ROC-кривая НЭК у пациентов до 1 года, вакцинированных БЦЖ (Se 63%, Sp 73%). . . . . .102
**33.** Рисунок 4.5.5. ROC-кривая НЭК у пациентов до 1 года, вакцинированных БЦЖм (Se 67%, Sp 73%). . . . . .103
**34.** Рисунок 4.5.6. ROC-кривая ЛИИ у детей до 1 года, вакцинированных БЦЖм (Se 37%, Sp 53 %) . . . . . .103
**35**. Рисунок 4.5.7. ROC-кривая ЛИИ у пациентов от 1 до 3 лет, вакцинированных SSI (Se 97%, Sp 96%). . . . . .104
**36.** Рисунок 6.1. Нормальная сонограмма группы увеличенных подмышечных лимфоузлов. . . . . 113
**37.** Рисунок 6.2. Сонограмма лимфатического узла с петрификацией. . . . . .113