

На правах рукописи

СЕВОСТЬЯНОВА ТАТЬЯНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ
ВАКЦИН БЦЖ/БЦЖ-М У ДЕТЕЙ**

14.01.16. – Фтизиатрия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2017

Работа выполнена ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор **Аксенова Валентина Александровна**

Официальные оппоненты:

Чугаев Юрий Петрович – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России кафедра фтизиатрии и пульмонологии, профессор кафедры

Шовкун Людмила Анатольевна – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, кафедра туберкулеза, заведующая кафедрой

Симонова Ольга Игоревна – доктор медицинских наук ФГАУ «Национальный научно-практический центр здоровья детей» Минздрава России, НИИ педиатрии отделение пульмонологии и аллергологии, заведующая отделением

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Минздрава России.

Защита состоится «___»_____2017 г. в ___ часов на заседании Диссертационного совета Д 208.040.06 в ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГБОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России по адресу: 119034, г. Москва, ул. Зубовский бульвар, д.37/1 и на сайте организации: <http://www.mma.ru/>.

Автореферат разослан «___»_____2017 г.

Ученый секретарь

Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кондрашин Сергей Алексеевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы

Туберкулез в настоящее время остается самым распространенным инфекционным заболеванием в мире. Несмотря на достигнутые успехи в отношении диагностики и лечения туберкулеза, во многих регионах мира сохраняется напряженная эпидемиологическая ситуация, в связи с чем отечественные и международные эксперты уделяют большое внимание вопросам профилактики туберкулеза [WHO Report, 2010; Global tuberculosis report 2014, WHO Available at:http://www.who.int/tb/publications/global_report/en].

Международные организации здравоохранения определили в качестве главных компонентов борьбы с туберкулезом выявление больных и иммунизацию против туберкулеза [Аксенова В.А., Леви Д.Т., 2010; 2013; 2014; Milstien J., Gibson J., 1989; Sudre P., 1991; Global tuberculosis report 2014 WHO Available at:http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/; WHO BCG Vaccines, Geneva, 2014, <http://www.who.int/biologicals/areas/vaccines/en/>].

Получение французскими учеными А.Calmette и С.Guerin вакцинного штамма, который был назван их именем (BCG - Bacilles Calmette Guerin), стало поворотным пунктом в развитии специфической профилактики туберкулеза [Литвинов В.И., Поблинкова Е.Ю., 1993; Митинская Л.А. и соавт., 2003; Casanova J., Jouanguy E., 1995; Casanova J., 2001].

Оптимальным способом вакцинации, обеспечивающим высокий уровень гиперчувствительности замедленного типа при минимальном числе поствакцинальных осложнений, считается внутрикожная инъекция вакцины БЦЖ, которая требует соблюдения правил отбора, техники введения и дозировки препарата [Митинская Л.А., 1980; Леви Д.Т. и соавт., 2003; Аксёнова В.А., 2008; Sirivanin S. и соавт., 1991; Aribas O., Kanat F. и соавт., 2002; Vogler T. и соавт., 2006].

Вакцинация против туберкулеза включена в расширенную программу

иммунизации; она предусмотрена календарями прививок более 200 стран, (157 стран осуществляют ее в первые дни после рождения ребенка). Ревакцинацию БЦЖ проводят только в 16 странах [Таточенко В.К., Озерецковский Н.А., 2014; (WHO/V&B/99.23) 1999; Dye С. и соавт., 2006; Raviglione M., 2006].

Вместе с тем, в ряде развитых стран с низкой заболеваемостью туберкулезом (США, Канада, Бельгия, Дания, Италия, Испания, ФРГ) проводят вакцинацию БЦЖ только в группах риска, поскольку риск развития поствакцинальных осложнений в данных странах превышает риск заболевания туберкулезом [Fine P., и соавт., 2002; Bierrenbach A. и соавт., 2003; Rodrigues L., и соавт., 2005; Но М. и соавт., 2010].

По мере снижения заболеваемости туберкулезом все большую остроту приобретает безопасность вакцинации, а именно: осложнений иммунизации.

Массовое использование современных вакцин в программах иммунопрофилактики инфекций требует организации мониторинга осложнений. Мониторинг осложнений предусматривает расследование неблагоприятных событий в поствакцинальном периоде с целью определения возможной их связи с качеством вакцины, нарушением правил ее транспортировки, хранения и использования. Ряд отечественных и зарубежных авторов отмечают рост зарегистрированного числа осложнений вакцинации БЦЖ по мере улучшения системы национального учета [Kroger L. и соавт., 1994; Vitkova E. и соавт., 1995; Мушкин А.Ю. и соавт., 2006].

В России сведения о поствакцинальных осложнениях поступают в Федеральный центр мониторинга осложнений вакцинации БЦЖ, где проводится их анализ (приказ Минздрава России от 22 ноября 1995 г., №324 и указание Минздрава России от 6 июня 1994 г. №13-01/13-20).

Мероприятия по повышению безопасности вакцин требуют проведения клинико-эпидемиологического анализа осложнений, который помогает установить причины и закономерности развития патологического процесса. Проведение такого анализа предусматривает изучение дополнительных данных о

пострадавших, длительное наблюдение за ними, а также дополнительное обследование некоторых детей, перенесших осложнение, в том числе на предмет выявления дефектов в иммунной системе. Важна также клинико-социальная оценка отдаленных последствий осложнений и изучение факторов риска их возникновения.

В связи с этим представляется актуальным детальный анализ осложнений противотуберкулезной вакцинации с эпидемиологических и клинических позиций, выявление факторов риска и уточнение противопоказаний к проведению вакцинопрофилактики, разработка принципов диагностики и оказания медицинской помощи детям с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М. Все это обуславливает цель работы.

Цель исследования: повысить эффективность оказания медицинской помощи детям с осложнениями иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М

Задачи исследования

1. Изучить структуру, частоту возникновения и распространенность осложнений вакцинации БЦЖ/ БЦЖ-М в России.
2. Выявить факторы риска возникновения осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.
3. Изучить особенности клинических проявлений и течения различных видов осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.
4. Определить клинико-иммунологические характеристики развития осложнений иммунизации БЦЖ/БЦЖ-М на основании исследования показателей гуморального и клеточного иммунитета и разработать диагностические иммунологические критерии данной патологии.
5. Разработать дифференциально-диагностические критерии поствакцинальных осложнений и сходных с ними заболеваний, таких как неспецифический лимфаденит, туберкулез периферических лимфатических узлов, остеомиелит.

6. Разработать алгоритм оказания медицинской помощи детям с осложнениями после иммунизации БЦЖ/БЦЖ-М.

Научная новизна

Впервые комплексно изучена проблема осложнений после иммунизации вакциной БЦЖ/БЦЖ-М у детей.

Определены основные характеристики детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, оценена распространенность, частота, структура осложнений после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в различных регионах Российской Федерации.

Установлены особенности клинического течения осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М у детей и факторы, влияющие на него (возраст, сопутствующая патология, сроки выявления осложнений, состояние иммунитета ребенка, нарушение техники введения вакцины).

Предложена тактика вакцинопрофилактики туберкулеза у иммунокомпрометированных детей и детей с отягощенным перинатальным анамнезом.

Разработан комплекс методик для своевременного выявления, дифференциальной диагностики и выработки оптимальной тактики лечения осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.

Практическая значимость результатов работы

На основании полученных результатов исследования разработан комплекс мероприятий, направленных на повышение безопасности вакцинопрофилактики.

Внесены изменения в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации в части противотуберкулезной вакцинации детей «Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям» (Национальный календарь прививок 125-н, от 24 марта 2014 г).

Изданы Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей, которые были утверждены 03.10.14 г. на Всероссийской

научно-практической конференции Российским обществом фтизиатров и Национальным научным обществом инфекционистов с международным участием «Туберкулез и ВИЧ-инфекция – угроза двойной эпидемии. Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения». В них отражены вопросы по лечению, диагностике, дифференциальной диагностике осложнений с использованием новых методов иммунодиагностики (проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – Диаскинтест[®], исследование гуморального и клеточного иммунитета), молекулярно-генетических методов (полимеразная цепная реакция – ПЦР в реальном времени).

Разработан алгоритм оказания противотуберкулезной помощи детям с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.

Результаты исследования представляют практический интерес для врачей фтизиатров, педиатров, иммунологов, неонатологов, хирургов, инфекционистов и организаторов здравоохранения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Первичная иммунизация БЦЖ/БЦЖ-М предупреждает развитие прогрессирующих и осложненных форм туберкулеза, способствует снижению показателя заболеваемости туберкулезом детей. Туберкулез у детей раннего возраста, вакцинированных БЦЖ/БЦЖ-М, имеет благоприятное течение с преобладанием малых, неосложненных форм.

2. При общей частоте осложнений первичной иммунизации БЦЖ/БЦЖ-М 11,2 на 100 тыс. вакцинированных в целом по России и 17,5 в г. Москве частота тяжелых осложнений в виде БЦЖ-оститов составляет 3,5 на 100 тыс. вакцинированных по России и 4,0 в г. Москве, что меньше показателя заболеваемости туберкулезом детей в 4 раза по России и в 2 раза по г. Москве. Частота БЦЖ-лимфаденитов составляет на 100 тыс. вакцинированных 15,5 по России и 5,0 по г. Москве, холодных абсцессов – 8,6 и 10,0 соответственно.

3. Клинические проявления и характер течения осложнений после иммунизации БЦЖ/БЦЖ-М у детей зависят от их форм, возраста ребенка, сроков возникновения и диагностирования осложнений, места проведения вакцинации.

4. К факторам риска развития осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М относятся: наличие сопутствующей патологии у ребенка, проведение иммунизации в амбулаторных условиях и дефекты иммунитета. Неонатологам и педиатрам следует проводить отбор детей на вакцинацию, учитывая сопутствующую патологию новорожденного. Повышение охвата вакцинацией до 95% (в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок) можно обеспечить только при мониторинге факторов риска.

5. В основе значительной части (91,6%) осложнений (БЦЖ-лимфаденитов, БЦЖ-оститов) лежат преходящие нарушения иммунного ответа за счет внешних факторов, а не обусловленные генетически первичным иммунодефицитом.

6. При диагностике и дифференциальной диагностике осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в комплексе с микробиологическими, патоморфологическими исследованиями необходимо применение молекулярно-генетических методов (ПЦР в реальном времени) и проб с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, которые обеспечивают диагностическую эффективность на уровне 95,5% и 99,0% соответственно.

7. Осложнения после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М следует рассматривать как локальный специфический процесс, врачам общей лечебной сети и фтизиатрам необходимо действовать по единому алгоритму, с соблюдением этапности диагностики, лечения и наблюдением за пациентами.

Апробация результатов исследования

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на 22 научно-практических мероприятиях различного уровня, в том числе на VIII Российском съезде фтизиатров «Туберкулез в России: год 2007» (Москва, 2007); научно-практической конференции с международным участием «Туберкулез у детей и подростков» (Москва, 2009); III ежегодном Всероссийском конгрессе по

инфекционным болезням ЦНИИЭ (Москва, 2011); Всероссийской научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом» (Санкт-Петербург, 2011); IV ежегодном Всероссийском конгрессе по инфекционным болезням ЦНИИЭ (Москва, 2012); I конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации» (Санкт-Петербург, 2012); II конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2013); межрегиональной научно-практической конференции «Совершенствование организации противотуберкулезных мероприятий в условиях Крайнего Севера и Дальнего Востока» (Якутск, 2013); I Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Москва, 2013); II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Москва, 2014); на научно-практической конференции «Современные направления противодействия и стратегии лечения ВИЧ-инфекции» (Ялта, 2014); III, IV конгрессах Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2014, 2015); III ежегодной конференции московских фтизиатров «Профилактика заболеваний как основа для снижения смертности от туберкулеза в мегаполисе» (Москва, 2015); III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы профилактики, диагностики и лечения туберкулеза у детей и подростков» (Москва, 2015); на научно-практической конференции с международным участием «Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезной инфекции у детей, подростков и взрослого населения» (Владикавказ, 2016); межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы противотуберкулезной помощи детям и подросткам» (Казань, 2016); IV ежегодной конференции московских фтизиатров «Государство, медицина и общество в борьбе с туберкулезом в столице» (Москва, 2016);

Научно-практической конференции «Инновационные технологии в диагностике и лечении туберкулезной инфекции» (Ростов-на-Дону, 2016); III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально значимые и особо опасные инфекционные заболевания» (Сочи, 2016);

V конгрессе Национальной ассоциации фтизиатров (Санкт-Петербург, 2016);

XV конгрессе детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (Москва, 2016).

Апробация диссертации состоялась 16 ноября 2016 г. на заседании Научного совета НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова.

Личный вклад автора

Автором самостоятельно разработан план, определены цель и задачи исследования. Основные этапы диссертационной работы (библиографический поиск, анализ статистических данных за 2004–2014 гг., сбор, обработка, анализ и обобщение клинического материала) выполнены лично соискателем. Автором разработан дизайн исследования, проведен поиск и анализ литературы, осуществлено ведение, обследование и лечение 358 детей с различными проявлениями осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М. Участвовала в проведении иммунологических исследований, в диагностике, лечении и диспансерном наблюдении за пациентами с осложнениями иммунизации. Провела сбор и анализ Федеральной отчетно-статистической формы «Акт расследования осложнения», «Карта регистрации больного после иммунизации туберкулезной вакциной» за 2000–2013 гг. – 3359 карт по субъектам Российской Федерации. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

По инициативе автора организована госпитализация больных детей с осложнениями вакцинации в детское отделение ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», им консультированы дети с осложнениями иммунизации, направленные на госпитализацию, с определением тактики ведения и лечения. Соискателем лично сделаны выводы и разработаны практические рекомендации.

Внедрение результатов исследования

Основные положения диссертации внедрены в учреждения здравоохранения РФ, практику работы ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», детского отделения НИИ фтизиопульмонологии «Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М.Сеченова», а также в учебный процесс кафедры фтизиопульмонологии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет имени Н.И. Пирогова».

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 69 научных работ, из них 19 статей в изданиях, включенных ВАК при Минобрнауки России в Перечень рецензируемых научных изданий, 3 монографии в соавторстве, 1 клинические рекомендации.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, характеристику материалов и методов, собственных результатов (6 глав), их обсуждения, выводы, практические рекомендации и списка литературы. Работа изложена на 316 страницах, содержит 52 таблицы, иллюстрирована 77 рисунками, 2 схемами и 8 клиническими примерами. Список литературы включает 135 отечественных и 180 зарубежных источников.

Соответствие работы паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют шифрам и формулам специальности: 14.01.16 – фтизиатрия. Результаты проведенного исследования соответствуют пунктам 2, 4 области исследования паспорта специальности «Фтизиатрия».

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект, материалы и методы исследования

В ходе исследования использованы сведения из форм федерального статистического наблюдения из 83 субъектов Российской Федерации:

– форма № 33 ФСН – «Сведения о больных туберкулёзом» (далее – ф. № 33) за 2000–2015 гг. как в целом по Российской Федерации (в период 2000–2015 гг. – 16 документов), так и по субъектам Российской Федерации в период 2000–2015 гг. (до 2001 г. – без Республики Чечня; до 2014 г. – без Республики Крым и г. Севастополя) – 1331 документ;

– форма № 5 ФСН – «Сведения о профилактических прививках» в период 2005–2015 гг. (до 2014 г. – без Республики Крым и г. Севастополя) – 917 документов;

– форма № 8 ФСН – «Сведения о заболеваниях активным туберкулёзом» (далее – ф. № 8) в период 2005–2015 гг. (до 2014 г. – без Республики Крым и г. Севастополя) – 917 документов.

В ходе исследования изучены сведения из Федерального регистра осложнений после иммунизации вакциной БЦЖ (далее – Регистр осложнений), созданного на базе Республиканского центра по осложнениям противотуберкулезной вакцинации Минздрава России при (НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова). Регистр осложнений заполнялся на основе медицинской документации «Карта обследования вакцинированных и ревакцинированных БЦЖ и БЦЖ-М детей и подростков при осложненной реакции на месте прививки», утвержденной нормативными документами (приказ Минздрава России №324 от 22 ноября 1995 г., указание Минздрава России от 6 июня 1994 г. №13-01/13-20, приказ №109). Сведения из Регистра осложнений были зафиксированы по состоянию на 2015 г., (3359 записей).

Источником информации о числе зарегистрированных случаев осложнений после иммунизации вакциной БЦЖ была ф. № 33 по субъектам Российской Федерации за 2000–2013 гг.

Объектом наблюдения являлись 358 детей с различными проявлениями осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, находившихся на обследовании и лечении в педиатрическом, консультативно-диагностическом отделениях ГБУЗ «Московский научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы» (2004–2014 гг.).

Статистический анализ полученных результатов

Статистическая обработка материала проведена с помощью методов вариационной статистики на основе анализа абсолютных и относительных величин. Применяли стандартные методы: рассчитывали интенсивные и экстенсивные показатели (с 90% и 95% интервалами неопределённости), средние величины, стандартное отклонение. Если распределение количественных показателей отличалось от нормального, либо число измерений было небольшим, применяли квартильный анализ: вычисляли медиану, 25% и 75% квартили, межквартильные интервалы; статистическую значимость различий (p), (значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым уровнем достоверности различий); отношение шансов (ОШ); относительный риск; диагностическую эффективность, чувствительность, специфичность применения лабораторных методов исследования). Для определения статистической значимости различий между несвязанными выборками использовали U-критерий Манна–Уитни.

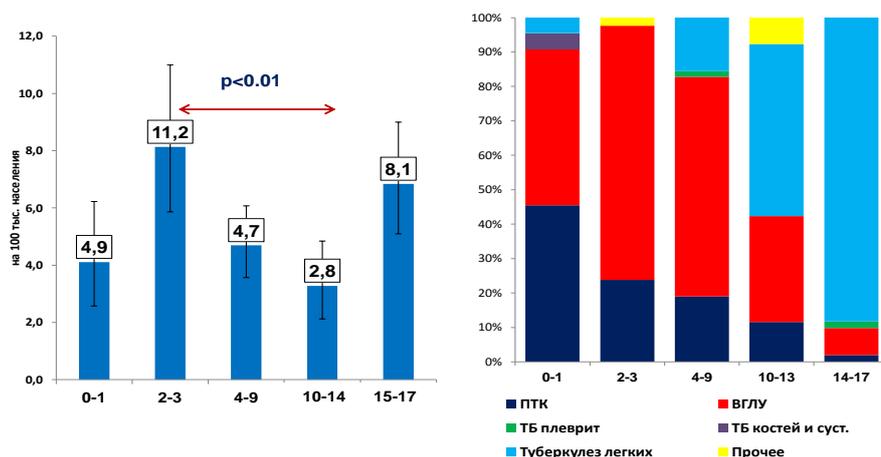
Статистические расчёты и построение графиков проводили с использованием EpiInfo, лицензионной программы Statistica версии 10, стандартных функций электронных таблиц MS Excel, входящего в пакет MS Office XP.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Туберкулез у детей раннего возраста, вакцинированных БЦЖ/БЦЖ-М, имеет благоприятное течение с преобладанием малых, неосложненных форм.

Нами был проведен анализ эффективности и безопасности вакцинопрофилактики туберкулеза на примере города Москвы. Подтверждением эффективности вакцинации детей служит анализ показателя заболеваемости в различных возрастных группах.

Несмотря на снижение в г. Москве общего показателя заболеваемости туберкулезом, его значение в 2013–2015 гг. у детей в возрасте 2–3 лет относительно высокое – 11,2 на 100 тыс. населения. В этом возрасте регистрируют первичные формы заболевания (93% случаев с первичным туберкулезным комплексом). К 10–14 годам показатель резко снижается до 2,8 на 100 тыс. населения ($p < 0,01$), а в подростковом возрасте вновь увеличивается до 8,1 на 100 тыс. населения, причем преобладают уже вторичные формы – 81% (рис.1 а, б).



а)

б)

Рис. 1. Возрастная структура показателя заболеваемости (а) и клинических форм туберкулеза (ТБ) детей (б) в г. Москве, 2015 г., (на 100 тыс. соответствующего населения).

Охват иммунизацией против туберкулеза в родильных домах г. Москвы в 2014 г. составил 83,1% новорожденных. Причиной медицинских отводов явилась сопутствующая патология в постнатальном периоде: внутриутробная инфекция у 2990 (24,6%) детей, поражение центральной нервной системы у 2243 (18,4%), недоношенность у 1504 (12,4%), врожденные пороки у 490 (4,0%), сифилис у 3 (0,1%), синдром дыхательных расстройств у 1409 (11,6%), гемолитическая болезнь новорожденных у 679 (5,6%), травмы у 30 (0,2%), хирургическая патология у 126 (1,0%), внутриутробная гипотрофия у 621 (5,1%) и прочие заболевания у 1459 (17%) детей.

Доля новорожденных, не вакцинированных по другим причинам (отказы родителей, ранняя выписка), составила в 2014 г. 7,4%. Последние четыре года – с 2011 по 2014 г., доля немедицинских причин превышала 6%. Причем все эти годы увеличивалось число и доля отказов родителей от иммунизации против туберкулеза.

Число таких отказов достигло в 2014 г. 9847 или 7,4% от всех детей, выписанных из родильных домов г. Москвы (рис.2). Охват вакцинацией БЦЖ-М в поликлиниках детей, не вакцинированных в родильных домах, составил 56,2% от нуждающихся в её проведении.



Рис. 2. Структура немедицинских отводов и охват иммунизацией в поликлиниках г. Москвы.

В число детей, не получивших вакцинацию БЦЖ-М, входят и дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей. Всего в г. Москве за весь период регистрации (1998–2014 гг.) родился живым 8091 ребенок от женщин с ВИЧ-инфекцией. Доля детей из перинатального контакта по ВИЧ-инфекции в структуре медицинских отводов в г. Москве за период 2006–2014 гг. имеет тенденцию к снижению с 6,6 до 4,8%, в то время как абсолютное число детей, рожденных от женщин с ВИЧ-инфекцией, растет.

Частота осложнений при проведении иммунизации составила 17,5 на 100 тыс. вакцинированных детей. Тяжелые осложнения – БЦЖ-оститы (VA группа диспансерного учета – ГДУ) регистрировались с частотой 0,004% или 4,0 на 100 тыс. вакцинированных, а БЦЖ-лимфадениты и местные осложнения (VB ГДУ) – с частотой 0,005 и 0,01% (5,0 и 10,0 на 100 тыс. иммунизированных соответственно).

В ходе исследования установлено, что на протяжении 15-летнего периода наблюдения в Российской Федерации имеет место тенденция к снижению абсолютного числа случаев осложнений после вакцинации БЦЖ, в первую очередь за счёт уменьшения числа случаев с локальными и ограниченными поражениями. Ожидаемый показатель развития осложнений в 2005–2009 гг. изменялся несущественно от 31,5 до 35,3 на 100 тыс. вакцинированных, а начиная с 2010 г. начал снижаться, достигнув в 2013 г. 11,2 на 100 тыс. вакцинированных (рис.3).

Большинство осложнений развивается в первые 3 года после вакцинации (61,7% – в первый год, 28,1% – во второй и 5,8% – в третий год) в 98,1% случаев – у детей в возрасте до 5 лет.

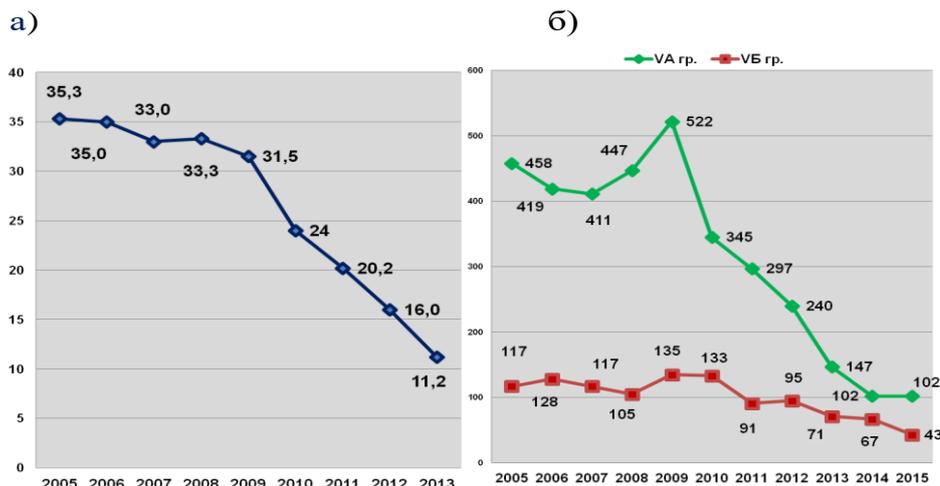


Рис.3. Динамика частоты осложнений (на 100 тыс. вакцинированных) в целом по Российской Федерации за период с 2005–2013 гг. (а) и число детей, взятых в VA и VB ГДУ в 2005–2015 гг. (б).

Установлено, что изучение частоты возникновения осложнений после вакцинации БЦЖ возможно только путём расчёта ожидаемой регистрируемой частоты осложнений после вакцинации БЦЖ, учитывающей вероятность развития осложнений после вакцинации БЦЖ в течение ряда лет после вакцинации (рис.4).

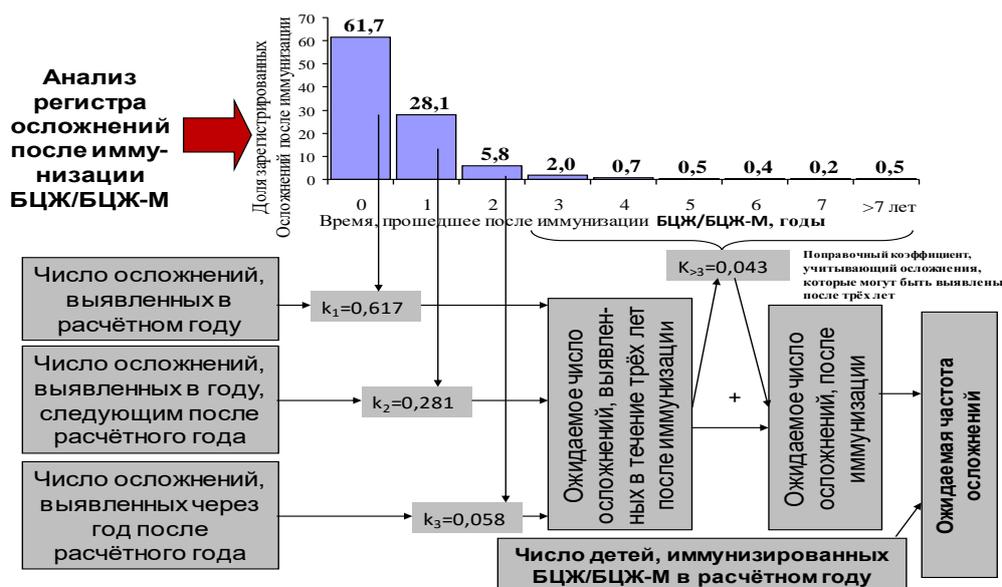


Рис. 4. Анализ Регистра осложнений после иммунизации БЦЖ/БЦЖ-М.

Географической и климатической зависимости ожидаемой частоты осложнений не выявлено, однако в ходе картографического исследования выделен кластер, включающий в себя рядом расположенные регионы с высокой частотой осложнений.

Кластер включал в себя ряд субъектов Северо-Западного (Коми, Архангельская, Вологодская области, Ненецкий автономный округ), Приволжского (Марий Эл, Мордовия, Удмуртия, Чувашия, Пермский край, Кировская область) и Центрального (Ярославская область) федеральных округов (рис. 5).

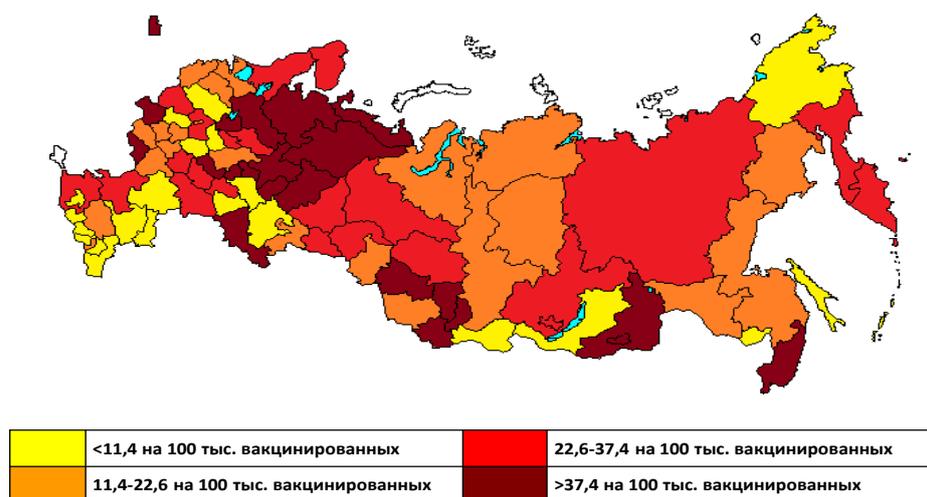


Рис. 5. Частота осложнений по субъектам Российской Федерации за 2005–2013 гг. (результаты квартильного анализа).

Для сопоставления взаимозависимости частоты осложнений иммунизации и показателя заболеваемости детей мы выбрали определенные возрастные группы детей. Для этого изучили возраст детей с осложнениями на момент их выявления, он оказался равен в среднем до 5 лет (возрастная группа 0–4 года), 98,1% случаев осложнений. Прирост случаев осложнений, выявленных после 4 лет жизни, незначительный. Возрастная группировка ф. №8 «Сведения о заболеваниях активным туберкулёзом» позволяет корректно рассчитывать показатель

заболеваемости детей в возрастных группах 0–4 года, 5–6 и 7–14 лет. Мы провели сравнение частоты осложнений и показателя заболеваемости туберкулёзом по субъектам Российской Федерации (2005–2013 гг.).

Зависимости между частотой осложнений после вакцинации БЦЖ и показателем заболеваемости всеми формами туберкулёза, а также изолированной заболеваемостью туберкулёзными лимфаденитами и оститами у детей 0–4 лет нами не выявлено ($s=0,01$), (рис.6).

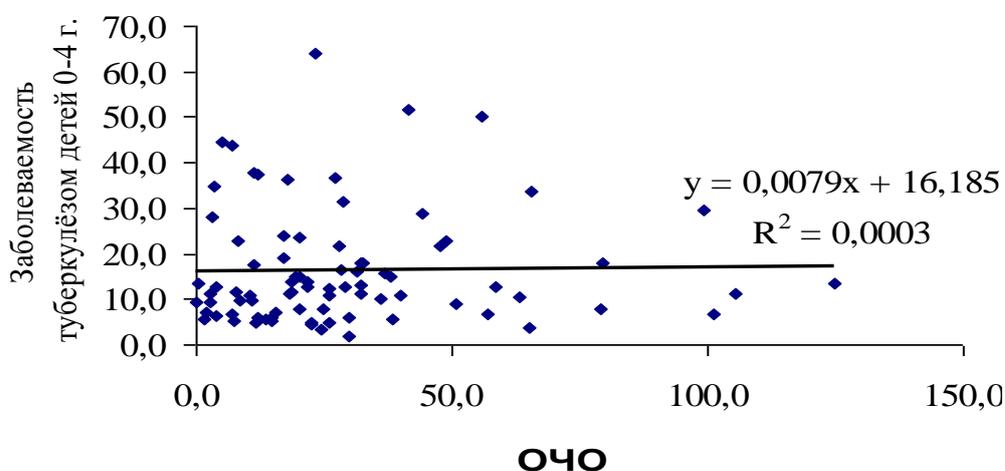


Рис. 6. Зависимость между ожидаемой частотой осложнений (ОЧО) и показателем заболеваемости туберкулёзом детей 0–4 г., (2005–2013 гг.).

Мы провели анализ зависимости между ожидаемой частотой осложнений и показателем заболеваемости детей 0–4 лет туберкулёзом костей и суставов, периферических лимфатических узлов, по усреднённой величине показателей за 2005–2013 гг. Эта зависимость также отсутствовала.

Таким образом, эпидемиологически значимой общности причин, приводящих к возникновению и регистрации случаев туберкулёза и осложнений иммунизации, не выявлено.

Нами впервые предложен способ расчёта ожидаемой частоты регистрации различных осложнений после вакцинации БЦЖ, учитывающий сроки регистрации различных групп осложнений и их структуру в зависимости от срока выявления.

На основании проведенных расчетов установлено, что по усредненным за 8 лет данным в целом по Российской Федерации ожидаемая частота местных осложнений (инфильтрат, язва, холодный абсцесс) составила $8,6 \pm 2,1$ на 100 тыс. вакцинированных, БЦЖ-лимфаденитов – $15,5 \pm 4,0$ на 100 тыс. вакцинированных, БЦЖ-оститов – $3,5 \pm 1,2$ на 100 тыс. вакцинированных.

Одной из задач нашего исследования было изучение особенностей клинических проявлений и течения различных видов осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М. Мы проанализировали структуру осложнений с учетом их формы, вида вакцины БЦЖ/БЦЖ-М, места проведения иммунизации (родильный дом, поликлиника), возраста детей на момент иммунизации, сроков от момента иммунизации до развития осложнений. Выявляли причины возникновения осложнений (нарушение техники введения, наличие отягощающих факторов, в том числе сопутствующей патологии в постнатальном периоде).

Клинические проявления осложнений после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М

Клинический анализ проведен 358 детей с осложнениями, находившихся на обследовании и лечении. Все осложнения были разделены на следующие формы: местные осложнения (инфильтрат, холодный абсцесс, язва), БЦЖ-лимфадениты, включая генерализованную БЦЖ-инфекцию и БЦЖ-оститы.

В структуре преобладали местные осложнения – у 162 (45,3%) из 358 детей. Детей с осложнениями в виде БЦЖ-лимфаденитов было 119 (33,2%), из них 8 (2,5%) с проявлениями первичного иммунодефицита в виде генерализованной БЦЖ-инфекции, осложнения в виде БЦЖ-оститов наблюдали у 77 (21,5%) пациентов. Местные осложнения в виде инфильтратов зарегистрированы у 18 (11,1%) из 162 пациентов, в том числе у 10 (55,5%) мальчиков и 8 (44,5%) девочек. В большинстве случаев – 12 (66,7%) из 18 они развились у детей до 1 года жизни, в родильном доме были привиты 4 (22,2%) ребенка, амбулаторно – 14 (77,8%) детей. Всем детям введена вакцина БЦЖ-М. Отягощающие факторы на момент иммунизации имели 13 (72,2%) детей. Средний срок появления

инфильтрата составил 1,6 мес после иммунизации (межквартильный размах 25%–75%: от 1,5 до 2,0 мес).

Холодные абсцессы были у 137 детей, что составило 84,6% от общего числа детей с местными осложнениями. Среди них мальчиков было 49 (35,8%), девочек – 88 (64,2%). В большинстве случаев – у 110 (80,3%) из 137 детей они развились в возрасте от 1 года до 2 лет. В родильном доме привито 45 (32,8%) человек, в поликлинике – 92 (67,2%) ребенка. Так же, как и при инфильтратах, все дети получили вакцину БЦЖ-М. На момент вакцинации отягощающие факторы в виде сопутствующей патологии имели 123 (89,7%) пациента. Средний срок появления холодного абсцесса составил 2,6 мес после иммунизации (межквартильный размах 25%–75%: от 1,0 до 5,5 мес). Преобладание частоты холодных абсцессов над инфильтратами указывает на запоздалую диагностику, поскольку холодные абсцессы развивались позже (медианный период развития 1,6 и 2,6 мес, соответственно; при этом вероятность статистической ошибки составляет 0,5).

Клинически холодный абсцесс у 10 (7,3%) детей проявлялся температурной реакцией до 37–38°С. В 94,8% случаев отмечено изменение кожи в месте осложнения, цвет холодного абсцесса имел ярко-красный оттенок. Острое начало заболевания имело место у 28 (20,4%) детей. Размер холодного абсцесса от 10 до 20 мм в диаметре был у 75 (54,7%) детей, от 20 до 30 мм в диаметре – у 60 (43,8%), от 30 мм и более – у 2 (1,5%). Признаки флюктуации были у 59 (43,1%) детей, уплотнения – у 78 (56,9%). Практически у всех детей – 110 (80,3%), так же как и при инфильтратах, данный вид осложнения сопровождался реакцией со стороны лимфатических с увеличением узлов до 0,5–10,0 мм в диаметре. Лимфатические узлы безболезненные при пальпации, не спаянные с окружающей клетчаткой. Наиболее тяжелым течением холодного абсцесса было при наличии свища. Среди детей с холодными абсцессами у 12 (8,7%) развилась свищевая форма осложнений. Это были дети с сопутствующей патологией в виде

атопического дерматита, неадекватно реагирующие на местное лечение: появление аллергии на аппликации раствора димексида с рифампицином.

Осложнения в виде язв зарегистрированы у 7 детей: 5 (71,4%) мальчиков и 2 (28,6%) девочек, что составило 4,3% от общего числа детей с местными осложнениями; все они возникли после вакцинации. У 6 (85,7%) из 7 детей язвы развились после 1 года жизни, в отличие от инфильтратов. Все дети иммунизированы амбулаторно вакциной БЦЖ-М. Отягощающие факторы на момент вакцинации имели 6 (85,7%) детей.

Клинически болезненность отмечалась в единичном случае. У всех пациентов наблюдалось изменение кожи в месте осложнения, цвет язвы розовый, края подрывты, дно заполнено гнойным содержимым. Острого начала заболевания не отмечено. Размер язвы в 5 (71,4%) случаях был от 10 до 20 мм в диаметре, в 2 (28,6%) случаях он превышал 20 мм в диаметре. Развитие регионарного лимфаденита малохарактерно. Медиана срока возникновения язв после иммунизации составила 3,1 мес (межквартильный размах 25%–75%: от 2,5 до 4,5 мес).

При анализе сроков выявления местных осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М мы установили, что инфильтрат развивается в среднем через 1,6 мес после вакцинации, холодный абсцесс – через 2,6 мес, язва – через 3,1 мес. Отягощающие факторы на момент вакцинации в виде сопутствующей патологии имели от 72,2 до 89,7% детей. Нужно отметить, что 92 (67,2%) ребенка привиты были вакциной БЦЖ-М в поликлинике. Возраст детей с осложнениями в виде инфильтрата (у 66,7%) составил до 1 года, в виде холодного абсцесса (у 80,3%) – от 1 года до 2 лет, язва развилась у 85,7% пациентов старше 12 мес.

Детей с осложнениями в виде БЦЖ-лимфаденита было 119 (33,2%), в том числе несвищевые лимфадениты были у 102 (85,7%) от числа всех зарегистрированных лимфаденитов, у 17 (14,3%) – свищевые.

В родильном доме были привиты 98 (82,4%) детей, в поликлинике – 21 (17,7%) ребёнок. По сравнению со случаями местных осложнений в поликлинике

были привиты 113 (69,8%) из 162 детей ($p < 0,05$).

Соотношение мальчиков и девочек было одинаковым: 61 (51,3%) мальчик и 59 (49,6%) девочек ($p > 0,01$). Вакциной БЦЖ был привит 58 (48,7%), вакциной БЦЖ-М – 61 (51,3%) ребенок.

Размеры лимфатических узлов у 57,1% детей были 10–20 мм в диаметре, в 68,9% случаев это были единичные лимфатические узлы. Медиана срока возникновения лимфаденита соответствовала 5–6 месяцев после вакцинации БЦЖ. Мы доказали, что выраженность лимфаденита по размеру лимфатического узла и фазе процесса (инфильтрация, уплотнение, кальцинация, свищ) не влияет на срок выявления осложнений.

В нашем исследовании дети с генерализованной БЦЖ-инфекцией вошли в группу детей с лимфаденитами, так как у всех 8 детей основной источник патологического процесса локализовался в лимфатической системе (множественные конгломераты лимфатических узлов). Только у одного ребенка было сочетание патологического процесса с генерализацией лимфатических узлов и поражением дистального метадиафиза левой лучевой кости. Для генерализованной БЦЖ-инфекции было характерно острое начало заболевания с выраженной интоксикацией, температурной реакцией и быстрым существенным (более 20 мм) увеличением нескольких поражённых лимфатических узлов. В половине случаев быстро формировался свищ. У одной трети детей отмечался болевой синдром, который не характерен для местных осложнений. Сопутствующая патология в периоде формирования иммунитета была у всех пациентов с генерализованной БЦЖ-инфекцией. Медиана срока выявления генерализованной БЦЖ-инфекции соответствовала 10 мес после иммунизации.

Детей с осложненным течением вакцинного процесса в виде БЦЖ-остита было 77 (21,5%). Все они иммунизированы в родильном доме, это позволяет считать, что формирование субстрата для возникновения БЦЖ-остита происходит при ранней иммунизации. Дополнительно нами проведен анализ сведений Регистра осложнений, по данным которого из числа детей с осложнениями в виде

БЦЖ-остита в амбулаторных условиях были иммунизированы 13, а в родильном доме или отделении – 414 детей. Доля детей с БЦЖ-оститами, иммунизированных амбулаторно, составила 3,2%, что также существенно ниже доли детей, иммунизированных БЦЖ/БЦЖ-М в амбулаторных условиях, в целом по Российской Федерации – 21,9% ($p < 0,01$).

Среди детей с БЦЖ-оститами мальчиков было 42 (51,3%), девочек – 35 (49,6%), ($p > 0,01$). Вакциной БЦЖ привиты 25 (32,5%) детей, вакциной БЦЖ-М – 52 (67,5%) ребенка. Средний поствакцинный знак (рубец) был 4,3 мм. Средний возраст детей из этой группы составил 18,5 мес.

У 32 (41,6%) из 77 детей с БЦЖ-оститами наблюдалось поражение мелких и плоских костей – грудины, ребер, костей стоп (или длинных трубчатых костей). Осложненное течение в виде натечных абсцессов, контрактур, свищеобразования отмечалось у 37 (48,1%) детей.

Сопутствующая патология в периоде формирования иммунитета наблюдалась у 19 (24,7%) пациентов с оститами, 58 (75,3%) детей исходно были здоровы. Чувствительность к туберкулину у большинства детей из этой группы была нормергической (проба Манту с 2ТЕ ППД-Л – 9–10 мм, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – отрицательная у всех детей).

Рентгенологически деструктивный процесс в костной ткани нередко носил ограниченный характер. Остеосклеротическая полоска, ограничивающая процесс, определялась у 34 (44,1%) детей и возникала уже на 3–4 м месяце с момента появления первых клинических симптомов заболевания, у 15 (19,5%) детей имела место периостальная реакция.

Только у 18 (23,4%) детей изначально был заподозрен БЦЖ-остит на этапе диагностики среди детей с БЦЖ-оститами в учреждениях общей лечебной сети (ОЛС) у 34 (44,1%) диагностировали остеомиелит, у 10 (12,9%) – травмы и пороки развития (кисты, гамартомы), а у 5 (6,5%) – новообразование (остеобластокластомы, саркома Юинга).

Факторы риска

Мы изучили факторы риска, оказывающие влияние на развитие осложнений после иммунизации, такие как вид и реактогенность вакцин, место проведения иммунизации (родильный дом или поликлиника), гендерный, сезонный факторы, наличие сопутствующей патологии у ребенка до и после вакцинации, нарушение процедуры иммунизации, наличие контакта с больным туберкулезом.

Применение вакцины БЦЖ-М оказывало влияние на клиническую структуру осложнений с уменьшением доли БЦЖ-лимфаденитов на 14,0% для вакцинированных в родильном доме и на 46,7% для иммунизированных в амбулаторных условиях ($p < 0,01$) (табл.1).

Таблица 1

Структура осложнений, возникших после иммунизации вакцинами БЦЖ/БЦЖ-М в родильном доме и амбулаторно (по данным Регистра)

Тип вакцины и место проведения иммунизации	Клинические формы осложнений								всего
	местные осложнения		БЦЖ-лимфадениты		БЦЖ-оститы		генерализованная БЦЖ инфекция		
	абс.	% (95%ДИ)	абс.	% (95%ДИ)	абс.	% (95%ДИ)	абс.	% (95%ДИ)	
БЦЖ, родильный дом	334	18,8 (16,9-20,5)	1140	63,7 (61,5-65,9)	308	17,2 (15,5-19,0)	7	0,4 (0,2-0,7)	1789
БЦЖ-М, родильный дом	160	28,7 (25,1-32,6)	305	54,8 (50,6-58,8)	87	15,6 (12,7-18,8)	5	0,9 (0,3-1,9)	557
БЦЖ, амбулаторно	38	52,8 (41,3-64,1)	30	47,7 (30,6-53,2)	2	2,8 (0,3-7,8)	2	2,8 (0,3-7,8)	72
БЦЖ-М, амбулаторно	270	71,4 (66,8-75,9)	96	25,4 (21,1-29,9)	11	2,9 (1,5-4,8)	1	0,3 (0,0-1,0)	378

Установлено, что применение реактогенных серий вакцин БЦЖ/БЦЖ-М может приводить к дополнительной регистрации нескольких сотен осложнений (от 127 в Московском регионе до 748 в Курганской области). На примере Московского региона установлено, что применение реактогенных серий вакцины БЦЖ-М приводит к повышению частоты БЦЖ-лимфаденитов на фоне снижения доли местных осложнений. При этом нельзя считать, что применение БЦЖ-М

приводит к увеличению частоты генерализованной БЦЖ-инфекции и БЦЖ-оститов – случаи их возникновения оставались единичными. Это косвенно указывает на то, что в генезе данных осложнений первоочередную роль играет не активность БЦЖ-инфекции, а состояние макроорганизма.

Иммунизация детей в амбулаторных условиях в 1,8 раза повышала риск развития местных осложнений, однако в 2,7 раза снижала риск развития БЦЖ-лимфаденитов и в 6,8 раз – БЦЖ-оститов, не влияя на риск развития генерализованной БЦЖ-инфекции.

При изучении связи различных клинических форм осложнений с полом ребенка установлено, что у мальчиков чаще в 1,3 раза регистрировались БЦЖ-лимфадениты и в 2,3 раза случаи генерализованной БЦЖ-инфекции. Это соотносится с тем, что отдельные иммунодефицитные состояния чаще развиваются у мальчиков.

Влияние сезонных факторов выразилось в повышении частоты регистрации осложнений в марте и апреле – соответственно на 22,5 и 17,6% чаще, чем в среднем в году.

Нарушение процедуры иммунизации приводило к повышению риска возникновения местных осложнений и не влияло на развитие других клинических форм осложнений.

Контакт с больным туберкулёзом и наличие хронической сопутствующей патологии, равно как и наличие большинства отягощающих факторов, не влияли на клиническую структуру осложнений. Установлено, что у детей, получавших иммунизацию от других заболеваний, повышалась частота БЦЖ-лимфаденитов (на 26,6%; $p < 0,001$) и БЦЖ-оститов (на 27,7%; $p = 0,049$). По-видимому, такая иммунизация могла являться разрешающим фактором в развитии данных клинических форм осложнений.

Несмотря на ранний возраст детей с осложнениями, у ряда из них уже имелись различные заболевания и хронические патологические состояния. Эти патологические состояния не только могли сами способствовать развитию

осложнений, но также являлись маркёром более глубоких нарушений иммунного статуса, которые могли повлиять на развитие осложнений.

Структура Регистра осложнений предусматривала следующие фиксированные значения для обозначения хронической сопутствующей патологии: патология не выявлена, аллергические заболевания, болезни желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), заболевания органов дыхания и ЛОР-органов, заболевания кожи, прочие заболевания, не классифицированные в предыдущих рубриках.

Мы сопоставили клинические формы осложнений у детей с различными хроническими заболеваниями и патологическими состояниями (табл.2).

Таблица 2

Клиническая структура осложнений у детей с сопутствующими заболеваниями по данным Регистра

Сопутствующая патология	Клинические формы осложнений								всего
	местные осложнения		БЦЖ-лимфадениты		БЦЖ-оститы		генерализованная БЦЖ-инфекция		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Не выявлена	416	31,4	749	56,5	153	11,5	7	0,5	1325
Аллергические заболевания	95	32,2	137	6,4	61	20,7	2	0,7	295
Болезни ЖКТ	19	32,2	33	5,9	7	11,9	0	0,0	59
Болезни ЛОР-органов и органов дыхания	13	27,1	24	0,0	10	0,8	1	2,1	48
Болезни кожи	5	0,0	4	0,0	1	10,0	0	0,0	10
Прочие	124	33,8	197	3,7	43	11,7	3	0,8	367

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые ($p < 0,05$) различия частоты по сравнению с отсутствием хронических заболеваний и патологических состояний.

Установлено, что при наличии аллергических заболеваний в структуре осложнений несколько реже встречались БЦЖ-лимфадениты ($p = 0,002$), однако на 71,9% чаще имели место БЦЖ-оститы ($p < 0,001$). Увеличение в структуре осложнений доли БЦЖ-оститов на 80,4% отмечалось и у детей с болезнями ЛОР-органов и органов дыхания ($p = 0,03$).

Это может быть связано с наличием вмешивающегося фактора в виде возраста ребёнка, поскольку и БЦЖ-оститы возникают через длительное время после иммунизации БЦЖ/БЦЖ-М, и для приобретения аллергического заболевания нужно определенное время, а дети с аллергическими заболеваниями были статистически значимо старше (средний возраст детей с осложнениями без хронических заболеваний и патологических состояний составил 0,7 года, а с наличием таковых – 1,1 года ($p<0,001$); для детей с заболеваниями ЛОР-органов средний возраст составил 1,3 года ($p<0,001$)).

Как было установлено в ходе анализа клинической картины, отягощающие факторы способствуют возникновению осложнений. Сведения, полученные из Регистра осложнений, позволили уточнить, какие именно различные отягощающие факторы влияли на структуру осложнений.

В табл.3 представлена структура клинических форм осложнений, возникающих при воздействии тех или иных перенесенных заболеваний и состояний.

Статистически значимые различия структуры клинических форм осложнений выявлены между группой детей с отсутствием отягощающих факторов и группой детей, которым параллельно делались другие прививки. У детей, получавших иммунизацию от других заболеваний, повышалась частота БЦЖ-лимфаденитов (на 26,6%; $p<0,001$) и БЦЖ-оститов (на 27,7%; $p=0,049$), что привело к снижению в 2,3 раза доли местных осложнений ($p=0,01$).

Структура клинических форм осложнений у детей с различными перенесенными тяготящими факторами по данным Регистра

Отяготящие факторы	Клинические формы осложнений								всего
	местные осложнения		БЦЖ-лим-фадениты		БЦЖ-оститы		генерализованная БЦЖ-инфекция		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Отсутствуют	27	1,2	73	4,7	42	3,5	6	0,6	1048
Недоношенность	2	7,5	6	0,0	4	2,5	0	0,0	32
Родовая травма	9	9,0	7	4,8	5	6,1	0	0,0	31
Черепно-мозговая травма	9	4,6	5	7,7	2	7,7	0	0,0	26
Перенесенные заболевания	10	9,1	84	4,9	63	5,3	7	0,7	1064
Судорожный синдром	0	0,0	2	0,0	0,0	0,0	0	0,0	2
Другие прививки	7	3,5	6	9,2	9	7,3	0	0,0	52

Примечание. Жирным шрифтом выделены статистически значимые ($p < 0,05$) различия по сравнению с контрольной группой – детьми с отсутствием отяготящих факторов.

Таким образом, можно предположить, что у детей с осложненным течением вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М педиатры и неонатологи не учитывали наличие сопутствующей патологии в период проведения вакцинации. Мы доказали, что сопутствующая патология в период формирования иммунитета у ребенка после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М является фактором риска развития осложнений.

Проведенные нами исследования подтверждают важную роль иммунитета при формировании поствакцинального БЦЖ-ответа и показывают, что несвоевременно выявленные иммунодефициты могут быть одной из причин развития осложнения на противотуберкулезную вакцинацию.

Изучение уровня субпопуляций лимфоцитов показало, что из 24 обследованных нами детей с осложнениями после иммунизации у 8 (33,3%) содержание Т-лимфоцитов CD3⁺ сохранялось в пределах возрастной нормы детей, у 7 (29,2%) оно было снижено, у 9 (37,5%) – повышено. Уровень Т-хелперов CD4⁺ был понижен у 4 (16,7%) детей, повышен у 15 (62,5%) пациентов, в пределах

нормы – у 5 (20,8%). Содержание CD8⁺ Т-супрессоров/цитотоксических киллеров было снижено у 21 (87,5%) ребенка, что отражалось на показателе иммунорегуляторного индекса CD4⁺/CD8⁺.

Содержание натуральных киллеров CD16⁺ в пределах нормы отмечено у 11(45,8%) детей, у такого же числа детей уровень CD16⁺ был снижен, а у 2 (8,4%) повышен. В 10 случаях снижение уровня натуральных киллеров CD16⁺ сочеталось со снижением уровня CD8⁺ (Т-цитотоксических киллеров).

Содержание В-клеток CD19⁺ у 10 (41,7%) детей было в границах нормы, у 10 (41,7%) детей – понижено и у 4 (16,6%) – повышено. Фагоцитарный индекс лейкоцитов был снижен только у одного ребенка (37%), а у остальных детей этот показатель колебался в пределах нормы – от 60 до 90%.

Определение уровня сывороточных иммуноглобулинов – IgG, IgA, IgM у 24 обследованных детей показало, что у 13(54,2%) детей уровень IgG был снижен, у 2 (8,3%) повышен, у 9 (37,5%) нормальный. У 14 (58,4%) детей уровень IgA был снижен, у 8 (33,3%) детей IgA полностью отсутствовал, у 10 (41,6%) уровень IgA был нормальным. При этом у 4 (16,6%) из 8 детей с отсутствием IgA уровень IgG и IgM определялся в границах возрастной нормы, что дает основание отнести этих детей к группе лиц с врожденным селективным дефицитом IgA.

Нами доказано, что одним из звеньев патологии вакцинного процесса является нарушение иммунной системы, проявляющееся у 58,4% детей селективным дефицитом IgA, у 16,6% – гипер-IgM синдромом, у 45,8% – снижением уровня лимфоцитов CD16⁺ и у 41,7% – снижением уровня лимфоцитов CD19⁺. Риск осложнений обусловлен не только стойким, генетическим расстройством, но и преходящими нарушениями иммунного ответа за счет внешних факторов (рис.7).

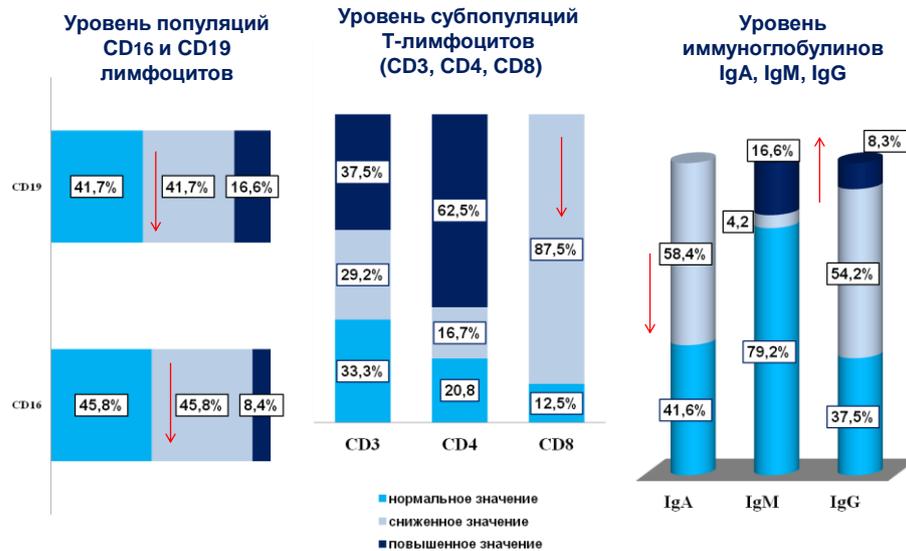


Рис.7. Уровень субпопуляций лимфоцитов и иммуноглобулинов у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.

Полученные нами при изучении иммунного статуса результаты свидетельствуют, что у 91,6% детей с осложнениями на вакцинацию БЦЖ в виде БЦЖ-лимфаденитов и БЦЖ-оститов отмечен дефицит гуморального или клеточного иммунитета.

Большое значение имеет этиологическая диагностика, в первую очередь дифференциальная диагностика поражений вызванных *M. bovis* BCG и *M. tuberculosis*. Дифференциальную диагностику между туберкулезом и осложнениями вакцинного процесса проводили методом ПЦР с использованием методики, позволяющей дифференцировать *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. bovis* BCG (набор реагентов "АмплиСенс МТС-diff-FL").

В результате наших исследований удалось обнаружить ДНК микобактерий туберкулеза (МБТ) у 11 (12,8%) из 29 пациентов с локальной формой туберкулеза (при проведении дифференцирования была определена *M. tuberculosis*).

Осложнение вакцинации удалось подтвердить у 21 из 22 детей (95,5%; 95%ДИ: 83,1–100,0), (ОШ=0,02; 95%ДИ: 0–0,25). В 86,4% случаев исследовался тканевый материал, содержимое свищевых ходов, гной и синовиальная жидкость.

Таким образом, применение метода ПЦР в реальном времени является наиболее эффективным для обнаружения МБТ и дифференцирования их до вида, с целью подтверждения осложнений вакцинации БЦЖ или локального туберкулеза. В нашем исследовании в 95,5% случаев применение молекулярно-генетического метода позволило определить этиологический фактор заболевания у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.

В связи с невозможностью выделения возбудителя заболевания во всех случаях значительную роль в диагностике осложнений приобретают иммунологические методы. Одним из таких диагностических методов, необходимых для верификации осложнений является иммунологическое исследование с помощью аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (Диаскинтеста[®]).

С помощью Диаскинтеста[®] было обследовано 290 (80,7%) из 358 детей. Только у 1 (0,3%) ребенка с БЦЖ-лимфаденитом он был положительным, у 289 (99,7%) отрицательным. Среди пациентов, которым был введен аллерген туберкулезный рекомбинантный, осложнения в виде холодного абсцесса выявлены у 158 (54,5%) детей, БЦЖ-лимфадениты у 118 (40,7%), БЦЖ-оститы – у 14 (4,8%).

В отличие от результатов Диаскинтеста[®] реакция пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л у 80,5% была средней интенсивности (10–14 мм) и выраженной (15–16 мм), а у 9,2% даже гиперергической ($p < 0,001$).

Наш опыт применения кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (Диаскинтест[®]) у детей с различными осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М позволяет рекомендовать его при проведении комплексного обследования детей в условиях ОЛС и специализированных учреждений для дифференциальной диагностики инфекционной и поствакцинальной аллергии. Отрицательный результат на пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест[®]) подтверждает поствакцинальную этиологию специфического процесса.

Лечение

Основные принципы терапии детей с осложнениями вакцинного процесса базировались на этиотропном, патогенетическом и хирургическом лечении. Лечение проводили по основным принципам химиотерапии туберкулеза, за исключением применения пипразинамида (МБТ вакцинного штамма БЦЖ устойчивы к пипразинамиду). В схему лечения осложнений были включены препараты первого ряда в возрастных дозировках, рекомендованные для детей раннего возраста из расчета на 1 кг массы ребенка: изониазид (H) 15 мг/кг в сутки, рифампицин (R) 10 мг/кг в сутки, амикацин (Am) 10 мг/кг в сутки.

Длительность лечения всех местных осложнений была одинаковая, 3–4 мес. Частота аллергических дерматитов на аппликации составила 2,3%, частота побочных явлений на химиотерапию – 1,2%. Длительность диспансерного наблюдения детей с инфильтратами ($n=4$) составила 10 мес (25%–75% квартили: 9,5–13,8), с холодными абсцессами ($n=20$) – 12,5 мес, (25%–75% квартили: 11,5–14,5), с язвами ($n=3$) – 14,0 мес, (25%–75% квартили: 8,0–17,0).

Длительность лечения детей с БЦЖ-лимфаденитами ($n=104$) была 6 мес, (25%–75% квартили: 4,0–8,0). Хирургическое лечение проведено у 11 (9,2%) из 119 детей. Побочных эффектов противотуберкулезной терапии у детей с БЦЖ-лимфаденитами не отмечалось. Длительность диспансерного наблюдения детей с осложнениями в виде БЦЖ-лимфаденитов составила ($n=7$) 16,0 мес (25%–75% квартили: 9,0–31,0).

Медиана срока лечения детей с БЦЖ-оститами составила 8,0 мес (25%–75% квартили: 6–9). Из 77 детей с костными процессами 57 (74,0%) оперированы. При этом у 12 (15,6%) детей была проведена некрэктомия в условиях ОЛС до установления диагноза БЦЖ-остита, и 9 (11,7%) детей получали противотуберкулёзную терапию без проведения некрэктомии. Результаты лечения прослежены в сроки от 6 мес до 6 лет, осложнений и рецидивов не отмечено.

По результатам исследования нами разработан алгоритм действий врача ОЛС и фтизиатра по выявлению и диагностике осложнений у пациентов после иммунизации (схемы 1, 2).

***Последовательность действий врача при диагностике осложнений
вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М***

Полученные в проведенном исследовании данные позволяют дифференцированно подходить к обследованию детей с осложненным течением вакцинного процесса и на их основе рекомендовать последовательность действий врачей педиатров поликлиники и врачей фтизиатров на этапе выявления, обследования и диагностики.

Этапы выявления и диагностики

I этап. Выполняется педиатром, который отмечает в медицинской документации ребенка реакцию на введение вакцины в возрасте 1, 3, 6, 12 мес – до заживления местной прививочной реакции. При осмотре обращают внимание на место введения вакцины, состояние региональных (подмышечных, над и подключичных) лимфатических узлов. Изъязвление на месте введения вакцины более 10 мм или увеличение более 10 мм одного из указанных периферических лимфатических узлов, или длительное (более 6 мес), незаживление местной прививочной реакции являются показанием для направления ребенка на консультацию к фтизиатру. Также показано дополнительное обследование у фтизиатра детей в возрасте до 3 лет, привитых внутрикожно туберкулезной вакциной БЦЖ/БЦЖ-М, при наличии костного очага, расцененного как остеомиелит или опухоль, при хронических синовитах и артритах. Обследование включает проведение иммунодиагностики (проба Манту с 2ТЕ ППД-Л, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – Диаскинтест[®]), лучевые методы исследования (компьютерная, магнитно-резонансная томография).

II этап. Выполняется фтизиатром в условиях ОЛС, который определяет объем диагностических методов для подтверждения диагноза осложнения на основании имеющихся клинических проявлений, в том числе: лабораторных

исследований, общих анализов крови и мочи; иммунодиагностических: проба Манту с 2ТЕ ППД-Л, проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (Диаскинтест®); лучевых методов исследования – обзорная рентгенограмма, компьютерная томография грудной клетки по показаниям.

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

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

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

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

Лечение осложнений вакцинации БЦЖ категорий 1 (воспалительные поражения, развившиеся в месте введения вакцины или в соответствующих региональных лимфатических узлах – инфильтраты, абсцессы, свищи, язвы и регионарные лимфадениты, включая парааортальные) и 4 (пост-БЦЖ-синдром –

заболевания аллергического характера, возникшие вскоре после иммунизации БЦЖ в результате специфической сенсибилизации – узловатая эритема, кольцевидная гранулема, сыпь, келоид, увеиты) проводит фтизиатр противотуберкулезного диспансера с индивидуализацией в зависимости от вида осложнения и распространенности процесса. Госпитализация в специализированный стационар показана в случае невозможности адекватного лечения в амбулаторных условиях. Лечение осложнений категории 2 (БЦЖ-оститы, мягкотканые абсцессы) проводится в соответствии с общими принципами лечения внелегочного туберкулеза в специализированных хирургических стационарах (клиниках) с продолжением противотуберкулезной терапии под наблюдением фтизиатра диспансера. Лечение осложнений категории 3 (диссеминированная БЦЖ-инфекция с полиорганным поражением при врожденном иммунодефиците) проводят в условиях иммунологических отделений стационаров ОЛС с курацией данных пациентов фтизиатром.

IV этап. Заключительным этапом врачебных действий, осуществляемым врачом противотуберкулезного диспансера после установления диагноза осложнения вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М, является информирование о выявленном осложнении медицинских учреждений, занимающихся данными проблемами. Незамедлительно ставят в известность руководителя медицинского учреждения. На каждый случай осложнения подается экстренное извещение в центр государственного санитарно-эпидемиологического надзора. В Республиканский центр по осложнениям противотуберкулезной вакцинации Минздрава России при НИИ фтизиопульмонологии Первого МГМУ им. И.М.Сеченова направляется «Карта регистрации больного с осложнениями после иммунизации туберкулезной вакциной».

Все пациенты с установленным диагнозом осложнения иммунизации находились под наблюдением фтизиатра по V (А, Б, В) группе диспансерного наблюдения. Выявление осложнений иммунизации категорий 2 и 3 являлось

противопоказанием к проведению вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М у других детей, родившихся в данной семье.

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

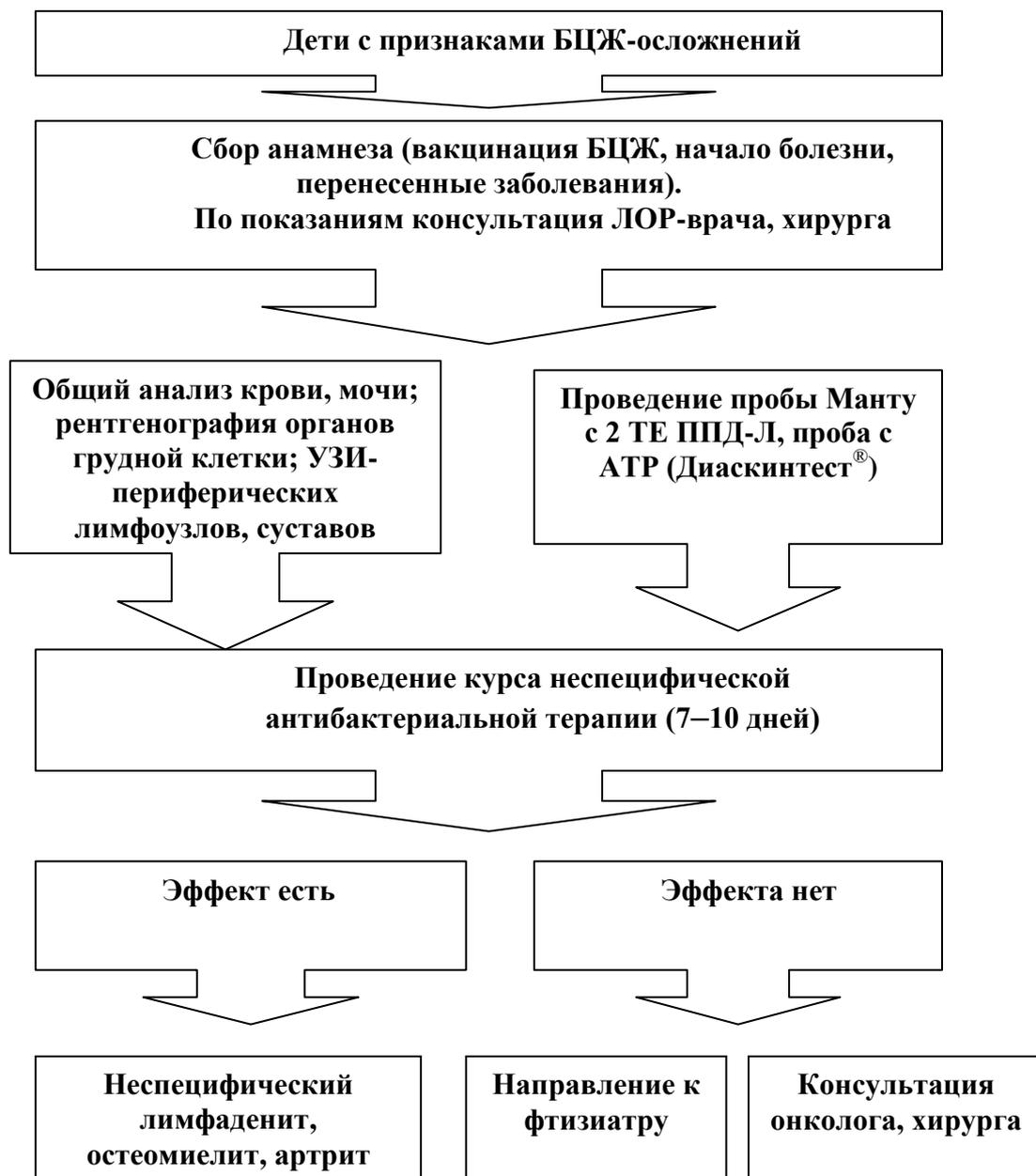


Схема 2. Алгоритм дифференциальной диагностики БЦЖ-осложнений у детей в условиях туберкулезного учреждения



Примечание: * Данные мероприятия могут быть проведены в условиях противотуберкулезного диспансера. КУМ – кислотоустойчивые микобактерии; ТПЛУ – туберкулез периферических лимфатических узлов.

Выводы

1. Протективное действие вакцины БЦЖ/БЦЖ-М проявляется снижением показателя заболеваемости у детей, особенно раннего возраста. Среди детей раннего возраста, заболевших туберкулезом, только 77,9% были вакцинированы, а каждый пятый заболевший – 22,1% не был охвачен иммунизацией. Причем доля невакцинированных среди заболевших детей до года жизни составила 41,2%, а в возрасте 2–3 лет – 11,6% ($p < 0,05$). Шанс заболеть туберкулезом у невакцинированных детей в возрасте до года в 3 раза выше, чем у вакцинированных детей (ОШ= 3,24).
2. Частота осложнений иммунизации БЦЖ не зависит от показателя заболеваемости туберкулезом. В целом по Российской Федерации частота осложнений составила 11,2 на 100 тыс. вакцинированных. Местных осложнений (инфильтрат, холодный абсцесс, язва) зарегистрировано 8,6 на 100 тыс. вакцинированных, БЦЖ-лимфаденитов – 15,5 на 100 тыс. вакцинированных, БЦЖ-оститов – 3,5 на 100 тыс. вакцинированных.
3. В Московском мегаполисе частота осложнений иммунизации БЦЖ-М составила 17,5 на 100 тыс. вакцинированных детей. Тяжелые осложнения – БЦЖ-оститы – встречались с частотой 4,0; а БЦЖ-лимфадениты и местные осложнения (инфильтрат, холодный абсцесс, язва) с частотой – 5,0 и 10,0 на 100 тыс. соответственно, что согласуется с данными по Российской Федерации.
4. Сроки развития местных осложнений от момента вакцинации составляют от 1,6 до 3,1 мес, БЦЖ-лимфаденитов – от 5 до 6,8 мес, БЦЖ-оститов – 18,5 мес. БЦЖ-лимфадениты выявляли преимущественно у детей первых 6 мес жизни (25%–75% квартили: 4–10), местные осложнения (инфильтрат, холодный абсцесс, язва) развивались у детей первых 10 мес жизни (6,5–16,5), а БЦЖ-оститы чаще были у детей старше одного года жизни – 18,5 мес (14–25).
5. Относительный риск развития местных осложнений (инфильтрат, холодный абсцесс, язва) при иммунизации детей в амбулаторных условиях в сравнении с вакцинированными в родильном доме составил $RR=8,9$ (68,1%; 95%ДИ: 60,6–76,1), что позволяет отнести их к группе риска.

6. Применение вакцины БЦЖ-М оказывает влияние на клиническую структуру осложнений с уменьшением доли БЦЖ-лимфаденитов на 14,0% для иммунизированных в родильном доме и на 46,7% для иммунизированных в амбулаторных условиях.
7. У детей с осложнениями после иммунизации БЦЖ в 73,9% случаях имелась сопутствующая патология, наибольшая доля детей с наличием сопутствующей патологии была при развитии местных осложнений (инфильтрат, холодный абсцесс, язва) – 54,6%, при лимфаденитах – 38,9%, при БЦЖ-оститах – 6,4% ($p < 0,05$).
8. Одним из предрасполагающих факторов к возникновению БЦЖ-лимфаденита, БЦЖ-остита является незрелость клеточного звена иммунитета к моменту вакцинации. Результаты изучения иммунного статуса свидетельствуют, что у 91,6% детей с осложнениями вакцинации в виде БЦЖ-лимфаденитов и БЦЖ-оститов имел место дефицит гуморального или клеточного иммунитета, проявляющийся у 58,4% детей селективным дефицитом IgA, у 16,6% – гипер-IgM синдромом, у 45,8% снижением уровня лимфоцитов CD16⁺, у 41,7% – снижением содержания лимфоцитов CD19⁺.
9. Чувствительность к туберкулину по пробе Манту с 2 ТЕ ППД-Л не зависит от вида осложнений и у 98,6% реакция детей была положительной. Реакция на введение аллергена туберкулезного рекомбинантного в стандартном разведении (Диаскинтест[®]) у 99,7% детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М была отрицательной, в отличие от пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л ($p < 0,001$), поэтому. проба с препаратом АТР (Диаскинтест[®]) является высокоинформативным диагностическим тестом.
10. Метод ПЦР в реальном времени является наиболее эффективным для обнаружения ДНК МБТ и дифференцирования их до вида с целью подтверждения осложнений вакцинации БЦЖ или локального туберкулеза. В 95,5% случаев применение молекулярно-генетического метода позволило определить этиологический фактор заболевания у детей с осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М.
11. Осложнения после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М следует рассматривать как локальный специфический процесс. При оказании медицинской помощи детям с осложнениями необходимо действовать по единому алгоритму, с соблюдением этапности диагностики, лечения и наблюдением за пациентами в условиях противотуберкулезного учреждения.

Практические рекомендации

1. Применение кожного теста с аллергеном туберкулезным рекомбинантным в стандартном разведении (Диаскинтест[®]) у детей с различными осложнениями вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М позволяет использовать его при проведении комплексного обследования детей в условиях общей лечебной сети и специализированных учреждений для дифференциальной диагностики инфекционной и поствакцинальной аллергии. Это повышает эффективность диагностики осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М у детей раннего возраста.
2. Использование разработанного алгоритма действий врача при дифференциальной диагностике туберкулеза и БЦЖ-осложнений с включением современных более информативных методов диагностики (Диаскинтеста[®] и ПЦР в режиме «реального времени») будет способствовать своевременной верификации диагноза, проведению своевременной и адекватной терапии.
3. Осложнения вакцинации категорий 2 и 3 являются противопоказанием к проведению вакцинации БЦЖ у других детей, родившихся в данной семье.
4. Дети с выявленными иммунодефицитами должны постоянно наблюдаться у специалистов-иммунологов с целью решения вопроса о проведении профилактических прививок и иммунокоррекции.
5. Для повышения охвата вакцинацией до 95% детей, не получивших ее в родильном доме, на этапе выхаживания необходимо строго следить и мониторировать медицинские противопоказания и другие причины отказа от вакцинации.
6. Детей с осложнениями иммунизации необходимо наблюдать и лечить у фтизиопедиатра в условиях противотуберкулезного стационара, диспансера.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Аксенова В.А., Фомина Е.В., Леви Д.Т., Гордина А.В., Сенькина Т.И., Медведев С.Ю., **Севостьянова Т.А.** Мониторинг осложнений вакцинации БЦЖ // В сб. Материалы VIII Российского съезда фтизиатров.-2007. - С.273.
2. Карпова О.Ю., Аксенова В.А., **Севостьянова Т.А.**, Клевно Н.И. Выявление и течение туберкулеза органов дыхания у детей дошкольного и младшего школьного возраста. // Туберкулез в России. Год 2007: материалы VIII Рос. съезда фтизиатров. – Москва, 2007 - С. 251.
3. Батыров Ф.А., **Севостьянова Т.А.**, Киселевич О.К., Алаторцев А.В., Климов Г.В. Балашова Н.А Анализ диагностических и лечебных ошибок при туберкулезных оститах у детей раннего и дошкольного возраста // В сб. Материалов научно-практической конференции «Туберкулез у детей и подростков» Москва, 2009.- С.132-134.
4. Батыров Ф.А., Гиллер Д.Б., Огай И.В., **Севостьянова Т.А.**, Мартель И.И. Эффективность хирургического лечения поствакцинальных осложнений ВСГ у детей // В сб. Материалов научно-практической конференции «Туберкулез у детей и подростков» Москва, 2009.- С.33-35.
5. Аксенова В.А., Батыров Ф.А., **Севостьянова Т.А.**, Климов Г.В. Структура и причины осложнений вакцинации БЦЖ-М по данным консультативно-диагностического центра ТКБ №7 // В сб. Материалов научно-практической конференции «Туберкулез у детей и подростков» Москва, 2009.- С.25-27.
6. Алаторцев А.В., Мушкин А.Ю., **Севостьянова Т.А.**, Зварич Е.В. Анализ причин осложненного течения костно-суставного туберкулеза у детей раннего возраста // В сб. Тезисов IX съезда травматологов - ортопедов Саратов, 2010.- С.847-848.
7. **Севостьянова Т.А.**, Батыров Ф.А., Алаторцев А.В, Власова Е.Е., Аксенова В.А., Киселевич О.К. Особенности рентгенологической картины ВСГ – оститов у детей раннего возраста // Торакальная радиология, симпозиум международной конференции Москва, 2010.-С.231-232.
8. **Севостьянова Т.А.**, Батыров Ф.А., Балашова Н.А., Флигиль Д.М., Алаторцев А.В., Киселевич О.К., Аксенова В.А. Диагностика поствакцинальных осложнений ВСГ у детей на современном этапе // Мат. науч.- практич. конф. с междунар. участием «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом».- Санкт-Петербург, 2010.-С.167-168.
9. **Севостьянова Т.А.**, Киселевич О.К., Богданова Е.В., Юсубова А.Н. Значение вакцинации БЦЖ в развитии генерализованных форм туберкулеза у детей раннего возраста // В сб. тезисов Всероссийской научно-практической конференции «Вакцинология 2010. Совершенствование

иммунобиологических средств профилактики, диагностики и лечения инфекционных болезней» Москва, 2010.- С.58.

10. Аксёнова В.А., Леви Д.Т., Клевно Н.И., **Севостьянова Т.А.** Современные аспекты эпидемиологической ситуации по туберкулёзу в Российской Федерации и значение вакцинопрофилактики // **Биопрепараты.** - 2010. - №3 (39).-С.12-13.
11. Аксёнова В.А., Барышникова Л.А., **Севостьянова Т.А.** Профилактика и раннее выявление туберкулеза у детей и подростков. // **Монография** - М.- 2010 г.-199 с. (Тираж 1000 экз.).
12. Аксёнова В.А., **Севостьянова Т.А.**, Клевно Н.И., Лапшина В.Н. Туберкулез у детей и подростков в России (проблемы и пути решения в 21 веке) // **Вопросы современной педиатрии.** – 2011 – том 10 - №3 – С. 7-11.
13. **Севостьянова Т.А.**, Киселевич О.К., Чернова М.М., Аксенова В.А. Клинико-рентгенологические особенности осложненного течения поствакцинного БЦЖ процесса // В сб. материалов XVIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» Москва, 2011.- С.283 – 284.
14. **Севостьянова Т.А.**, Стерликов С.А. Оценка материально-технической базы прививочных кабинетов учреждений первичной медико-санитарной помощи // В сб. Материалов научно-практической конференции «Инновационные технологии в организации фтизиатрической и пульмонологической помощи населению» г. Санкт-Петербург,2011.- С.58-59.
15. **Севостьянова Т.А.**, Аксенова В.А. Краснопрошина Л.И. Клинико-иммунологическая характеристика осложнений вакцины против туберкулеза // Электронный научно-практический журнал «Фтизиатрия и пульмонология». Екатеринбург, 2011.- № 1.- № 85.
16. **Севостьянова Т.А.**, Аксенова В.А. Гордина А.В. Мониторинг осложнений вакцинации БЦЖ, БЦЖ-М в Российской Федерации // Электронный научно-практический журнал «Фтизиатрия и пульмонология». Екатеринбург, 2011.- № 1.- № 87.
17. **Севостьянова Т.А.**, Алаторцев А.В.Оказание фтизиатрической помощи детям раннего возраста с костно-суставным туберкулезом и осложнениям VCG-вакцинации // Электронный научно-практический журнал «Фтизиатрия и пульмонология». Екатеринбург, 2011.- № 1.- № 86.
18. Киселевич О.К., **Севостьянова Т.А.**, Альварес Фигероа М.В., Долгова Е.А., Флигиль Д.М., Лобашова Г.П. Новые возможности в дифференциальной диагностике осложнений БЦЖ у детей раннего возраста // **Туберкулез и болезни легких.** -2011.-№4.- С.191-192.
19. **Севостьянова Т.А.**, Киселевич О.К., Батыров Ф.А., Огай И.В., Богданова Е.В. Результаты хирургического лечения поствакцинальных осложнений VCG у детей // **Туберкулез и болезни легких.** -2011.-№5.- С.153-154.

20. Аксёнова В.А., Клевно Н.И., **Севостьянова Т.А.** Эпидемическая ситуация по туберкулезу у детей и подростков в России // Туберкулёз и болезни лёгких (тезисы конф.) 2011. – №4. – С. 22.
21. **Севостьянова Т.А.**, Алаторцев А.В., Мушкин А.Ю. Особенности клинической картины и диагностики костно-суставного туберкулеза БЦЖ-осложнений у детей раннего возраста // В сб. материалов научно-практической конференции с международным участием «Илизаровские чтения». Курган, 2011.- С.124-125.
22. Краснопрошина Л.И., **Севостьянова Т.А.**, Аксенова В.А., Киселевич О.К., Бишева И.В., Сходова С.А. Иммунодефицитные состояния у детей с осложнениями на вакцинацию BCG // Медицинская иммунология. Материалы XIV Всероссийского научного форума с международным участием им. академика В.И. Иоффе «Дни иммунологии в Санкт-Петербурге». 2011.- том 13.-№4-5.-С.394.
23. **Севостьянова Т.А.**, Аксенова В.А., Киселевич О.К. Вакцинопрофилактика туберкулеза: достоинства и недостатки // В сб.материалов X Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». Москва, 2011.-С.98-99.
24. **Севостьянова Т.А.**, Аксенова В.А., Батыров Ф.А. Использование «Диаскинтеста» при диагностике осложнений вакцинации BCG // **Монография:** Кожная проба с препаратом «ДИАСКИНТЕСТ» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. М.: Издательство «ШИКО», 2011.- часть II. Глава 1.- С.223-232 (Тираж 7000 экз.)
25. **Севостьянова Т.А.**, Батыров Ф.А., Аксенова В.А. Диаскинтест в диагностике локальных поствакцинальных осложнений на вакцины BCG и BCG-M // **Туберкулез и болезни легких.**- 2011. - №9.-С.33-37.
26. **Севостьянова Т.А.**, Киселевич О.К., Юсубова А.Н. Локальные осложнения после вакцинации БЦЖ у детей раннего возраста в современных условиях // **Детские инфекции.** - 2011.-№2.- С.140-144.
27. **Севостьянова Т.А.**, Альварес Фигероа М.В., Киселевич О.К., Долгова Е.А. Оценка возможности внедрения новой технологии на основе ПЦР в реальном времени для диагностики осложнений вакцинации БЦЖ // Материалы V Научно – практической конференции «Современные технологии и методы диагностики различных групп заболеваний, лабораторный анализ». Москва, 2012. - С.29-30.
28. **Севостьянова Т.А.**, Аксенова В.А., Леви Д.Т. Проблемы современной вакцинопрофилактики туберкулеза в России // I Конгресс национальной ассоциации фтизиатров «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации». Санкт-Петербург, 2012. - С.197-198.

29. **Севостьянова Т.А.**, Стерликов С.А. Патоморфоз БЦЖ-индуцированных остеомиелитов // В сб. Материалов научно-практической конференции «Междисциплинарные аспекты дифференциальной диагностики и лечения больных туберкулезом». Москва, 2012.- С.65-66.
<http://window.edu.ru/resource/823/77823>.
30. **Севостьянова Т.А.**, Аксенова В.А., Гордина А.В. Предупреждение, выявление осложнений после введения туберкулезной вакцины (БЦЖ) у детей и подростков // Материалы XI Конгресса детских инфекционистов России. Педиатрия и инфекция. Москва, 2012.- С.75.
31. **Севостьянова Т.А.**, Киселевич О.К., Юсубова А.Н., Богданова Е.В. Диагностика осложнений после вакцинации БЦЖ у детей раннего возраста в современных условиях // **Педиатрия.**-2012.- №4.-С.10-14.
32. **Севостьянова Т.А.**, Чернова М.М. Рентгенодиагностика костных осложнений вакцинации BCG у детей раннего возраста // В сб. Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 130-летию доклада Р.Коха о возбудителе туберкулеза «Актуальные проблемы туберкулеза и оздоровительного питания (кумысотерапия)», Тверь.- 2012.- С.116-117.
33. **Севостьянова Т.А.**, Альварес Фигероа М.В., Долгова Е.А., Киселевич О.К., Леви Д.Т. Новый метод лабораторной диагностики туберкулеза и осложнений после вакцинации БЦЖ у детей раннего возраста // Журнал инфектологии. Матер. Всероссийского ежегодного конгресса «Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика», Санкт-Петербург.- 2012.- том 4.-№4.- С.108.
34. Альварес Фигероа М.В., **Севостьянова Т.А.**, Долгова Е.А., Леви Д.Т., Позднякова А.С. Доказательная дифференциальная диагностика осложнений вакцинации БЦЖ и туберкулеза у детей // Журнал инфектологии. Материалы второго конгресса евро-азиатского общества по инфекционным болезням, Астана.-2012.-№3.-С.13.
35. **Севостьянова Т.А.**, Аксенова В.А., Гордина А.В. Структура осложнений вакцинации БЦЖ, БЦЖ-М по данным центра мониторинга Российской Федерации // В сб. Материалов научно-практической конференции с международным участием «Болезни органов дыхания: от ребенка к взрослому», Чита.-2012.-С.59-60.
36. **Севостьянова Т.А.**, Альварес Фигероа М.В., Киселевич О.К., Долгова Е.А. Оценка возможности внедрения новой технологии на основе ПЦР в реальном времени для диагностики осложнений вакцинации БЦЖ // Современные технологии и методы диагностики различных групп заболеваний, лабораторный анализ. V Научно-практическая конференция.-2012.- с. 29-30.
37. **Севостьянова Т.А.**, Аксенова В.А., Леви Д.Т. Влияние качества вакцин БЦЖ, БЦЖ-М на развитие поствакцинальных осложнений // В сб. Материалов межрегиональной научно-

практической конференции «Совершенствование организации противотуберкулезных мероприятий в условиях крайнего севера и дальнего востока», Якутск.-2013.-С.156-158.

38. Альварес Фигероа М.В., **Севостьянова Т.А.**, Долгова Е.А., Прокопенко А.В., Леви Д.Т. Применение метода ПЦР для диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза и осложнений вакцинации БЦЖ у детей // Туберкулез и болезни легких (тезисы конф.) 2013.-№6.- С.10-11.
39. Климов Г.В., **Севостьянова Т.А.**, Сенчихина О.Ю. Опыт работы клиники для детей раннего возраста, больных туберкулезом // Туберкулез и болезни легких (тезисы конф.) -2013.-№6.- С.45-46.
40. **Севостьянова Т.А.**, Гордина А.В., Стерликов С.А., Аксенова В.А. Полнота регистрации больных с осложненным течением вакцинации БЦЖ в различных субъектах Российской Федерации // **Туберкулез и болезни легких.**-2013.-№6.- С.78-80.
41. **Севостьянова Т.А.**, Леви Д.Т., Александрова Н.В., Аксенова В.А. Анализ причин осложнений после вакцинации БЦЖ // Туберкулез и болезни легких (тезисы конф.) - 2013.-№6. - С.80-81.
42. **Севостьянова Т.А.**, Огай И.В., Власова Е.Е., Гордина А.В. Комплексное лечение поствакцинальных осложнений БЦЖ у детей // Туберкулез и болезни легких (тезисы конф.) - 2013.-№6. - С.81-82.
43. **Севостьянова Т.А.**, Аксенова В.А. Причины диагностических ошибок при БЦЖ-оститах // Научно-практическая ревматология.-2013.-№51.-С.139-140.
44. Леви Д.Т., Александрова Н.В., **Севостьянова Т.А.**, Подлипаева И.В., Аксенова В.А., Рухамина М.Л. Осложнения после вакцинации против туберкулеза // **Туберкулез и болезни легких.**- 2013.-№9. - С.10-15.
45. Аксенова В.А., **Севостьянова Т.А.** Вакцинация туберкулеза у детей и подростков в Российской Федерации // II Конгресс национальной ассоциации фтизиатров «Актуальные проблемы и перспективы развития противотуберкулезной службы в Российской Федерации». Санкт-Петербург, 2013. - С.16-17.
46. Краснопрошина Л.И., **Севостьянова Т.А.**, Аксенова В.А., Серова Т.А., Бишева И.В., Сходова С.А., Зверев В.В. Роль иммунодефицитов в развитии осложнений при вакцинации детей БЦЖ-вакциной // **Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунобиологии.**-2013.- №6.-С.50-56.
47. Аксенова В.А., **Севостьянова Т.А.** Туберкулез у детей и подростков в России // **Лечащий врач.**-2013.-№1.-С.35-39.
48. Аксенова В.А., **Севостьянова Т.А.**, Клевно Н.И. Туберкулез у детей и подростков в России к началу XXI в. // **Вестник росздравнадзора.**-2013.№3.-С.19-23.

49. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., **Севостьянова Т.А.**, Клевно Н.И. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания // **Туберкулез и болезни легких.**-2014.-№3. - С.40-46.
50. Киселевич О.К., **Севостьянова Т.А.** Вакцинопрофилактика у детей раннего возраста из контакта по ВИЧ-инфекции // **Туберкулез и болезни легких.**-2014.-№8. - С.47-48.
51. **Севостьянова Т.А.**, Киселевич О.К., Балашова Н.А. Развитие осложненных форм туберкулеза у детей, не вакцинированных вакциной БЦЖ // **Туберкулез и болезни легких (тезисы конф.)** - 2014.-№8. - С.95.
52. **Севостьянова Т.А.**, Киселевич О.К., Клевно Н.И. Течение туберкулезного процесса у детей раннего возраста с ВИЧ-инфекцией, не вакцинированных вакциной БЦЖ-М // **Туберкулез и болезни легких (тезисы конф.)** -2014.-№9. - С.66-67.
53. **Севостьянова Т.А.** Специфическая профилактика туберкулеза и ее осложнения у детей в РФ // VI Конгресс педиатров стран СНГ «Ребенок и общество: проблемы здоровья и питания». Минск, 2014.- С.130.
54. M. Alvarez Figueroa, E. Dolgova, D. Levi, A. Prokopenko, **T. Sevostyanova** Development of multiplex real-time PCR kit for detection and differentiation of members of the mycobacterium tuberculosis complex in clinical specimens // 35th Annual Congress of the European Society of Mycobacteriology. - Vienna, Austria. – 2014. – p. 68-69.
55. Аксёнова В.А., **Севостьянова Т.А.**, Клевно Н.И. Туберкулез у детей и подростков в России в XXI веке – проблемы и пути решения // **Туберкулез и социально значимые заболевания.**– 2014.– №1-2.– С.109-110.
56. Клевно Н.И., Аксёнова В.А., Белиловский Е.М., **Севостьянова Т.А.**, Кавтарашвили С.М. Распространение туберкулёза, сочетанного с ВИЧ-инфекцией, среди детей 0-14 лет в Российской Федерации // **Туберкулез и болезни легких (тезисы конф.)** – 2014.– №9.– С. 31-32.
57. **Севостьянова Т.А.**, Киселевич О.К., Юсубова А.Н. Диагностика и лечение осложнений вакцинации БЦЖ // **Педиатрия.**-2015.-Том 94.-№4.-С.78-82.
58. **Севостьянова Т.А.**, Аксенова В.А. О противотуберкулезной вакцинации новорожденных в современных условиях: значение и проблемы // **Российский вестник перинатологии и педиатрии.**-2015.-Том 60.-№1.-С.100-103.
59. **Севостьянова Т.А.**, Сенчихина О.Ю., Белиловский Е.М. Специфическая профилактика туберкулеза в роддомах и поликлиниках г. Москвы // Всероссийская научно-практической конференция с международным участием «Туберкулез в XXI веке: новые задачи и современные решения». Москва, 2016.-С.92-93.

60. **Севостьянова Т.А.**, Аксенова В.А., Белиловский Е.М. Факторы риска, способствующие возникновению поствакцинальных осложнений БЦЖ/БЦЖ-М у детей// Фтизиатрия и пульмонология. Екатеринбург.-2016.-№1(12).-С.194-195. <http://ftiziopulmo.ru/2016>.
61. **Севостьянова Т.А.**, Аксенова В.А., Белиловский Е.М. Вакцинопрофилактика туберкулеза в мегаполисе: ее эффективность и возникающие проблемы // **Эпидемиология и Вакцинопрофилактика**.-2016.- Том 15.-№3 (88).-С.49-59.
62. **Севостьянова Т.А.**, Аксенова В.А., Белиловский Е.М. Осложнения после вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в мегаполисе // **Туберкулез и болезни легких**.-2016.Том 94.-№6. - С.20-24.
63. Клевно Н.И., **Севостьянова Т.А.** Оценка эффективности противотуберкулезной вакцинации у детей, родившихся у женщин с ВИЧ-инфекцией // **Российский вестник перинатологии и педиатрии**.-2016.-Том 61.-№5.-С.93-96.
64. **Севостьянова Т.А.**, Аксенова В.А. Система мониторинга осложнений вакцинации БЦЖ/БЦЖ-М в России // III Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Социально-значимые и особо опасные инфекционные заболевания». Сочи, 2016.-С.251-253.
65. Аксёнова В.А, **Севостьянова Т.А.**, Леви Д.Т., [15 авторов]. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей. // М. РООИ «Здоровье человека», 2016.-36 с.
66. Огай И.В., **Севостьянова Т.А.** Хирургическое лечение туберкулеза периферических лимфатических узлов и БЦЖ-лимфаденита у детей и подростков. **Монография** // Хирургия туберкулеза у детей под ред. Д.Б. Гиллера. М, Альди-Принт, 2016.- 464с. (Тираж 1000 экз.).
67. V. Aksenova, N. Klevno, **T. Sevostyanova** Diaskintest®- screening method in mass examination of the child population for tuberculosis in Russia, *European Respiratory Journal* Sep. 2014, 44 (Suppl 58) P2600.
68. **T. Sevostyanova**, V. Aksenova, E. Belilovsky Monitoring of adverse events of BCG vaccination in Moscow, Russia, *European Respiratory Journal* Sep 2016, 48 (suppl 60) PA2709; DOI: 10.1183/13993003.congress-2016.PA2709.
69. **T. Sevostyanova**, V. Aksenova, E. Belilovskiy Adverse events monitoring for two types of BCG vaccination in Russia, *Int. J Tuberc. Lung Dis.*, V.20, Number 11, Nov 2016, Suppl 1, Abstract book, 47th World Conference on Lung Health of the Union, EP-212-29, P.S389.