

10.24287/1726-1708-2021-20-2-133-142

БЦЖ-ассоциированные осложнения у пациентов с первичными иммунодефицитами после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток

Е.Б. Мачнева^{1, 2}, А.В. Мезенцева¹, Л.В. Ольхова¹, Е.А. Пристанскова¹, А.Е. Буря¹, В.В. Константинова¹, О.А. Филина¹, Ю.А. Николаева¹, А.А. Светачева¹, О.Л. Благонравова¹, К.И. Киргизов², Е.В. Скоробогатова¹

¹Российская детская клиническая больница ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Вакцина БЦЖ (бацилла Кальмета–Герена, BCG – Bacillus Calmette–Guerin) широко применяется для вакцинации новорожденных в первые дни жизни в целях защиты от развития микобактериальных инфекций. Однако развитие осложнений после введения вакцины БЦЖ у пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД) может привести к серьезным последствиям для их здоровья и жизни. Важной проблемой является развитие БЦЖ-ассоциированных осложнений у пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН) и хронической гранулематозной болезнью (ХГБ) после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК). В статье представлен ретроспективный анализ данных наблюдения за 45 пациентами с ТКИН и ХГБ, вакцинированными БЦЖ и перенесшими ТГСК. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. БЦЖ-ассоциированные осложнения, как локализованные, так и генерализованные, наблюдались у 33 (73,3%) пациентов в посттрансплантационном периоде. Значимым предиктором развития данных осложнений после трансплантации явилось наличие осложнений, связанных с вакциной БЦЖ, в предтрансплантационном периоде. Наиболее тяжелое и длительное течение БЦЖ-ассоциированных осложнений отмечалось у больных с ТКИН: медиана редукции проявлений БЦЖ-инфекции у пациентов с ХГБ составила 30 дней, при ТКИН – 100 дней ($p < 0,001$). Тяжесть БЦЖ-ассоциированных осложнений, характер основного заболевания, а также наличие предтрансплантационных БЦЖ-ассоциированных осложнений не влияли на общую выживаемость пациентов, которая составила для всей группы включенных в исследование больных $79,5 \pm 6,6\%$. Нарушение схемы профилактического приема антимикобактериальных препаратов до ТГСК привело у ряда пациентов к развитию тяжелых форм инфекции. В терапии осложнений, связанных с БЦЖ, применялась комбинация нескольких антимикобактериальных препаратов, а также противовоспалительные средства (глюкокортикостероиды, антагонисты рецепторов интерлейкинов-1 и -6) в случае развития воспалительного синдрома восстановления иммунитета ($n = 18$). Единственным эффективным методом профилактики развития БЦЖ-ассоциированной инфекции в пред- и посттрансплантационном периоде у пациентов с ТКИН и ХГБ является предотвращение вакцинации, основанное на подробном изучении семейного анамнеза новорожденного. Важным является также применение непрерывной профилактической схемы антимикобактериальной терапии у вакцинированных пациентов в пред- и посттрансплантационном периоде. Кроме того, необходима разработка единой эффективной стратегии по профилактике и лечению БЦЖ-ассоциированных осложнений у пациентов с ПИД как до, так и после ТГСК.

Ключевые слова: вакцина БЦЖ, БЦЖит, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, первичные иммунодефициты, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность, хроническая гранулематозная болезнь, общая выживаемость

Мачнева Е.Б. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2021; 20 (2): 133–142. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-133-142

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

Поступила 30.03.2021

Принята к печати 23.04.2021

Контактная информация:

Мачнева Елена Борисовна, канд. мед. наук, врач-гематолог отделения трансплантации костного мозга РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России
Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, 117
E-mail: lena.machneva@yandex.ru

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPhO»

Received 30.03.2021

Accepted 23.04.2021

BCG vaccine-related complications in patients with primary immunodeficiencies after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

E.B. Machneva^{1,2}, A.V. Mezentsseva¹, L.V. Olkhova¹, E.A. Pristanskova¹, A.E. Burya¹, V.V. Konstantinova¹, O.A. Filina¹, Yu.A. Nikolayeva¹, A.A. Svetacheva¹, O.L. Blagonravova¹, K.I. Kirgizov², E.V. Skorobogatova¹

¹Russian Children's Clinical Hospital of the N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Correspondence:

Elena B. Machneva,
cand. med. sci., a hematologist at
the Department of Bone Marrow
Transplantation of the Russian Children's
Clinical Hospital, N.I. Pirogov Russian
National Research Medical University,
Ministry of Healthcare
of the Russian Federation
Address: 117 Leninskiy Prosp,
Moscow 117997, Russia
E-mail: lena.machneva@yandex.ru

BCG (Bacillus Calmette–Guérin) vaccine is widely used for the vaccination of newborns within the first few days of life to prevent mycobacterial infections. However, complications occurring after BCG vaccination in patients with primary immunodeficiencies (PIDs) can lead to serious consequences for their health and life. BCG vaccine-related complications occurring in patients with severe combined immunodeficiency (SCID) and chronic granulomatous disease (CGD) after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) constitute an important problem. The article presents a retrospective observational analysis of 45 patients with SCID and CGD who received BCG vaccination and underwent HSCT. In the post-transplant period, 33 (73.3%) patients had BCG-related complications, either localized or generalized. The presence of BCG vaccine-related complications in the pre-transplant period was a significant predictor of the development of post-transplant complications. The most severe and long-term BCG vaccine-related complications were observed in the patients with SCID: the median time to the resolution of symptoms of BCG infection was 30 days and 100 days in the CGD patients and the SCID patients, respectively ($p < 0.001$). The severity of BCG vaccine-related complications included a combination of several antimycobacterial agents, and anti-inflammatory drugs (such as glucocorticoids, interleukin-1 and 6 receptor antagonists) in cases of immune reconstitution inflammatory syndrome ($n = 18$). The only effective method of prophylaxis of BCG-related infections in patients with SCID and CGD in the pre- and post-transplant period is the exemption of newborns from BCG vaccination based on their family history. Uninterrupted antimycobacterial prophylaxis in vaccinated patients in the pre- and post-transplant period is also important. Furthermore, an effective uniform strategy for the prevention and treatment of BCG vaccine-related complications in PID patients both before and after HSCT is needed.

Key words: BCG vaccine, BCGitis, hematopoietic stem cell transplantation, primary immunodeficiencies, severe combined immunodeficiency, chronic granulomatous disease, overall survival

Machneva E.B. , et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (2): 133–142.

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-2-133-142

Вакцина БЦЖ (бацилла Кальмета–Герена, BCG – Bacillus Calmette–Guerin) на протяжении уже 100 лет широко используется во всем мире для профилактики туберкулеза [1, 2]. Учитывая высокую значимость проблемы заболеваемости туберкулезом для общественного и индивидуального здоровья, значимая часть новорожденных во всем мире вакцинируются БЦЖ [1].

Вакцина БЦЖ была разработана в 1921 г. во Франции Альбертом Кальметом и Камилем Гереном, ежегодно ее вводят примерно 120 млн новорожденных в странах, где туберкулез остается серьезной проблемой здравоохранения [3–5]. Вакцина обеспечивает защиту детей грудного возраста главным образом от милиарного туберкулеза и туберкулезного менингита. Она состоит из живого аттенуированного штамма *Mycobacterium bovis*, который обеспечивает иммунный ответ и защиту от более вирулентных *Mycobacterium tuberculosis*. При этом примерная распространенность осложнений, ассоциированных с вакциной БЦЖ, составляет 1:2500 и 1:50 000–100 000 для локализованных и диссеминированных форм соответственно [6]. Данные осложнения можно разделить на местные (в месте вакцинации) или региональные (затрагивающие соседний лимфатический узел) – так называемые БЦЖиты, а также отдаленные (затрагивающие один локус) или диссеминированные (затрагивающие более одного локуса и/или проявляющиеся бактериемией) [7]. Поскольку БЦЖ является живой аттенуированной вакциной, частота ассоции-

рованных с ней осложнений значительно возрастает у лиц с иммунодефицитом [8], особенно у пациентов с дефектами Т-клеток, врожденной восприимчивостью к микобактериальным заболеваниям и хронической гранулематозной болезнью (ХГБ). Так, проведенный S. Fekrvand и соавт. [8] метаанализ научных публикаций, посвященных ассоциированным с вакцинацией БЦЖ осложнениям у пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД), показал, что среди 1691 включенного в анализ больного осложнения после вакцинации БЦЖ возникли в 41,5% случаев. Наиболее часто осложнения наблюдались у пациентов с тяжелой комбинированной иммунной недостаточностью (ТКИН), у которых также отмечена самая высокая летальность от осложнений вакцинации БЦЖ. Кроме того, пациенты с менделевской восприимчивостью к микобактериальным заболеваниям также имели высокую частоту БЦЖ-ассоциированных осложнений (90,6%) [8].

ТКИН представляет собой гетерогенную группу редких ПИД, характеризующихся отсутствием Т-клеток, а в некоторых случаях В- и/или NK-клеток, что приводит к дефектам как клеточного, так и гуморального иммунитета [9–11]. Пациенты с ТКИН подвергаются высокому риску развития опасных для жизни осложнений после вакцинации БЦЖ. При этом нередко диагноз ТКИН бывает заподозрен лишь тогда, когда у больных развиваются вакциноассоциированные инфекции, особенно при отсутствии семейного анамнеза [12]. Проявления БЦЖ-ассо-

цированной инфекции у пациентов с ТКИН разнообразны, часто возникают лихорадка, язва или абсцесс в месте вакцинации, пневмония, гепатоспленомегалия, остеомиелит, абсцесс печени, менингоэнцефалит [13].

Пациенты с ХГБ также склонны к развитию ассоциированных с БЦЖ осложнений. Это заболевание определяется полным отсутствием или низким уровнем активных форм кислорода из-за дефектов комплекса никотинамидадениндинуклеотидфосфат (НАДФ)-оксидазы в фагоцитах, что приводит к неэффективному фагоцитозу БЦЖ [14]. Поскольку вакцинация БЦЖ выполняется в первые дни жизни ребенка, БЦЖ-инфекция у 60% пациентов с ХГБ является первым клиническим проявлением основного заболевания [15].

Механизм функционирования иммунной системы при защите от внутриклеточных бактерий, в том числе микобактерий, заключается в образовании тканевой гранулемы, которая включает различные субпопуляции Т- и В-лимфоцитов, фагоцитов и дендритных клеток. Цитолитическая функция CD8⁺-Т-лимфоцитов вместе с осью интерлейкин-12/интерферон-гамма (ИЛ-12/IFN-γ) усиливается за счет продукции фактора некроза опухоли вместе с последующим образованием активных форм кислорода и реактивных форм азота [8, 16, 17]. Лизосомальные ферменты, апоптоз и аутофагия являются важными компонентами иммунитета хозяина в борьбе с микобактериями [8, 16, 17]. К развитию микобактериальной инфекции предрасполагает дефект в любом из этих путей: нарушение развития и функции Т-лимфоцитов (особенно при ТКИН), дефект опосредованного IFN-γ пути защиты (в случае менделевской предрасположенности к микобактериальным заболеваниям) и нарушение функции фагоцитов (особенно при ХГБ) [8].

Поскольку ТКИН и ХГБ относятся к группе заболеваний, единственным эффективным методом лечения которых является трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), осложнения, ассоциированные с БЦЖ, представляют собой серьезную проблему для таких пациентов в посттрансплантационном периоде. БЦЖ-ассоциированная инфекция у пациентов с ПИД после ТГСК может иметь не только затяжное и тяжелое течение, приобретая нередко мультисистемный характер, но и в наиболее тяжелых случаях приводить к летальному исходу [2]. Кроме того, БЦЖ-ассоциированная инфекция нередко вносит вклад в развитие воспалительного синдрома восстановления иммунитета (immune reconstitution inflammatory syndrome). Данный феномен, впервые описанный у пациентов с синдромом приобретенного иммунодефицита, получающих антиретровирусную терапию, актуален и для

больных после ТГСК на фоне восстановления иммунитета [2, 18]. Воспалительный синдром восстановления иммунитета развивается вследствие активации различных факторов врожденного иммунного ответа при участии ряда провоспалительных цитокинов в ответ на присутствие в организме различных инфекционных или неинфекционных антигенов на фоне восстановления иммунитета [19]. Характеризуется данный синдром клиническим ухудшением течения инфекционного процесса, нередко с присоединением мультисистемного воспаления, лихорадки, значительным повышением провоспалительных маркеров [20]. Наиболее подробно описано развитие воспалительного синдрома восстановления иммунитета на фоне микобактериальной, криптококковой, полиомавирусной, герпесвирусной (герпес 1-го и 2-го типов, вирус Варицелла-Зостер, цитомегаловирус) инфекций [20].

В настоящее время нет общепринятых и подробных руководств по лечению осложнений БЦЖ после ТГСК, используются различные схемы, исходя из опыта и возможностей отдельных трансплантационных центров [2].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Проведен ретроспективный анализ результатов течения БЦЖ-ассоциированных осложнений у пациентов с ПИД, получивших ТГСК в отделении трансплантации костного мозга Российской детской клинической больницы. В исследование были включены 45 пациентов с врожденной патологией фагоцитарного (пациенты с ХГБ) или Т-клеточного (пациенты с ТКИН) звена иммунитета, вакцинированных в период новорожденности вакциной БЦЖ и перенесших ТГСК в период с января 2002 г. по март 2021 г. Все пациенты, включенные в исследование, получили вакцину в течение первой недели жизни в соответствии с Национальным календарем вакцинации. Всем пациентам с ХГБ для подтверждения диагноза было выполнено генетическое исследование с выявлением X-сцепленного (мутация в гене *CYBB*) либо аутосомно-рецессивного варианта заболевания. Диагноз у пациентов с ТКИН был подтвержден на основании наличия классических критериев ТКИН (очень низкое содержание Т-клеток – CD3 < 300/мкл и отсутствие или очень низкая функция Т-клеток), а также на основании наличия характерных для ТКИН генетических мутаций (*JAK3*, *RAG1*, *IL2RG*), фенотипа, характерного для синдрома Оменн [21]. Профилактическое

лечение вакцинированных БЦЖ пациентов проводилось различными комбинациями 2–3 антимикобактериальных препаратов (изониазид, рифампин, амикацин, левофлоксацин, этамбутол) в зависимости от тяжести состояния пациента, проявлений токсичности терапии, а также с учетом лекарственного взаимодействия. Лечение манифестировавших БЦЖ-ассоциированных осложнений проводилось комбинацией не менее 3–4 препаратов. Симптоматическое и местное лечение БЦЖ-ассоциированных осложнений подбиралось индивидуально для каждого пациента. При появлении признаков воспалительного синдрома восстановления иммунитета на фоне течения БЦЖ-ассоциированных осложнений (лихорадка, повышение провоспалительных маркеров, клиническое ухудшение в локусах поражения) проводилась эскалация антимикобактериальной терапии, а при необходимости в целях купирования цитокиновых реакций добавлялись глюкокортикостероиды, антагонисты интерлейкина-6 (тоцилизумаб) и интерлейкина-1 (анакинра). Осложнения, ассоциированные с БЦЖ, диагностировались на основании клинической оценки с дополнением результатами микробиологических, морфологических, инструментальных исследований. Всем пациентам с поражением легких ($n = 22$) выполнялись обзорная рентгенография и компьютерная томография органов грудной клетки, 10 из них был выполнен бронхоальвеолярный лаваж с последующим микробиологическим исследованием и исследованием материала с помощью полимеразной цепной реакции на наличие *Mycobacterium bovis*. Морфологическое исследование пораженного лимфатического узла после оперативного удаления было выполнено 4 пациентам, резецированного участка тонкой кишки – 1 больному. БЦЖ-ассоциированные осложнения классифицировались как БЦЖит – локальное (в месте вакцинации) и/или региональное (с вовлечением регионарных лимфатических узлов) поражение и генерализованная БЦЖ-ассоциированная инфекция – диссеминированная форма с вовлечением отдаленных локусов и возможной бактериемией [2]. Отдельные характеристики пациентов (таблица) оценивались в следующих группах: без БЦЖ-ассоциированных осложнений, с БЦЖитом и с генерализованной БЦЖ-ассоциированной инфекцией. Также отдельные показатели сравнивались между группами пациентов с ТКИН и ХГБ.

Статистический анализ

Медиана наблюдения за пациентами после ТГСК составила 30 (от 1 до 227) месяцев. Показатели выживаемости и кумулятивной вероятности событий рассчитывались по методу Каплана–Майера. Общая выживаемость (ОВ) рассчитывалась от даты ТГСК до

смерти пациента по любой причине, цензурирование живущих на момент анализа данных пациентов проводилось 31.03.2021. Для сравнения качественных переменных использовался χ^2 -тест, количественных переменных – непараметрический U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни. Статистически достоверными считались различия при $p < 0,05$. Статистический анализ данных проводился с использованием программы IBM® SPSS Statistics, версия 23.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди 45 пациентов, включенных в исследование, у 33 (73,3%) развились посттрансплантационные осложнения, ассоциированные с вакциной БЦЖ (таблица): у 11 (24,4%) были признаки БЦЖита, у 22 (48,9%) – признаки генерализованной БЦЖ-ассоциированной инфекции. Возраст пациентов, включенных в исследование, на момент выполнения ТГСК, составил от 0,6 до 13 лет (средний возраст $2,6 \pm 0,4$ года, медиана 1,5 года). При этом достоверно меньше медиана возраста была в группе пациентов, развивших генерализованную БЦЖ-инфекцию после ТГСК (0,5 года), в отличие от пациентов без БЦЖ-ассоциированных осложнений (3,5 года). Характеристика групп пациентов с БЦЖ-ассоциированными осложнениями (БЦЖитом и генерализованной БЦЖ-инфекцией) после ТГСК представлена в таблице.

Доля пациентов с ПИД, развивших БЦЖ-ассоциированные осложнения в посттрансплантационном периоде, значимо ($p = 0,04$) различалась в зависимости от исходного диагноза: в то время как у 22 (84,6%) больных с ТКИН в посттрансплантационном периоде развились БЦЖ-ассоциированные осложнения, среди пациентов с ХГБ такие осложнения отмечались у 11 (57,9%) человек (рисунок 1).

Наличие БЦЖ-ассоциированных осложнений до ТГСК явилось значимым предиктором для развития посттрансплантационных БЦЖ-ассоциированных осложнений. Так, у пациентов с предтрансплантационным анамнезом БЦЖ-ассоциированных осложнений после ТГСК лишь у 16,7% таковые отсутствовали, в то время как у больных без БЦЖ-ассоциированных предтрансплантационных осложнений не было отмечено их развитие в 66,7% ($p = 0,01$; рисунок 2).

При этом ни у одного пациента с ХГБ и отсутствием БЦЖ-ассоциированных осложнений до трансплантации не развились такие осложнения в посттрансплантационном периоде. В то время как среди 6 больных с ТКИН, не имевших перед ТГСК БЦЖ-ассоциированных осложнений, в посттрансплантационном периоде у 2 отмечалось развитие БЦЖита, а у 1 – генерализованной БЦЖ-ассоциированной инфекции (таблица).

Таблица

Характеристика групп пациентов с БЦЖ-ассоцированными осложнениями после ТГСК

Table

Characteristics of the groups of patients with BCG vaccine-related complications after hematopoietic stem cell transplantation (HSCT)

Характеристика Characteristic	Вся группа The whole group	Без осложнений No complications	БЦЖит BCGitis	Генерализованная БЦЖ-инфекция Generalized BCG infection	p
Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)	45 (100)	12 (26,7)	11 (24,4)	22 (48,9)	–
Медиана возраста пациентов на момент трансплантации, годы Median age at transplantation, years	1,5	3,5	1,0	0,5	0,02 ¹
Число пациентов с ТКИН, n (%) Number of SCID patients, n (%)	26 (57,8)	4 (15,4)	8 (30,8)	14 (53,8)	–
Число пациентов с ХГБ, n (%) Number of CGD patients, n (%)	19 (42,2)	8 (42,1)	3 (15,8)	8 (42,1)	–
Число пациентов с БЦЖ-ассоцированными осложнениями до ТГСК, n (%) Number of patients with BCG vaccine-related complications prior to HSCT, n (%)	36 (80,0)	6 (16,7)	10 (27,8)	20 (55,5)	0,01 ²
Число пациентов без БЦЖ-ассоцированных осложнений до ТГСК, n (%) Number of patients without any BCG vaccine-related complications prior to HSCT, n (%)	9 (20,0)	6 (66,7)	1 (11,1)	2 (22,2)	
Число пациентов с ХГБ без БЦЖ-ассоцированных осложнений до ТГСК, n (%) Number of CGD patients without any BCG vaccine-related complications prior to HSCT, n (%)	3 (6,7)	3 (100)	0 (0)	0 (0)	0,16 ³
Число пациентов с ТКИН без БЦЖ-ассоцированных осложнений до ТГСК, n (%) Number of SCID patients without any BCG vaccine-related complications prior to HSCT, n (%)	6 (13,3)	2 (33,3)	3 (50,0)	1 (16,7)	
Медиана восстановления лейкоцитов, дни Median time to leukocyte recovery, days	18,0	16,5	18,0	19,0	0,80
ОВ пациентов, % OS of patients, %	79,5 ± 6,6	80,2 ± 12,8	77,9 ± 14,1	79,7 ± 9,3	0,96

Примечание. ¹ – оценивались различия между группами пациентов без осложнений и группой больных с генерализованными осложнениями БЦЖ; ² – оценивались различия между группами пациентов (без БЦЖ-ассоцированных осложнений, с БЦЖитом и с генерализованной БЦЖ-инфекцией после ТГСК) в зависимости от наличия БЦЖ-ассоцированных осложнений до ТГСК; ³ – оценивались различия между группами пациентов (без БЦЖ-ассоцированных осложнений, с БЦЖитом и с генерализованной БЦЖ-инфекцией после ТГСК) в зависимости от исходного диагноза (ХГБ или ТКИН)

Notes. SCID – severe combined immunodeficiency; CGD – chronic granulomatous disease; OS – overall survival; ¹ – we assessed the differences between the groups of patients without any complications and the group of patients with generalized BCG complications; ² – we assessed the differences between the groups of patients (without any BCG vaccine-related complications, with BCGitis and with generalized BCG infection after HSCT) according to the presence or absence of BCG vaccine-related complications prior to HSCT; ³ – we assessed the differences between the groups of patients (without any BCG vaccine-related complications, with BCGitis and with generalized BCG infection after HSCT) according to the primary diagnosis (CGD or SCID)

Сроки восстановления лейкопоза после ТГСК достоверно не отличались в различных группах пациентов с БЦЖ-ассоцированными осложнениями после ТГСК ($p = 0,80$), медиана времени восстановления лейкопоза для всей группы пациентов составила 18 дней (таблица).

Генерализованная БЦЖ-ассоциированная инфекция клинически проявлялась поражением различных локусов в организме (рисунок 3), лихорадкой и нередко присоединением воспалительного синдрома восстановления иммунитета.

У части пациентов инфекционные очаги обнаруживались на коже, в подкожной клетчатке (рисунок 4), в легких, печени, в лимфатических узлах, у 1 больного воспалительные гранулемы были выявлены в биоптате участка тонкой кишки, удаленной в ходе оперативного вмешательства по поводу странгуляционной кишечной непроходимости.

У пациентов с ТКИН течение БЦЖ-ассоциированных осложнений часто имело волнообразный характер, нередко реактивация инфекционного процесса отмечалась на фоне иммунной реконструкции уже после 60-го и даже 100-го дня после ТГСК. При этом кумулятивная вероятность разрешения осложнений к 100-му дню после ТГСК была достоверно выше ($p < 0,001$; рисунок 5) у пациентов с дефектом фагоцитоза в отличие от больных с дефицитом Т-клеток, у пациентов с ХГБ она составила 100%, с ТКИН – $68,4 \pm 10,7\%$. Медиана редукции проявлений БЦЖ-инфекции у пациентов с ХГБ составила 30 (20–100) дней, у больных с ТКИН – 100 (50–370) дней ($p < 0,001$).

Из всей группы включенных в исследование пациентов умерли 8: от инфекционно-септических осложнений – 5 больных, от кровоизлияния в головной мозг на фоне инфекционного поражения эндо-

тения сосудов и нарушения гемостаза – 2, причиной смерти 1 пациента стал диффузный альвеолярный геморраж. Непосредственно БЦЖ-ассоциированные осложнения не явились причиной летальности ни у одного из пациентов. ОВ всей группы больных,

Рисунок 1

Доля пациентов с БЦЖ-ассоциированными осложнениями после ТГСК в зависимости от исходного диагноза (ТКИН или ХГБ)

Figure 1

The proportion of patients with BCG vaccine-related complications after HSCT according to the primary diagnosis (SCID or CGD)

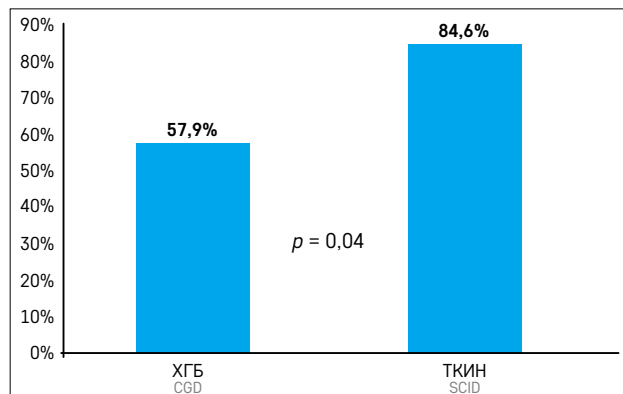


Рисунок 2

БЦЖ-ассоциированные осложнения после ТГСК в зависимости от их наличия до трансплантации

Figure 2

BCG vaccine-related complications after HSCT according to the presence or absence of BCG complications prior to transplantation

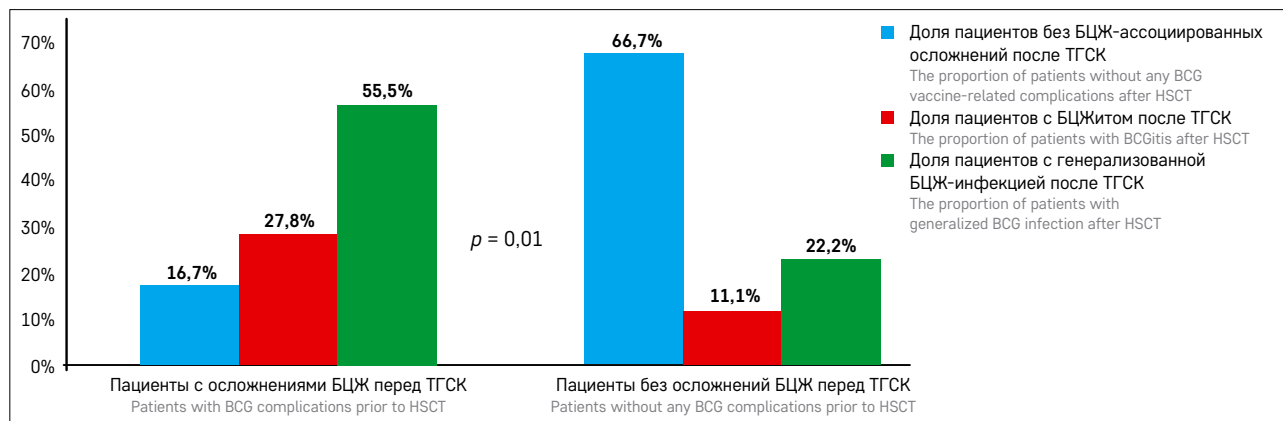
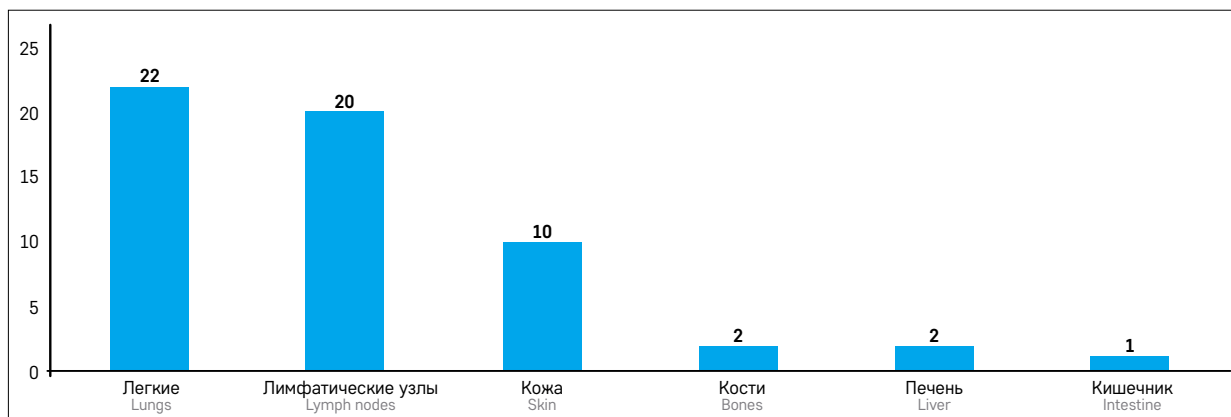


Рисунок 3

Локусы поражения при генерализованной БЦЖ-инфекции

Figure 3

Areas of involvement in generalized BCG infection



включенных в исследование, составила $79,5 \pm 6,6\%$ (таблица, рисунок 6).

Не было обнаружено значимых различий в ОВ между группами пациентов без БЦЖ-ассоциированных осложнений, с БЦЖитом и с генерализованной БЦЖ-инфекцией после ТГСК: $80,2 \pm 12,8\%$, $77,9 \pm 14,1\%$, $79,7 \pm 9,3\%$ соответственно ($p = 0,96$; таблица).

Также не отмечено значимых различий в ОВ между группами пациентов с предтрансплантационными осложнениями БЦЖ ($76,1 \pm 8,2\%$) и без таковых ($88,9 \pm 10,5\%$; $p = 0,47$) и между группами больных с ХГБ ($85,3 \pm 10,1\%$) и ТКИН ($74,7 \pm 9,1\%$; $p = 0,28$; рисунок 7).

Следует отметить, что у части пациентов до ТГСК профилактический прием антимикобактериальных препаратов был нерегулярным, прерывистым либо они были отменены на длительный срок полностью. У 3 таких пациентов с ХГБ отмечалось наиболее длительное и тяжелое течение БЦЖ-ассоциированных осложнений после ТГСК, при этом у больных, непрерывно принимавших противотуберкулезные препараты до трансплантации, осложнения БЦЖ были купированы практически сразу после восстановления

Рисунок 4

Множественные воспалительные очаги с некрозом кожи и подкожной клетчатки при генерализованной БЦЖ-ассоциированной инфекции у пациента с ТКИН после ТГСК

Figure 4

Multiple inflammatory foci with necrosis of the skin and subcutaneous tissue in generalized BCG-related infection in the patient with SCID after HSCT



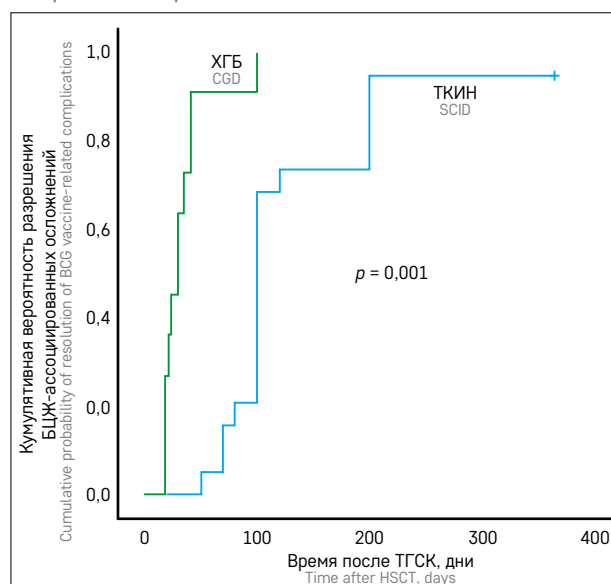
функции трансплантата. У пациентов с ТКИН течение БЦЖ-ассоциированных осложнений в ряде случаев было длительным, проявления инфекции сохранялись, несмотря на комплексную терапию, восстановление числа лимфоцитов и купирование всех остальных посттрансплантационных осложнений (рисунок 5), у 1 больного течение генерализованной БЦЖ-ассоциированной инфекции продолжалось до 12 мес. У 4 пациентов длительное течение БЦЖита с поражением регионарных лимфоузлов после ТГСК потребовало хирургического лечения – иссечения пораженных тканей. У 18 (54,5%) пациентов с БЦЖ-ассоциированными осложнениями в посттрансплантационном периоде отмечалось развитие воспалительного синдрома восстановления иммунитета, для купирования которого применялись различные комбинации противовоспалительных препаратов: у всех больных использовались глюкокортикостероиды, в 11 (61,1%) случаях успешно применялся антагонист рецептора интерлейкина-6 (тоцилизумаб), у 2 (11,1%) пациентов с диссеминированным БЦЖ-ассоциированным поражением мягких тканей применение антагониста рецептора интерлейкина-1 (анакинра) показало клиническую эффективность – интенсивность и распространенность воспалительных очагов стали менее выраженными. Следует отметить, что развитие воспалительного синдрома восстановления иммунитета развивалось у пациентов на фоне полиэтиологического инфекционного процесса, обусловленного не только БЦЖ-этиологией, но и грибковой, вирусной, сочетанной бактериальной этиологией.

Рисунок 5

Кумулятивная вероятность разрешения БЦЖ-ассоциированных осложнений у пациентов с ХГБ и ТКИН после ТГСК

Figure 5

The cumulative probability of resolution of BCG vaccine-related complications in patients with CGD and SCID after HSCT



ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

В представленном ретроспективном наблюдательном исследовании показана характеристика пациентов с ПИД после ТГСК, которые были планово привиты вакциной БЦЖ. Считается, что больные с дефицитом Т-лимфоцитов подвержены более высокому риску развития осложнений, связанных с вакциной БЦЖ, по сравнению с пациентами с

дефектом фагоцитарного звена, что указывает на ключевую роль Т-клеток в контроле течения микобактериальной инфекции [22]. Несмотря на отсутствие в литературе [23] описания развития БЦЖ-ассоциированных осложнений у пациентов с ХГБ после ТГСК, в нашем исследовании мы могли наблюдать даже генерализованные формы осложнений БЦЖ у таких пациентов с затяжным течением вплоть до 100-го дня после трансплантации. Вероятно, у части пациентов с ХГБ, включенных в данное исследование, развитие ассоциированных с БЦЖ осложнений было связано с нарушением режима антимикобактериальной профилактики до ТГСК. Достоверно меньше

Рисунок 6

ОВ всей группы пациентов

Figure 6

OS of the whole group of patients

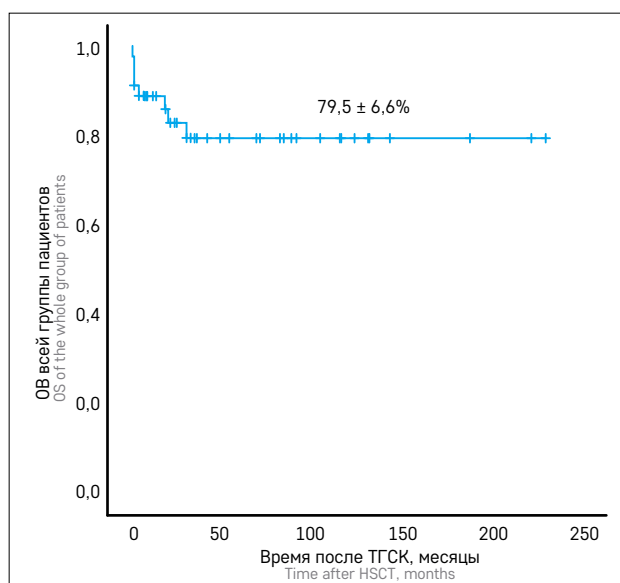
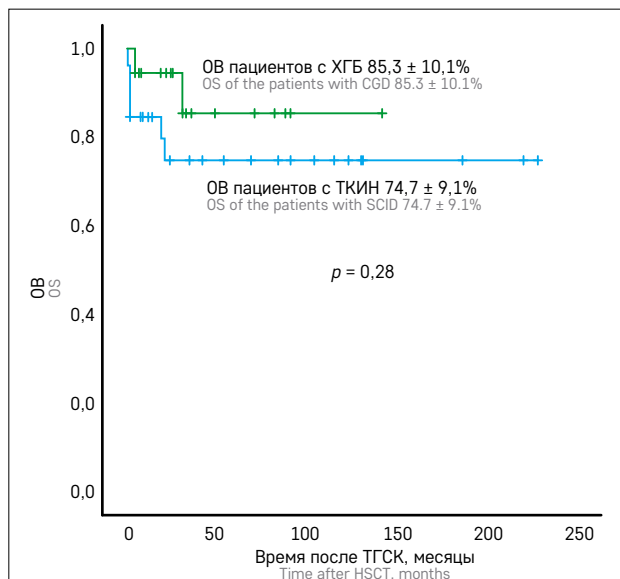


Рисунок 7

ОВ пациентов с ХГБ и ТКИН (слева) и пациентов с наличием и без предтрансплантационных БЦЖ-ассоциированных осложнений (справа)

Figure 7

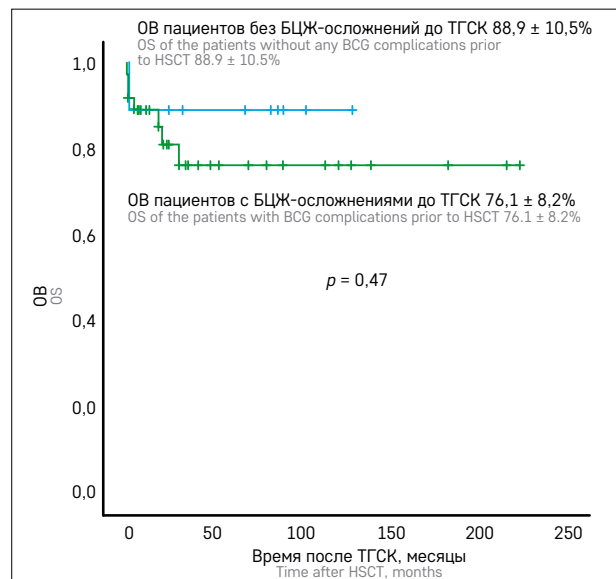
The OS of the patients with CGD and SCID (on the left) and the OS of the patients with and without pre-transplant BCG-related complications (on the right)



оказалась медиана возраста на момент выполнения трансплантации в группе пациентов, развивших генерализованную БЦЖ-инфекцию после ТГСК (0,5 года), в отличие от больных без посттрансплантационных БЦЖ-ассоциированных осложнений (3,5 года), что, по-видимому, связано с изначально более тяжелым течением инфекционных осложнений и ранней манифестацией проявлений ПИД в группе пациентов с генерализованной БЦЖ-ассоциированной инфекцией, а соответственно, и более ранним выполнением у них ТГСК.

ОВ в группах пациентов с ХГБ и ТКИН в нашем исследовании достоверно не отличалась, как не отличалась она и в группах больных без БЦЖ-ассоциированных осложнений, пациентов с БЦЖитом и генерализованной БЦЖ-инфекцией в посттрансплантационном периоде. Также не было значимых различий в ОВ между группами пациентов с предтрансплантационными БЦЖ-ассоциированными осложнениями и без таковых. Кроме того, ни у одного из погибших пациентов, включенных в наше исследование, БЦЖ-ассоциированные осложнения не явились непосредственной причиной смерти, хотя в литературе описаны случаи посттрансплантационной летальности, обусловленной осложнениями БЦЖ [2].

У большинства пациентов с ХГБ в нашем исследовании осложнения, ассоциированные с БЦЖ, разрешались достоверно быстрее (к 100-му дню в 100% случаев), чем у больных с ТКИН (к 100-му дню лишь у 68,4% пациентов отмечалось разрешение осложнений), многие из которых даже после успешно проведенной трансплантации, восстановления количества лимфоцитов и разрешения всех



посттрансплантационных осложнений продолжали страдать от осложнений БЦЖ и получать комбинированную антимикобактериальную терапию в условиях стационара. Тяжелое и длительное течение БЦЖ-ассоциированных осложнений у пациентов с ТКИН, по-видимому, связано с их исходно более тяжелым инфекционным и соматическим статусом в связи с комбинированным иммунодефицитом, дефицитом Т-клеток, с последующей более медленной иммунной реконституцией в посттрансплантационном периоде.

Наличие осложнений, ассоциированных с БЦЖ, до трансплантации явилось значимым предиктором развития таких осложнений в посттрансплантационном периоде, но не влияло на ОВ пациентов. Интенсивность терапии осложнений БЦЖ после ТГСК возрастала у пациентов с генерализованными формами инфекции, когда помимо 3–4 антимикобактериальных препаратов нередко назначались лекарственные средства, направленные на купирование воспалительного синдрома восстановления иммунитета, – глюкокортикостероиды, антагонисты рецепторов интерлейкинов-6 и -1. Воспалительный синдром восстановления иммунитета, ассоциированный с БЦЖ-инфекцией, у пациентов в посттрансплантационном периоде описан в недавнем исследовании A. Laberko и соавт. (2020) у пациентов с ТКИН [18]. В нашем исследовании у 54,5% пациентов на фоне восстановления иммунитета отмечалось развитие лихорадки, системного воспаления с повышением провоспалительных маркеров и клиническим ухудшением инфекционного процесса. Однако, учитывая полиэтиологичный инфекционный процесс (микобактериальный, вирусно-бактериальный, грибковый) у всех данных пациентов, ассоциировать воспалительный синдром восстановления иммунитета у больных в нашем исследовании исключительно с БЦЖ-инфекцией не представляется возможным. Тем не менее эскалация антимикобактериальной, антибактериальной, противогрибковой терапии, а также подключение противовоспалительных препаратов (глюкокортикостероиды, антагонисты интерлейкинов-1 и -6) привели к успешному купированию данного осложнения у всех пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, БЦЖ-ассоциированные осложнения у пациентов с ПИД после ТГСК являются серьезной проблемой для клинициста, поскольку

значимо утяжеляют течение посттрансплантационного периода, нередко носят затяжной характер и плохо поддаются стандартному антимикобактериальному лечению, а также, по данным литературы, в тяжелых случаях могут стать причиной летальности. Генерализованная БЦЖ-ассоциированная инфекция после ТГСК наблюдается как при ТКИН, так и при ХГБ, может сопровождаться воспалительным синдромом восстановления иммунитета, несмотря на соответствующее лечение антимикобактериальными препаратами, требует эскалации антимикробной терапии и подключения противовоспалительных препаратов (глюкокортикостероиды, антицитокиновые препараты). Предтрансплантационная БЦЖ-ассоциированная инфекция – существенный негативный прогностический фактор для развития осложнений после ТГСК. Подробный медицинский и семейный анамнез до введения вакцины БЦЖ имеет решающее значение в предотвращении развития БЦЖ-ассоциированных осложнений у пациентов с ПИД. Перспективной также представляется разработка новых видов противотуберкулезных вакцин, безопасных для пациентов с ПИД. Важное значение имеет соблюдение непрерывной профилактической схемы приема антимикобактериальных препаратов у больных с установленным диагнозом ТКИН или ХГБ, которые получили после рождения вакцину БЦЖ. Кроме того, необходима разработка основанных на обмене опытом и клинических доказательных исследованиях рекомендаций по профилактике и лечению БЦЖ-ассоциированных осложнений у пациентов с ПИД как до, так и после ТГСК.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Machneva E.B. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2395-4045>

Mezentseva A.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3211-6158>

Olkhova L.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7531-6443>

Pristanskova E.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4569-657X>

Burya A.E. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4170-7152>

Konstantinova V.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2652-8642>

Filina O.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2136-3287>

Nikolaeva Yu.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7034-1730>

Svetacheva A.A. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0040-2881>

Blagonravova O.L. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1587-3256>

Kirghizov K.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2945-284X>

Skorobogatova E.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4431-1444>

Литература

- WHO. Global tuberculosis report 2019. WHO; 2020. Доступно по: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2020>. Ссылка активна на 26.04.2021.
- NaserEddin A., Dinur-Schejter Y., Shadur B., Zaidman I., Even-Or E., Averbuch D., et al. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Vaccine-associated Complications in Immunodeficient Patients Following Stem Cell Transplantation. *J Clin Immunol* 2021; 41 (1): 147–62. DOI: 10.1007/s10875-020-00892-6
- Zwerling A., Behr M.A., Verma A., Brewer T.F., Menzies D., Pai M. The BCG World Atlas: a database of global BCG vaccination policies and practices. *PLoS Med* 2011; 8 (3): e1001012. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001012
- Ying W., Sun J., Liu D., Hui X., Yu Y., Wang J., Wang X. Clinical characteristics and immunogenetics of BCGosis/BCGitis in Chinese children: a 6 year follow-up study. *PLoS One* 2014; 9 (4): e94485. DOI: 10.1371/journal.pone.0094485
- Zufferey C., Germano S., Dutta B., Ritz N., Curtis N. The contribution of non-conventional T cells and NK cells in the mycobacterial-specific IFN γ response in Bacille Calmette-Guérin (BCG)-immunized infants. *PLoS One* 2013; 8 (10): e77334. DOI: 10.1371/journal.pone.0077334
- Marciano B.E., Huang C.Y., Joshi G., Rezaei N., Carvalho B.C., Allwood Z., et al. BCG vaccination in patients with severe combined immunodeficiency: complications, risks, and vaccination policies. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (4): 1134–41. DOI: 10.1016/j.jaci.2014.02.028
- Hesseling A.C., Rabie H., Marais B.J., Manders M., Lips M., Schaaf H.S., et al. Bacille Calmette-Guérin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *Clin Infect Dis* 2006; 42 (4): 548–58. DOI: 10.1086/499953
- Fekrvand S., Yazdani R., Olbrich P., Genery A., Rosenzweig S.D., Condino-Neto A., et al. Aghamohammadi A. Primary Immunodeficiency Diseases and Bacillus Calmette-Guérin (BCG)-Vaccine-Derived Complications: A Systematic Review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8 (4): 1371–86. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.01.038
- Norouzi S., Aghamohammadi A., Mamiishi S., Rosenzweig S.D., Rezaei N.J. Bacillus Calmette-Guérin (BCG) complications associated with primary immunodeficiency diseases. *Infect* 2012; 64 (6): 543–54. DOI: 10.1016/j.jinf.2012.03.012
- Canessa C., Romano F., Lippi F., Bianchi L., Kashef S., Rezaei N., et al. Bcgitis and vaccine-derived poliovirus infection in a patient with a novel deletion in RAG1 binding site. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2013; 26 (2): 511–5. DOI: 10.1177/039463201302600225
- Fischer A., Notarangelo L.D., Neven B., Cavazzana M., Puck J.M. Severe combined immunodeficiencies and related disorders. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15061. DOI: 10.1038/nrdp.2015.61
- Roxo-Junior P., Silva J., Andrea M., Oliveira L., Ramalho F., Bezerra T., Nunes A.A. A family history of serious complications due to BCG vaccination is a tool for the early diagnosis of severe primary immunodeficiency. *Ital J Pediatr* 2013; 39: 54. DOI: 10.1186/1824-7288-39-54
- Bukhari E., Alaklobi F., Bakheet H., Alrabiah A., Alotibi F., Aljobair F., et al. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease in Saudi children: clinical profile, microbiology, immunology evaluation and outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20 (17): 3696–702. PMID: 27649674.
- Rosain J., Kong X.F., Martinez-Barriarte R., Oleaga-Quintas C., Ramirez-Alejo N., Markle J., et al. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: 2014–2018 update. *Immunol Cell Biol* 2019; 97 (4): 360–7. DOI: 10.1111/imcb.12210
- Zhou Q., Hui X., Ying W., Hou J., Wang W., Liu D., et al. A Cohort of 169 Chronic Granulomatous Disease Patients Exposed to BCG Vaccination: a Retrospective Study from a Single Center in Shanghai, China (2004–2017). *J Clin Immunol* 2018; 38 (3): 260–72. DOI: 10.1007/s10875-018-0486-y
- Naselli A., Losurdo G., Giardino S., Morreale G., Savioli C., Castagnola E. Successful management of cutaneous BCG dissemination in a child affected by SCID and receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant* 2015; 50 (12): 1572. E20.
- Pariyaprasert W., Pacharn P., Visitsunthorn N., Chokephaibulkit K., Sanpakit K., Viprakasit V., et al. Successful treatment of disseminated BCG infection in a SCID patient with granulocyte colony stimulating factor. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2008; 26 (1): 71.
- Laberko A., Yukhacheva D., Rodina Y., Abramov D., Kononov D., Radygina S., et al. BCG-Related Inflammatory Syndromes in Severe Combined Immunodeficiency After TCR $\alpha\beta$ /CD19 $^{+}$ Depleted HSCT. *J Clin Immunol* 2020; 40 (4): 625–36. DOI: 10.1007/s10875-020-00774-x. Epub 2020 May 6. PMID: 32377975.
- Dhasmana D.J., Dheda K., Ravn P., Wilkinson R.J., Meintjes G. Immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy: pathogenesis, clinical manifestations and management. *Drugs* 2008; 68 (2): 191–208. DOI: 10.2165/00003495-200868020-00004. PMID: 18197725.
- Sereti I., Sheikh V., Shaffer D., Phanuphak N., Gabriel E., Wang J., et al. Prospective International Study of Incidence and Predictors of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome and Death in People Living With Human Immunodeficiency Virus and Severe Lymphopenia. *Clin Infect Dis* 2020; 71 (3): 652–60. DOI: 10.1093/cid/ciz877
- Shearer W.T., Dunn E., Notarangelo L.D., Dvorak C.C., Puck J.M., Logan B.R., et al. Establishing diagnostic criteria for severe combined immunodeficiency disease (SCID), leaky SCID, and Omenn syndrome: the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium experience. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133 (4): 1092–8. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.09.044
- Moliva J.L., Turner J., Torrelles J.B. Immune Responses to Bacillus Calmette-Guérin Vaccination: Why Do They Fail to Protect against Mycobacterium tuberculosis? *Front Immunol* 2017; 8: 407. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00407
- Lin C.J., Wang S.C., Ku C.L., Kao J.K., Chen M., Liu C.S. Successful Unrelated Cord Blood Stem Cell Transplantation in an X-linked Chronic Granulomatous Disease Patient with Disseminated BCG-induced Infection. *Pediatr Neonatol* 2015; 56 (5): 346–50. DOI: 10.1016/j.pedneo.2013.04.001