

Еженедельный эпидемиологический бюллетень

23 февраля 2018 года, 93-й год

№ 8, 2018, 93, 73–96

<http://www.who.int/wer>

БЦЖ вакцины: документ по позиции ВОЗ - февраль 2018

Введение

В соответствии с возложенными на организацию обязанностями предоставлять государствам-членам информацию по политике в области здравоохранения ВОЗ публикует серию регулярно обновляемых документов с изложением своей позиции по вакцинам и их комбинациям, которые используются против болезней, представляющих международное значение для общественного здравоохранения. Эти документы, в первую очередь, касаются использования вакцин в рамках широкомасштабных программ иммунизации. Они обобщают основную информацию о болезнях и вакцинах и излагают текущую позицию ВОЗ относительно использования вакцин в глобальном контексте.

Документы рассматриваются международными экспертами и сотрудниками ВОЗ, а затем анализируются и утверждаются Стратегической консультативной группой экспертов ВОЗ (СКГЭ) по иммунизации (<http://www.who.int/immunization/sage/en/>). Методология GRADE была использована для систематизированной оценки качества имеющихся данных. Процесс принятия решений СКГЭ отражен в таблице «рекомендованных данных». Описание процесса разработки документов по позиции относительно вакцин можно найти на сайте: http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

Эти документы предназначены для использования, в основном, сотрудниками национальных служб здравоохранения и руководителями программ иммунизации. Они также могут представлять интерес для международных финансирующих агентств, консультативных групп, производителей вакцин, медицинской общественности, научных изданий и населения.

Этот документ заменяет аналогичный документ по позиции ВОЗ 2004 года¹ и пересмотренное руководство ВОЗ по вакцинации БЦЖ младенцев, подверженных риску инфицирования вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) 2007 года². В нем представлены последние разработки в области туберкулеза, а также пересмотренные рекомендации по иммунизации ВИЧ-инфицированных детей, и вновь подчеркивается важность вакцинации БЦЖ при рождении. Этот документ по позиции также содержит рекомендации по использованию БЦЖ для профилактики лепры. Рекомендации по использованию вакцины БЦЖ обсуждались СКГЭ в октябре 2017 года; данные, представленные на этом совещании, могут быть получены на сайте www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/.

Общие данные

Эпидемиология

Туберкулез

Возбудителем туберкулеза человека (ТБ) является бактерия *Mycobacterium tuberculosis*. В группу микобактерий туберкулеза входят следующие виды бактерий, которые также могут вызывать заболевание у человека: *M.bovis*, *M.africanum*, *M.canettii*, *M.caprae*, *M.microti* и *M.pinnipedii*.

У детей туберкулез чаще всего встречается в возрасте младше 5 лет. ТБ легких (ТБЛ) является преобладающей формой ТБ у детей в большинстве популяций, однако также распространен и внелегочный ТБ (около 30-40% случаев). Внелегочный ТБ может иметь место в самых разнообразных анатомических частях тела. У детей туберкулез развивается в течение 1 года после инфицирования, поэтому наличие туберкулеза у детей является показателем продолжающейся передачи *M. tuberculosis* среди населения³.

Младенцы и дети младшего возраста (особенно в возрасте до 2х лет) подвержены риску развития тяжелого диссеминированного заболевания, ассоциируемого с высоким уровнем смертности. У младенцев время между инфицированием и заболеванием может быть короче, чем у детей более старшего возраста, а течение заболевания может быть более острым, напоминая тяжелую рецидивирующую или стойкую пневмонию. ТБ следует подозревать при наличии слабой реакции на соответствующие антибиотики. В таких ситуациях часто имеет значение выявленный источник инфекции³.

Существует повышенный риск развития ТБ среди подростков, у которых заболевание обычно представляет собой легочное заболевание, как среди взрослых, и результат анализа мазка мокроты часто положительный. Таким образом, ТБ у подростков часто является контагиозным и служит источником передачи³.

По оценкам, во всем мире более 1.7 млрд. инфицированных *M.tuberculosis* лиц, и из них у 5-15% в течение жизни развивается активный ТБ^{4,5}. По оценкам, в 2016 году у 10.4 млн. лиц развился активный ТБ, 6.2 млн. из которых мужчины, а 3.2 млн. - женщины и около 1 млн. - дети (500 000 мальчиков и 490 000 девочек). ВИЧ-инфицированные лица составляли 10% от общего числа больных⁵. В 2016 году 1.7. млн. лиц умерло от ТБ, в том числе 400 000 ВИЧ-инфицированных. По оценке, в число умерших входило 253 000 детей (201 000 ВИЧ-негативных детей и 52 000 ВИЧ-позитивных).

Средний мировой показатель успешности лечения новых случаев туберкулеза в 2015 году составил 83%. В период с 2000 по 2016 г. лечение туберкулеза спасло во всем мире 53 миллиона жизней, в том числе более 3 миллионов жизней в 2016 году. Заболеваемость ТБ снижается примерно на 2% в год, а показатель смертности - около 3% в год. Однако, несмотря на достигнутые успехи, ТБ оставался одной из основных инфекций в мире, приводящих к смертельному исходу в 2016 году⁵. В 2016 году показатель летальности варьировал от <5% в нескольких странах до >20% в большинстве стран Африканского региона ВОЗ, что отражает неравенство между странами в отношении доступности диагностики и лечения ТБ⁵.

M.tuberculosis продолжает распространяться в основном среди бедных слоев населения, в переполненных людями и плохо вентилируемых местах. ВИЧ-инфекция, недоедание, табакокурение и диабет являются предрасполагающими факторами для ТБ. Из 10.4 млн. первичных случаев заболевания туберкулезом в мире в 2016 году 1.9 млн. случаев были сопряжены с пониженным питанием, 1 млн. - с ВИЧ-инфекцией, 0.8 млн. - с курением и 0.8 млн. - с диабетом⁵. Популяции повышенного риска в отношении туберкулеза включают детей в возрасте до 5 лет и лиц с ВИЧ-инфекцией. К числу других уязвимых групп населения относятся беженцы, мигранты, бедные слои городского населения и заключенные⁵.

Туберкулез является предотвращаемым и излечиваемым заболеванием, но большинство случаев не диагностируется. В 2016 году только 40% детей, больных туберкулезом, общее количество которых, по оценкам, составило 1 млн., было зарегистрировано в рамках национальных программ по борьбе с ТБ. Кашель с выделением мокроты не так широко распространен среди детей, и пробы для диагностики трудно получать⁵.

Наибольший риск развития активного туберкулеза после первичного инфицирования наблюдается среди детей раннего возраста, с риском в течение первого года жизни на уровне 40-60%⁶. Риск развития ТБЛ среди детей в возрасте 5-10 лет <0.5–2% , среди детей старше 10 лет - 10-20%. Очень маленькие дети подвергаются повышенному риску развития тяжелых заболеваний, таких как туберкулезный менингит или милиарный диссеминированный ТБ, которые обычно вызывают смертельные исходы. Дети, которые умирают от туберкулеза, часто очень малы и/или никогда не получали лечения⁷. Дети, подвергнувшиеся воздействию ТБ, обычно не получают превентивной терапии (из-за пробелов в политике-практике или недоступности превентивной терапии). В 2014 году, по оценкам, около 67 млн. детей были инфицированы *M.tuberculosis*⁵. В 2016 году только 161 740 детей в возрасте до 5 лет (т. е. 13% из 1.3 млн. детей, подлежащих терапии) были обеспечены превентивной ТБ терапией⁵.

По оценкам ВОЗ, в мире в 2016 году было 600 000 новых случаев ТБ, устойчивых к рифампицину, самому эффективному препарату первой линии, из которых в 490 000 случаях наблюдалась множественная лекарственная устойчивость (МЛУ-ТБ). Только 22% лиц, нуждающихся в лечении, было зарегистрировано в 2016 году, и начато лечение. Согласно глобальным данным, средний показатель эффективности лечения пациентов с МЛУ-ТБ составил всего 54%. По оценкам, в 2016 году у 6.2% больных с МЛУ-ТБ имел место ТБ с широкой лекарственной устойчивостью (ШЛУ-ТБ). В 2014 году показатель эффективности лечения больных с ШЛУ-ТБ составил 30%.

Лепра

Лепра вызывается *Mycobacterium leprae* и в основном поражает кожу и периферические нервы. Лепра, особенно при наличии деформаций, является стигматизирующим заболеванием. Случаи лепры, как правило, наблюдаются в кластерах. Лепра в основном поражает взрослых, но также встречается и среди детей. У детей, как правило, она наблюдается в возрасте старше 5 лет, но может возникнуть и раньше. Во всех регионах лепра чаще встречается среди мужчин; причина такой гендерной разницы неясна. Лепра редко является причиной смерти; однако она может привести к утрате трудоспособности,

которая может возникнуть в результате неврита в любое время течения заболевания, в том числе через месяцы или годы после завершения лечения антибиотиками. Косвенное влияние этого заболевания может быть причиной более высокой смертности среди лиц, страдающих лепрой, по сравнению с населением в целом⁸.

Элиминация лепры, как проблемы здравоохранения (пораженность <1 на 10 000 населения), была достигнута на глобальном уровне в 2000 году, а затем на национальном уровне в 2005 году в большинстве эндемичных стран, благодаря осуществлению раннего выявления случаев и комбинированной терапии антибиотиками (множественная лекарственная терапия - MDT). Однако в 2016 году было зарегистрировано более 200 000 случаев заболевания, в том числе 12 819 новых случаев с заметными деформациями и второй группой инвалидности (ВГИ). Число новых случаев заболевания снижается примерно на 3% в год^{9, 10}. В Регионе ВОЗ для стран Юго-Восточной Азии наблюдается наибольшее бремя лепры, но случаи заболевания регистрируются в 114 странах мира. В 2016 году ВОЗ инициировала пятилетнюю Глобальную стратегию борьбы с лепрой с целью снижения бремени болезни, в рамках которой были поставлены 3 основные задачи, которые должны быть решены к 2020 году: (1) отсутствие инвалидности второй группы среди пациентов-детей, (2) сокращение числа новых случаев лепры с инвалидностью 2 группы до <1 случая на миллион населения, и (3) нулевое число стран, законодательство которых допускает дискриминацию в отношении больных лепрой⁸.

Путь передачи *M.leprae* остается неясным¹¹. Вероятно, это происходит путем вдыхания капель, содержащих *M.leprae*, но передача через кожный контакт и другим путем не может быть исключена. Резервуаром *M.leprae* являются броненосцы.

Язва Бурули и инфекции, вызываемые другими нетуберкулезными микобактериями (НТМ)

Язва Бурули, вызываемая бактерией *Mycobacterium ulcerans*, является хроническим заболеванием, которое поражает кожу, а иногда и кости, и может привести к устойчивым физическим недостаткам и длительной нетрудоспособности¹². В Африканском регионе ВОЗ заболеваемость язвой Бурули, по оценкам, составляет от 21 до 320 случаев на 100 000 населения, хотя уровни отчетности весьма низкие. В 2016 году в 11 странах было зарегистрировано 1864 новых случаев язвы Бурули¹³, а в период с 2006 по 2016 г. в Африке, Южной Америке и странах Западно-Тихоокеанского региона ВОЗ было зарегистрировано >42 000 случаев^{12, 14}. В 2016 году высокоэндемичными странами с более 100 зарегистрированных случаев являлись Австралия, Бенин, Гана, Демократическая Республика Конго, Камерун, Кот-д'Ивуар и Нигерия. Наибольшему риску инфицирования подвергаются дети в возрасте до 15 лет и взрослые в возрасте старше 49 лет¹⁵. Раннее выявление случаев заболевания и их лечение антибиотиками являются основным принципом стратегии по борьбе с язвой Бурули. Путь передачи еще не полностью ясен¹⁴.

Другие инфекции, вызываемые нетуберкулезными микобактериями, могут вызвать широкий спектр заболеваний, включая легочные заболевания, лимфаденит и поражения кожи, особенно у лиц с ослабленным иммунитетом¹⁶. Большинство легочных инфекций вызывается комплексом (МАС) *M.avium*, *M.kansasii* и *M.abscessus*¹⁷. Поскольку диагностика инфекций НТМ достаточно сложная, эпидемиология патогенных НТМ еще

не полностью ясна. НТМ, как правило, приобретаются в результате воздействия окружающей среды, а не в результате передачи от человека человеку¹⁸.

Возбудитель

Mycobacterium spp.

Бактерии рода *Mycobacterium* характеризуются тонкими неподвижными отростками, имеющими сложные стенки клеток с высоким содержанием липидов; они определяются кислотоустойчивой окраской по Цилю-Нельсену. Микобактерии строго аэробные. Многочисленные виды этого рода обычно различаются по темпам и оптимальной температуре роста, выделению пигментов и биологическим тестам. Бактерии, относящиеся к комплексу *M.tuberculosis*, характеризуются медленным ростом, что объясняет длительный инкубационный период после инфицирования этими организмами.

M.tuberculosis и *M.leprae* являются внутриклеточными патогенными бактериями, в то время как *M.ulcerans* обладает способностью находиться во внеклеточной матрице подкожных тканей, где она вызывает хронические некротические процессы.

Микобактерии в окружающей среде могут быть более распространенными в жарких и влажных условиях, чем в условиях умеренного климата. Среди видов микобактерий в окружающей среде наиболее распространенным является комплекс МАС. Данные свидетельствуют о том, что воздействие таких НТМ, как МАС в окружающей среде, может индуцировать перекрестную реактивность и модулировать течение инфекции, вызванной *M.tuberculosis*. Виды микобактерий могут дифференцироваться путем генетического тестирования и выявления их миколовых кислот путем применения жидкостной хроматографии высокого давления (ЖХВД)¹⁷⁻¹⁹.

Заболевание

Туберкулез

M.tuberculosis передается воздушно-капельным путем, когда лица с активным ТБЛ кашляют и тем самым выделяют в воздух бактерии. Обычно ТБ поражает легкие, хотя может также поражать другие места (внелегочный ТБ, особенно у детей). Симптомы и признаки туберкулеза значительно различаются в зависимости от возраста, иммунного статуса, места поражения и тяжести заболевания.

После вдыхания *M.tuberculosis* достигает легких, где бактерии растут в альвеолах, локальные макрофаги из костного мозга вызывают местную воспалительную реакцию. Однако *M.tuberculosis* может распространяться из места первичного инфицирования лимфой и кровью в другие части организма. В некоторых случаях, особенно у детей младшего возраста, гематогенное распространение может вызвать тяжелое первичное заболевание, включая милиарный ТБ и туберкулезный менингит. Когда *M.tuberculosis* находится в макрофагах, она может оставаться латентной в ткани хозяина. Реактивация латентной туберкулезной инфекции (ЛТБИ) часто ассоциируется с иммунодефицитом, например, у ВИЧ-инфицированных пациентов, которые подвержены более высокому риску, но механизмы, которые приводят к реактивации, все еще неясны²⁰. В общей популяции, в среднем 5-15% латентных инфекций прогрессирует в активный ТБ спустя месяцы или даже десятилетия⁵. У иммунокомпетентных лиц реактивация ТБЛ может развиваться из гранул (богатые макрофагами массы, содержащие бациллы), обычно

расположенных в верхних отделах легких. Классическими клиническими симптомами ТБ являются хронический кашель, умеренное повышение температуры и ночная потливость, усталость, пониженный аппетит и потеря веса²¹.

Иммунный ответ на *M.tuberculosis* включает в себя сложный клеточный процесс, который не полностью понятен, и поэтому создает проблемы для конструирования новых противотуберкулезных вакцин. Защита от диссеминированного заболевания у детей ассоциируется с ответом типа Th1, включающим CD4+ Т-клетки, которые продуцируют гамма-интерферон (IFN- γ). Иммунная система не в состоянии полностью контролировать и устранять инфекцию, которая прогрессирует до латентного состояния¹⁹.

Лепра

Лепра является хроническим инфекционным заболеванием, поражающим, в первую очередь, кожу и периферические нервы, которое может привести к грубым деформациям. Считается, что у большинства людей, инфицированных *M.leprae*, заболевание не разовьется, полагая, что иммунитет хозяина играет важную роль в развитии и лечении заболевания²². Клинические симптомы лепры также варьируют в зависимости от иммунного ответа хозяина²³.

Случаи лепры классифицируются следующим образом: (i) олигобациллярные, содержащие малое количество бацилл, случаи (ОБ) (5 или меньшее число поражений кожи), и (ii) мультибациллярные (МБ) случаи (>5 поражений кожи и/или поражение, по крайней мере, одного нервного ствола и/или положительный результат исследования мазка). Инкубационный период колеблется от 2 до 20 лет или даже более. К осложнениям относят устойчивые деформации, сенсорные нарушения и нарушения зрения. Лепра редко приводит к смертельному исходу.

Язва Бурули и инфекции, вызываемые другими нетуберкулезными микобактериями (НТМ)

Язва Бурули – это заболевание, вызывающее некроз кожи и тканей. Обычно оно начинается с возникновения безболезненной папулы или подкожного узелка, на месте которых через несколько недель или месяцев развиваются некротические язвы; это может привести к устойчивой деформации и длительной неработоспособности. *M.ulcerans* выделяет токсин миколактон, который вызывает повреждение тканей и подавляет иммунный ответ¹². Другие инфекции НТМ могут вызывать широкий спектр клинических проявлений, включая легочные заболевания.

Диагностика

Туберкулез

Активный ТБ

Активный ТБЛ можно диагностировать по рентгенологическим изменениям и положительным результатам бактериологического тестирования, и часто они предшествуют развитию симптомов, что предполагает пользу скрининга на ТБ, который может быть оправдан в отношении отдельных групп высокого риска.

Микроскопия мазка мокроты остается основным диагностическим методом, используемым во многих территориях с высоким бременем туберкулеза, несмотря на то,

что является относительно нечувствительным тестом. Чувствительность микроскопии мокроты у пациентов с внелегочным туберкулезом, у детей, а также у лиц с сочетанной ВИЧ-инфекцией еще ниже, так как они не выделяют мокроту, а другие биологические пробы сложно получить. У пациентов с внелегочным ТБ и у детей сбор проб для микроскопии часто является проблемой. Микроскопия кислотоустойчивых бактерий не может дифференцировать *M.tuberculosis* от нетуберкулезных микобактерий, или жизнеспособные от нежизнеспособных организмов, не может определить, являются ли штаммы лекарственно-восприимчивыми или лекарственно-устойчивыми. В рамках программ по борьбе с ТБ следует заменить микроскопию в качестве изначального диагностического теста на рекомендуемые ВОЗ методы быстрой диагностики (например, Xpert MTB/RIF на основе ПЦР или Ultra Assays), которые позволяют одновременно выявлять ТБ и лекарственно-устойчивый ТБ в течение 24-48 часов²⁴.

Для детей, как правило, характерно заболевание с малым количеством бактерий. Поэтому отрицательный результат теста у них не исключает ТБ. Диагностика ТБ у детей основывается на тщательной оценке всех данных анамнеза, клинического обследования и соответствующих исследований. Хотя бактериологическое подтверждение ТБ не всегда осуществимо, следует прибегать, когда это возможно, к микроскопии, культивированию или генотипированию (молекулярному) (например, XPERT MTB/RIF), респираторным или нереспираторным пробам, в зависимости от клинической картины³.

Латентная форма инфекции

ЛТБИ определяется, как состояние стойкого иммунного ответа на антигены *M.tuberculosis*, при отсутствии клинических проявлений в виде активной формы ТБ. Золотого стандартного теста в отношении ЛТБИ нет. Для определения ЛТБИ могут применяться туберкулиновая кожная проба (ТКП) или тест выделения гамма-интерферона клетками крови под воздействием микобактерии туберкулеза (IGRA); эти тесты не требуются для начала превентивного лечения ТБ у ВИЧ-инфицированных пациентов или у лиц младше 5 лет, которые контактируют с инфекцией в быту²⁵. Руководство ВОЗ в отношении ЛТБИ уделяет внимание вероятности активного прогрессирования ТБ в конкретных группах риска, а также эпидемиологии и бремени ТБ, имеющимся ресурсам и вероятности более широкого влияния на охрану здоровья населения.

ТКП, внутрикожное введение очищенного белкового деривата туберкулина (ППД), используется на протяжении десятилетий для диагностики ЛТБИ. Позитивный результат кожной пробы является маркером гиперчувствительности замедленного типа к антигенам *M.tuberculosis* и некоторым родственными микобактериям. Специфичность теста зависит от предыдущего воздействия БЦЖ, определенных реагентов кожной пробы и микобактерий в окружающей среде. Чувствительность теста снижается с возрастом и ослаблением клеточного иммунитета. Интерпретация результатов теста зависит от эпидемиологической ситуации, а также от возраста и общего состояния человека.

IGRA является более новым методом исследования, основанным на том, что Т-клетки, которые являются первичными для антигенов *M.tuberculosis*, ответят на рестимулирование выделяемым гамма-интерфероном ИФ- γ . В отличие от ТКП, IGRA требует свежих проб крови для получения соответствующего клеточного материала и сложного лабораторного оборудования. В то время как IGRA имеет более высокую

специфичность и меньшую перекрестную реактивность в отношении БЦЖ, чем ТКП, ни IGRA, ни ТКП точно не прогнозируют риск развития активного ТБ. Эти тесты не подходят для диагностики активного ТБ²⁶.

Лепра

Наличие хотя бы одного из 3 основных признаков имеет важное значение для диагностики лепры: (i) поражение кожи с определенной потерей чувствительности, (ii) утолщение периферических нервных стволов, или (iii) положительный результат мазка кожи на наличие кислотоустойчивых бацилл. Доля больных лепрой с положительным результатом исследования мазка из надреза на коже на наличие кислотоустойчивых бацилл и/или гистологического исследования биопсии кожи варьирует по странам. В рамках программ борьбы с лепрой большинство случаев диагностируется на основании только клинической картины²⁷. В последнее время несколько третичных лечебных учреждений также проводят полимеразную цепную реакцию (ПЦР) с пробами кожи для обнаружения ДНК *M.leprae*.

Язва Бурули и инфекции, вызываемые другими нетуберкулезными микобактериями (НТМ)

Для диагностики язвы Бурули существуют различные гистологические методы, методы культивирования и ПЦР, и заболевание может диагностироваться клинически²⁸.

Инфекции НТМ диагностируются в основном путем использования метода культивирования²⁹.

Лечение

Туберкулез

Лечение включает в себя множественную лекарственную терапию в течение нескольких месяцев³⁰. Для пациентов с ТБЛ, чувствительным к лекарственным средствам, следует применять схему лечения на основе рифампицина, рассчитанную на 6 месяцев (в течение 2 месяцев - изониазид, рифампицин, пипразинамид и этамбутол, следующие 4 месяца - изониазид и рифампицин). Без надлежащего лечения в среднем 45% ВИЧ-негативных лиц с ТБ и почти все ВИЧ-инфицированные лица с ТБ умрут³¹.

МЛУ-ТБ вызывается бактерией, не реагирующей на два самых мощных противотуберкулезных препарата первой линии, изониазид и рифампицин. МЛУ-ТБ и рифампицино-резистентный ТБ (РР-ТБ) поддаются лечению с использованием препаратов второй линии, доступность и эффективность которых ограничены, а лечение ими требует большего времени. В целях борьбы с РР-ТБ и МЛУ-ТБ ВОЗ призывает страны осуществлять следующие 5 приоритетных действий: (i) предотвращать развитие лекарственной устойчивости путем высококачественного лечения ТБ, чувствительного к лекарственным средствам; (ii) расширять использование экспресс-методов для обнаружения случаев с лекарственной устойчивостью; (iii) обеспечивать незамедлительный доступ к эффективному лечению и правильному уходу; (iv) предотвращать передачу путем эффективного инфекционного контроля; и (v) усилить политическую приверженность и финансирование. Дальнейшие исследования по разработке новых подходов по борьбе с МЛУ-ТБ потребуют защиты и поддержки в отношении иммунотерапевтических мероприятий по улучшению лечения, включая стратегии по терапевтической вакцине³².

Лепра

ВОЗ рекомендует МЛТ терапию для лечения лепры. Стандартное лечение взрослых представляет собой 6-месячный курс комбинированной терапии для случаев лепры с малым количеством бактерий и 12-месячный курс для случаев МБ³³. Данные, полученные в рамках функционирующей возглавляемой ВОЗ системы эпиднадзора по оценке лекарственной устойчивости в отношении лепры в 18 эндемичных странах, показали, что 6.8% штаммов *M.leprae* мутировали, что связано с устойчивостью к антибиотикам первой и второй линии в 2009-2015 гг.¹⁰

Язва Бурули и инфекции, вызываемые другими нетуберкулезными микобактериями (НТМ)

Для лечения язвы Бурули необходим 8-недельный курс рифампицина и кларитромицина. О случаях неудачного лечения не сообщается. Хирургическое вмешательство необходимо в случаях обширного патологического процесса³⁴. Другие инфекции НТМ лечатся длительным приемом комбинаций антибиотиков; хирургическое вмешательство может быть необходимо, когда возникает резистентность к лекарственным средствам, или консервативное лечение оказалось безуспешным.

Профилактика

Туберкулез

Цели устойчивого развития ООН включают ликвидацию эпидемий ТБ к 2030 году (Цель 3). В рамках достижения этой цели государства – члены ВОЗ одобрили в 2015 году Стратегию ликвидации ТБ, целью которой является снижение числа смертельных исходов в результате ТБ на 95% к 2035 году по сравнению с данными за 2015 год³⁵.

Усилия по борьбе с распространением *M.tuberculosis* и предотвращению связанных с ТБ заболеваемости и смертности разделены в стратегии на три группы. Первая – по интегрированным ориентированным на пациента лечению и профилактике – сосредоточена на раннем выявлении и лечении больных ТБ и профилактике населения групп риска; одним из компонентов этой группы является вакцинация против туберкулеза. Вторая группа сконцентрирована на политиках и системах укрепления здоровья и социальных секторах, для того чтобы предотвратить и ликвидировать ТБ. Третья группа призывает к интенсификации научных исследований и инноваций³⁵.

Вакцинация против туберкулеза младенцев при рождении или как можно раньше после него является одним из важных компонентов 1-й группы Стратегии ликвидации ТБ. Было рассчитано, что высокий глобальный охват (90%) и широкое использование БЦЖ в рамках программ плановой вакцинации младенцев могут предотвращать более 115 000 смертных случаев от ТБ на когорту новорожденных в первые 15 лет жизни³⁵.

Лепра

Имеются данные о том, что химиопрофилактика и вакцинация БЦЖ могут в определенной степени внести вклад в первичную профилактику лепры. Одно исследование демонстрирует комбинированный профилактический эффект при введении БЦЖ при рождении и последующем проведении постконтактной химиопрофилактики рифампицином^{36,55}.

Язва Бурули и инфекции, вызываемые другими нетуберкулезными микобактериями (НТМ)

Имеющиеся ограниченные данные демонстрируют, что БЦЖ создает некоторую защиту в отношении язвы Бурули и других НТМ-инфекций³⁷.

Вакцины БЦЖ

Вакцины БЦЖ являются одними из наиболее «старых» вакцин и впервые использовались в 1921 году. БЦЖ является живой аттенуированной бактериальной вакциной, полученной из *M.bovis*, которая была впервые выделена в 1902 году от больной туберкулезом коровы³⁸. Изolat был культивирован в течение 13 лет, на протяжении которых утратил свою вирулентность. С 1920-х годов оригинальный БЦЖ-штамм был пассирован при разных условиях в разных лабораториях мира, что привело к появлению более 10 штаммов для производства. В настоящее время в странах, направляющих свои отчеты в ВОЗ, наиболее часто используются Российский (Москва-368) штамм, Болгарский суб-штамм (София SL 222) и штамм Токио 172-1³⁹.

Для стандартизации БЦЖ-вакцин система лиофилизированной посевной серии штаммов была внедрена ВОЗ в 1956 году. Разведенная вакцина содержит как живые, так и убитые бациллы. Число культивированных бацилл на дозу и биохимический состав вакцины могут варьировать в зависимости от штамма и метода производства препарата. ВОЗ опубликовала рекомендации по обеспечению качества, безопасности и эффективности БЦЖ-вакцин⁴⁰. ВОЗ рекомендует, что все БЦЖ-вакцины, используемые в программах иммунизации, должны придерживаться стандартов ВОЗ.

БЦЖ в настоящее время является единственной вакциной против ТБ. В то время как БЦЖ продемонстрировала значительную эффективность среди нескольких групп населения, защита в отношении всех форм ТБ и всех возрастных групп населения не постоянна. Однако нет фактов об эффективности, когда вакцина используется для постконтактной профилактики¹⁹. Поэтому несколько новых кандидатов-вакцин против ТБ находится в разработке, некоторые из них уже в стадии клинических испытаний. Некоторые из них сконструированы для бустерной вакцинации после БЦЖ-вакцинации в неонатальном возрасте. В отношении лепры существует несколько вакцин-кандидатов в разработке. В настоящее время нет вакцин-кандидатов в отношении язвы Бурули и других НТМ-инфекций. БЦЖ-вакцина также используется для лечения рака мочевого пузыря.

Особенности вакцин, их содержание, дозировка, введение, хранение

Несколько БЦЖ-вакцин, полученных на основе разных штаммов, существует в настоящее время в мире. Вакцины БЦЖ вводятся обычно внутрикожно. Подкожное введение с использованием устройства многократного введения лицензировано в отношении некоторых препаратов. Надлежащая техника введения вакцины обученным медицинским работником важна в отношении обеспечения корректной дозы, оптимальных эффективности и безопасности БЦЖ-вакцины. Вакцинация БЦЖ обычно вызывает формирование рубца на месте инъекции в результате местного воспалительного процесса. Однако формирование рубца не является маркером защиты, и приблизительно 10% реципиентов вакцины не продуцируют рубец^{41,42}.

Стандартной дозой разведенной вакцины является 0.05 мл для младенцев в возрасте до 1 года и 0.1 мл для детей в возрасте 1 года и старше⁴³. Вакцина БЦЖ не существует в комбинации с другими вакцинами.

Вакцина не должна подвергаться прямому воздействию солнечных лучей и должна храниться при температуре 2-8°C^{40,43}.

Иммуногенность, действенность и эффективность

Вакцина БЦЖ действенна и эффективна в отношении туберкулеза легких (ТБЛ), по данным рандомизированных контролируемых испытаний и обсервационных исследований. Действенность и эффективность вакцинации БЦЖ против ТБ значительно различаются между исследованиями и группами населения. Обширный системный анализ и мета-анализ 18 рандомизированных контролируемых испытаний (РКИ) сравнили заболеваемость ТБЛ среди вакцинированных БЦЖ и невакцинированных участников исследований и изучили действенность вакцины среди определенных подгрупп населения, включая возраст при вакцинации, результат предварительно проведенной ТКП, расстояние от экватора и качество исследования. Анализ результатов исследования в различных суб-группах показал, что в целом действенность вакцины наблюдалась выше в исследованиях с меньшим риском сомнительного диагностического выявления случаев. Среди получивших вакцинацию при рождении защита в отношении ТБЛ была 59% (RR 0.41, 95% ДИ: 0.29-0.58). При исследовании, когда БЦЖ вводилась в детстве с обязательным ТКП, защита в отношении ТБЛ была 74% (RR 0.26, 95% ДИ: 0.18-0.37). При испытаниях, проводившихся без обязательного ТКП, защита в отношении ТБЛ была ниже, так как в испытаниях могли быть включены дети, ТКП-позитивные, или которые подверглись воздействию микобактерии. Принимая во внимание эти факторы при проведении статистического анализа результатов отдельных испытаний, более высокая вероятная защита в отношении ТБЛ в местах, расположенных дальше от экватора, была ниже при проведении многомерного анализа ($p < 0.054$). Авторы полагают, что стойкий эффект географической широты может быть связан с фактом, что ТКП не может исключить воздействие всех микобактерий окружающей среды⁴⁴.

При проведении системного анализа и мета-анализа результатов 12 когортных исследований защиты в отношении ТБЛ колебалась от 44% до 99% в 11 исследованиях, с отсутствием защиты в одном исследовании⁴⁵. Было выявлено, что защита в отношении ТБЛ зависит от возраста, в случае проведения вакцинации при рождении защита была 82% (RR 0.18, 95% ДИ: 0.15-0.21). Среди ТКП-негативных детей школьного возраста защитный эффект от БЦЖ в отношении ТБЛ был 64% (RR 0.36, 95% ДИ: 0.30-0.42). С помощью аналогичного анализа было также оценено 8 исследований «случай – контроль», и было выявлено, что эффективность вакцины (ЭВ) при ее введении при рождении была 54% в 7 исследованиях (RR 0.46, 95% ДИ: 0.40-0.52); в одном исследовании «случай – контроль» среди более старших детей была выявлена минимальная защита. Эти обсервационные исследования эффективности вакцины поэтому поддерживают находки РКИ относительно высокой защиты в отношении ТБЛ при вакцинации БЦЖ при рождении и средней защиты среди ТКП-негативных детей школьного возраста⁴⁵.

Действенность и эффективность БЦЖ-вакцины в отношении менингеального и диссеминирующего туберкулеза – данные рандомизированных контролируемых испытания и исследований «случай – контроль»

Данные мета-анализа 6-ти РКИ показали высокую степень действенности вакцины, частоту снижения тяжелых форм ТБ среди вакцинированных лиц на 85% (RR 0.15, 95% ДИ: 0.08-0.31). Наибольшая защита наблюдалась среди вакцинированных в неонатальный период с 90% снижением случаев тяжелого ТБ (RR 0.10, 95% ДИ: 0.01-0.77) и среди ТКП-негативных детей школьного возраста с 92% снижением случаев тяжелого ТБ (RR 0.08, 95% ДИ: 0.03-0.25). Вакцинация детей школьного возраста или лиц более старшего возраста, которые не подвергались обязательному скринингу на ТКП, продемонстрировала мало фактов относительно защиты от тяжелого заболевания. Однако число случаев тяжелого ТБ было небольшим (0-3 случая), что привело к широкому доверительному интервалу и неточным расчетам⁴⁴.

Системный анализ и мета-анализ 14 исследований «случай – контроль» рассмотрели эффективность БЦЖ в отношении ТБ менингита и милиарного туберкулеза⁴⁶.

Исследование показало, что заболеваемость ТБ менингитом снизилась на 73% (95% ДИ: 67-87%), при более высокой защите в Латинской Америке (ЭВ 87%, 95% ДИ: 78-92%), по сравнению с Азией (ЭВ 69%, 95% ДИ: 60-76%). Заболеваемость милиарным ТБ снизилась на 77% (95% ДИ: 58-87%), по данным 4-х исследований, проведенных в Азии и Латинской Америке. Эти исследования подтвердили предыдущие данные, что вакцинация БЦЖ вызывает высокой степени защиту в отношении тяжелых форм ТБ.

Новые данные относительно защиты, вызываемой БЦЖ, в отношении первичного инфицирования *M.tuberculosis*

До недавнего времени обычно предполагалось, что БЦЖ, защищая от тяжелого ТБ, не предотвращает первичное инфицирование *M.tuberculosis*. Однако факты по этому вопросу весьма скудные, в основном в силу ограничений ТКП, которые не разделяют позитивные ответы на инфицирование *M.tuberculosis*, вакцинацию БЦЖ и инфицирование нетуберкулезной микобактерией. Системный анализ и мета-анализ были поэтому предприняты, чтобы изучить с использованием IGRA-теста, вызывает ли БЦЖ какую-либо защиту в отношении первичного инфицирования *M.tuberculosis*⁴⁷. Анализ выявил, что дети, вакцинированные БЦЖ, подверженные воздействию инфекции лицами с открытой формой ТБЛ, на 19% меньше инфицируются, чем невакцинированные дети (95% ДИ: 8-29). Защита от инфекции варьирует в зависимости от качества исследования; защита выше при более высоком качестве проводимых исследований на основе шкалы Ньюкастл-Оттава и при исследованиях, проводимых в регионах умеренного климата. Эти данные демонстрируют умеренный защитный эффект вакцинации БЦЖ против инфицирования *M.tuberculosis*, предлагая значительную дополнительную выгоду использования БЦЖ.

Действенность и эффективность БЦЖ в отношении лепры

Действенность и эффективность БЦЖ в отношении лепры была недавно проанализирована в рамках 2 системных обзоров^{48,49}. В 5 исследованиях была выявлена эффективность БЦЖ в предотвращении заболевания лепрой, с общей суммарной RR в 0.45 (95% ДИ: 0.34-0.56)⁴⁸. Однако была отмечена выраженная гетерогенность ($I^2=98%$) между отдельными испытаниями и снижением уровня риска с 20% до 80%⁴⁸. Факторами,

объясняющими гетерогенность, могут быть длительность наблюдения, число введенных доз БЦЖ, географическая широта территории, где проводилось испытание, год публикации, группа населения, получившая БЦЖ, и другие факторы. Снижение риска было значительнее в одном испытании контактируемых с лепрой лиц (RR 0.20, 95% ДИ: 0.14-0.28)⁵⁰, чем при 5 других испытаниях среди общего населения (RR 0.52-0.80)⁵¹⁻⁵⁴. Не было четкого эффекта от года публикации, числа доз БЦЖ и географической широты в отношении оценок действенности БЦЖ. Были также ограниченные данные относительно влияния возраста на действенность вакцинации БЦЖ. Однако было выявлено более выраженная действенность среди лиц, вакцинированных в возрасте до 15 лет, чем среди лиц, вакцинированных позднее.

Действенность и эффективность БЦЖ в отношении язвы Бурули и НТМ-инфекций
Воздействие вакцинации БЦЖ на язву Бурули и другие НТМ-инфекции было недавно проанализировано в системном обзоре⁵⁵. Было выявлено, что вакцинация БЦЖ действенна приблизительно в 50% (RR 0.5, 95% ДИ: 0.37-0.69) в Африке в отношении язвы Бурули. Анализ также показал, что БЦЖ вызывает защитный эффект в отношении НТМ лимфаденита у детей: заболеваемость НТМ-инфекцией среди детей в странах с высокими доходами населения ниже среди вакцинированных БЦЖ детей (RR 0.04, 95% ДИ: 0.01-0.21). Кроме того, данные, полученные из европейских стран, демонстрировали рост числа НТМ-инфекций после прерывания всеобщей вакцинации БЦЖ⁵⁵⁻⁵⁷.

Неспецифическое влияние БЦЖ

Было проведено несколько исследований относительно возможного неспецифического влияния вакцин БЦЖ, помимо их специфического влияния на целевые инфекции¹⁹. Факты, касающиеся возможного неспецифического влияния БЦЖ на общую смертность, указали на возможный полезный эффект. В 5 клинических испытаниях получение БЦЖ ассоциировалось со снижением общей смертности (RR 0.70, 95% ДИ: 0.49-1.01). Средний относительный риск, по данным 9 обсервационных исследований (по наблюдению, в основном, в течение первого года жизни), был 0.47 (95% ДИ: 0.32-0.69; $I^2=63\%$), хотя эти исследования рассматривались, как имеющие риск определенной необъективности^{58,59}. При проведении исследований по изучению *in vitro* ответной реакции в виде гамма-интерферона была выявлена стойкая область влияния, предполагающая иммунологическое неспецифическое влияние БЦЖ. Качество данных, однако, не дает уверенности ни относительно природы, значимости и времени неспецифических иммунологических эффектов после вакцинации БЦЖ, ни в отношении клинически важных данных⁶⁰⁻⁶². Дальнейший анализ нуждается в интеграции эпидемиологических и иммунологических исследований⁶³. Оценка влияния БЦЖ на общую смертность в младенчестве и детстве нуждается в дальнейших научных исследованиях. Планы исследований по оценке таких вопросов должны быть разработаны, а научные протоколы опубликованы.

Продолжительность защиты и ревакцинация

Системный анализ привел к выводу, что защита после первичной вакцинации БЦЖ младенцев может продолжаться до 15 лет среди некоторых популяций⁴⁵. Более продолжительная защита была выявлена среди тех, у кого ТКП была негативной перед вакцинацией, и тех, кто получил вакцинацию БЦЖ в неонатальном периоде жизни. Однако было обнаружено снижение защиты со временем. При проведении исследования

на севере Северной Америки долгосрочное наблюдение среди взрослых, которые были вакцинированы БЦЖ при рождении, выявило защиту в отношении всех исходов ТБ после 50-60 лет⁶⁴. Данные ретроспективного исследования в Норвегии также показали продолжительную защиту, которая снижалась через 20 лет⁶⁵. Последнее наблюдение было подтверждено результатами недавнего обсервационного исследования в Англии, при котором защита в отношении всех исходов ТБ у детей, вакцинированных в школьные годы, была обнаружена через 20 лет, после чего она снижалась⁶⁶.

Испытания, когортные исследования и исследования «случай – контроль» продемонстрировали небольшое количество данных или их отсутствие относительно защитного эффекта ревакцинации БЦЖ среди подростков и взрослых после первичной вакцинации при рождении как в отношении инфицирования *M.tuberculosis*, так и в отношении заболевания ТБ⁶⁷⁻⁷². Ревакцинация БЦЖ была изучена в контексте постконтактной профилактики с целью предотвращения заражения лепрой среди контактировавших с инфекцией лиц, однако эти исследования не продемонстрировали какой-либо пользы от этого. РКИ, проведенное в Бразилии с акцентом на детей школьного возраста, не продемонстрировало защитного эффекта⁷³, тогда как исследование в Малави показало, что ревакцинация БЦЖ среди детей и взрослых вызывает дополнительно 49% защиты (95% ДИ: 0-75%)⁷⁰. Такие различия между исследованиями и популяциями могут отражать различные особенности природы воздействия различных штаммов микобактерии.

Безопасность вакцины

Приблизительно у 95% реципиентов БЦЖ наблюдается реакция в месте инъекции, характеризующаяся появлением папулы, которая может изъязвляться, язва постепенно заживает и через 2-3 месяца на ее месте остается поверхностный рубец. Этот процесс считается нормальным. Побочные проявления после иммунизации (ПППИ) зависят от ряда факторов, включающих используемый в вакцине штамм, число жизнеспособных бактерий в партии и техники введения. Тяжелые ПППИ включают местные реакции в виде абсцесса в месте инъекции, тяжелое изъязвление или гнойный лимфаденит, обычно вызываемые ненамеренным введением вакцины подкожно. Появление молекулярных тестов способствовало идентификации редкого проявления, такого как диссеминированная БЦЖ-инфекция, которая наблюдается в 1.56-4.29 случаев на миллион введенных доз вакцины⁷⁴ с высоким показателем летальности. БЦЖ-инфекция также варьирует в зависимости от штамма и может вызывать заболеваемость до 1% среди младенцев и детей ВИЧ-инфицированных^{75,76}. Осложнения, связанные с БЦЖ, могут наблюдаться не только в месте введения, но также в кишечнике, костях (остит) или в виде остеомиелита через более, чем 12 месяцев с момента вакцинации. Воспалительный синдром восстановления иммунитета (IRIS) в связи с БЦЖ также наблюдается в ассоциации с ВИЧ-инфекцией. Из других синдромов, связанных с БЦЖ, наблюдаются увеит и такие поражения кожи, как туберкулезная волчанка.

В отчете из Австралии⁵⁶ все пассивно выявляемые случаи ПППИ после вакцинации БЦЖ детей в возрасте младше 7 лет отмечаются в нисходящей последовательности по частоте наблюдения следующих проявлений: абсцесс, реакции в месте инъекции, лимфаденопатия. Другие проявления, регистрируемые, как совпадающие (т.е. не связанные с БЦЖ) ПППИ или оцениваемые для выяснения причинно-следственной связи)

с введением БЦЖ, включают инфекции, кожные реакции, сыпь, эритему, боль, лихорадку, замедленное излечение, пониженный аппетит, гипотонический гипореспонсивный эпизод, раздражительность, болезнь Кавасаки, герпетический менингоэнцефалит и остеомиелит.

Данные относительно частоты побочных проявлений после вакцинации БЦЖ ограничены, и большинство базируется на пассивной их регистрации. Однако недавно при проведенном РКИ в Дании наблюдался регионарный лимфаденит на уровне 6.1 (95% ДИ: 3.3-10) на 1000 вакцинированных. Все дети, даже с нагноением, выздоровели без последствий через 4-6 месяцев при проведении консервативного лечения. Однако в некоторых случаях может потребоваться аспирация или хирургическое вмешательство для лечения таких случаев⁷⁷. Наблюдались ПППИ, связанные с партиями вакцины, согласно опубликованным данным, на уровне 0.71 в Сингапуре в 2009-2010 гг. и 10.14 на 1000 вакцинированных в Саудовской Аравии в 2007-2010 гг.; эти данные касались только SSP Датского штамма⁷⁸⁻⁸⁰. Вызванные БЦЖ остит или остеомиелит, которыми поражаются обычно длинные кости, наблюдаются редко, и при их возникновении прогноз хороший. Опубликованные уровни ПППИ варьируют от 0.01 до 30 на миллион вакцинированных в зависимости от партии препарата⁸¹. Опубликованные ПППИ на уровне 700 на миллион вакцинированных, по-видимому, были связаны с переменной партией вакцины⁸². Диссеминированная БЦЖ-инфекция наблюдается, в основном, среди лиц с первичным иммунодефицитом (может наблюдаться семейная вспышка, если это осложнение не определяется до того, как все получают БЦЖ) или ВИЧ-инфекцией⁸¹. Заболеваемость оценивается, как 2-34 на миллион, но при вспышке среди местного населения Канады уровень достигал 205 (95% ДИ: 42-600) на миллион вакцинированных⁸³. Есть несколько отчетов, согласно которым вакцинация БЦЖ детей и взрослых в эндемичных в отношении лепры популяциях может от случая к случаю индуцировать содержащие малое количество бацилл лепрозные поражения⁸⁴.

Особые группы населения

Беременные и кормящие женщины

Хотя не наблюдалось губительного воздействия на плод, достаточных данных о безопасности вакцинации БЦЖ в процессе беременности нет⁴³. В отношении кормящих женщин нет противопоказаний для вакцинации БЦЖ^{43,85}.

ВИЧ-инфицированные младенцы

Данные говорят о том, что дети, которые были ВИЧ-инфицированы при рождении и которые были вакцинированы БЦЖ при рождении, и у которых позднее развился СПИД, подвергались повышенному риску в отношении возникновения у них диссеминированной БЦЖ-инфекции². В то время как БЦЖ является безопасной вакциной для иммунокомпетентных младенцев, тяжелые ПППИ могут наблюдаться у ВИЧ-инфицированных младенцев. Раннее начало антиретровирусной терапии (АРТ) до иммунологического и/или клинического прогрессирования ВИЧ-инфекции значительно снижает, как это было продемонстрировано, риск возникновения БЦЖ-IRIS регионарного аденита⁸⁶. Обсервационные данные когортного исследования, проведенного в Южной Африке, подтвердили незначительный риск: у 0.6% 12 748 младенцев, получающих АРТ, и которые были вакцинированы БЦЖ, развивался лимфаденит^{55,86}. В некоторых странах задержки с диагностикой ВИЧ-инфекции среди

ВИЧ-экспозиционных детей приводят к задержкам вакцинации БЦЖ. Влияние таких задержек на ВИЧ-положительных детей и заболеваемость ТБ еще не определено.

Недоношенные и с низкой массой тела младенцы

На основе ограниченных полученных данных небольших обсервационных исследований, проведенных в разных высоко эндемичных в отношении ТБ территориях, вакцинация БЦЖ при рождении здоровых недоношенных детей, родившихся через 32-36 недель беременности, безопасна и эффективна^{55,87-92}. Данные относительно вакцинации сильно недоношенных и чрезвычайно недоношенных младенцев⁹³ ограничены.

Данные 3-х РКИ, проведенных в некоторых высоко эндемичных в отношении ТБ территориях Западной Африки, показали, что ранняя вакцинация БЦЖ младенцев с низкой массой тела, весящих до 1500 г, положительно влияет на общую младенческую смертность; однако в данных не упоминаются ни безопасность, ни действенность^{55,94-96}. Данные о вакцинации БЦЖ младенцев с очень низкой массой тела и чрезвычайно низкой массой тела⁹⁷ недостаточно для оценки безопасности, иммуногенности и действенности препарата.

Путешественники

Приобретение инфекции, вызываемой *M.tuberculosis*, в течение поездок хорошо задокументировано. Одно исследование продемонстрировало конверсию ТПК у взрослых, путешествовавших в высоко эндемичные в отношении ТБ страны, на уровне 35 на 1000 человеко-месяцев путешествия (ДИ: 20-62)⁹⁸. Риск ассоциируемого с путешествием ТБ зависит от нескольких факторов, включая заболеваемость ТБ в стране посещения, продолжительность пребывания, степень контактов с местным населением и особенно возраст путешественника. Те лица, которые посещают родственников, проживающих в странах с высокой заболеваемостью ТБ, подвергаются повышенному риску. Имеются многочисленные данные о возможной профилактической действенности иммунизации БЦЖ до путешествия⁹⁹.

Одновременное введение вакцин

Существуют данные о том, что БЦЖ может быть безопасно введена одновременно с коклюшно-дифтерийно-столбнячной (АКДС), полиомиелитной, коревой вакцинами и вакцинами против краснухи, гепатита В и гемофильной инфекции типа b (Hib)^{43,55}. Нет данных относительно снижения иммуногенности, не сообщается также об озабоченности при этом по поводу безопасности⁵⁵.

Экономическая эффективность

Обзор экономических анализов использования БЦЖ дает право полагать, что вакцинация младенцев экономически эффективна в развивающихся странах и территориях с заболеваемостью ТБ на уровне >20/100 000 населения или >5/100 000 случаев, положительных по мазку диагностического материала в год^{55,100}. Кроме того, наверстывающая вакцинация БЦЖ детей школьного возраста в условиях повышенного риска может быть экономически эффективной¹⁰¹. В странах с низкой заболеваемостью ТБ исследования продемонстрировали, что выборочная вакцинация целевых групп населения, таких как мигранты из стран с высокой заболеваемостью и медицинские работники, экономически более эффективна, чем всеобщая вакцинация БЦЖ^{55,101}. Однако

эффективная реализация этой стратегии зависит от наличия сильной системы эпиднадзора, обеспечивающей точность данных и тщательную идентификацию групп высокого риска. Полная оценка экономической эффективности использования БЦЖ должна принимать во внимание такие факты, не включенные в существующий обзор данных, как продолжительность защиты более 10 лет, новые данные некоторой защиты в отношении первичного инфицирования, защиту от лепры и других НТМ состояний⁵⁵. Не проводилось исследований по определению экономической эффективности использования БЦЖ для профилактики лепры.

Позиция ВОЗ

Вакцинация БЦЖ рекомендуется для стран или территорий с высокой заболеваемостью ТБ¹⁰² и/или высоким бременем лепры¹⁰³. Вакцинация БЦЖ может также рассматриваться в местах, где наблюдается язва Бурули. Имеющиеся живые аттенуированные вакцины безопасны и эффективны особенно в предотвращении наиболее тяжелых форм ТБ, таких как детский туберкулезный менингит, милиарный ТБ, а также в отношении создания защиты против лепры.

Стратегия всеобщей вакцинации при рождении

В странах или территориях с высокой заболеваемостью ТБ¹⁰² и/или высоким бременем лепры¹⁰³ одна доза БЦЖ должна вводиться всем здоровым младенцам при рождении¹⁰⁴ для профилактики ТБ и лепры^{105,106}. Если БЦЖ не может быть введена при рождении, вакцина должна быть введена при первой же возможности после рождения, для того чтобы защитить ребенка до его контакта с инфекцией.

Одновременное введение БЦЖ с дозой вакцины против гепатита В при рождении является безопасным и настоятельно рекомендуется. Для того чтобы избежать возможность упустить вакцинацию при рождении, многодозовые флаконы с БЦЖ должны открываться и использоваться независимо от потери неиспользованной вакцины. Необходимо обращать внимание на любое нежелание медицинских работников открывать флаконы с БЦЖ и вопросы потери вакцины.

Стратегия выборочной вакцинации групп риска при рождении¹⁰⁷

Страны с низкой заболеваемостью ТБ¹⁰⁸ или лепрой могут остановить свой выбор на выборочной вакцинации младенцев групп риска в отношении ТБ и/или лепры. К группам риска, которые должны рассматриваться для вакцинации, относятся:

- новорожденные, родители которых (или другие близкие родственники/контактные лица) в настоящее время или ранее болели ТБ или лепрой;
- новорожденные в домохозяйствах с лицами, контактирующими со странами с высокой заболеваемостью ТБ и/или высоким бременем лепры;
- новорожденные в какой-либо другой местной определенной группе риска в отношении ТБ и/или лепры.

Переход от всеобщей к выборочной вакцинации групп риска при рождении

Страны с понижающимися уровнями заболеваемости ТБ должны оценивать периодически эпидемиологию ТБ и рассматривать, насколько целесообразно переходить от всеобщей вакцинации к выборочной вакцинации групп риска. До осуществления перехода к

выборочной вакцинации БЦЖ страна должна также принимать во внимание влияние перехода на предотвращение лепры. Поскольку лепра имеет тенденцию наблюдаться в определенных географических кластерах, эпидемиологическая оценка на национальном и субнациональном уровнях должна быть проведена.

При рассмотрении перехода от всеобщей к выборочной вакцинации групп риска рекомендуется предусмотреть наличие эффективной системы эпиднадзора за болезнями, способной предоставлять данные о бактериологически подтвержденных случаях ТБЛ. Данные относительно среднегодового показателя заболеваемости туберкулезным менингитом детей в возрасте <5 лет были бы также полезны.

Вакцинация более старших возрастных групп

Вакцинация БЦЖ непривитых, ТКП-негативных, имеющих негативный IGRA-тест детей школьного возраста может вызвать долгосрочную защиту (до 20 лет или более).

Вакцинация БЦЖ групп более старшего возраста рекомендуется следующим лицам:

- невакцинированным ТКП- или IGRA-негативным детям более старшего возраста, подросткам и взрослым в местах с высокой заболеваемостью ТБ и/или высоким бременем лепры;
- невакцинированным ТКП- или IGRA-негативным детям более старшего возраста, подросткам и взрослым, прибывшим из мест с заболеваемостью ТБ от низкого до высокого уровней/высоким бременем лепры;
- невакцинированным ТКП- или IGRA-негативным лицам, подвергавшимся профессиональному риску воздействия инфекции в территориях с низкой и высокой заболеваемостью ТБ (например, медицинским и лабораторным работникам, студентам-медикам, заключенным, другим лицам с возможным профессиональным риском).

Мигранты – Мигранты из стран с высокой заболеваемостью ТБ, которые перемещаются в страны с низкой заболеваемостью, если они уже не вакцинированы, должны пройти тестирование на ТБ. Вакцинация не требуется. Однако при возвращении в страну основного пребывания необходима консультация по поводу необходимости (или нет) вакцинации БЦЖ.

Ревакцинация¹⁰⁹

Исследования продемонстрировали минимальную пользу или ее отсутствие от повторной вакцинации БЦЖ в отношении ТБ или лепры. Поэтому ревакцинация не рекомендуется, даже если ТПК или IGRA-тест негативные. Отсутствие рубца в результате вакцинации не демонстрирует отсутствие защиты и не является показателем для ревакцинации.

Вакцинация особых групп населения, противопоказания и меры предосторожности

Вакцинация БЦЖ противопоказана лицам, которые известны, как аллергики к какому-либо компоненту вакцины.

Беременные и кормящие женщины – В качестве предосторожности при отсутствии данных относительно безопасности вакцинация БЦЖ не рекомендуется в период беременности. Хотя данные о безопасности и иммуногенности БЦЖ в отношении кормящих женщин ограничены, БЦЖ может вводиться таким женщинам.

Лица с ослабленным иммунитетом и ВИЧ-инфицированные – Вакцинация БЦЖ противопоказана лицам с врожденным клеточным или тяжелым комбинированным иммунодефицитом, синдромами иммунодефицита (например, ВИЧ/СПИД, известный или подозреваемый врожденный иммунодефицит, лейкемия, лимфома и другие злокачественные заболевания) и лицам, которые проходят терапию препаратами, подавляющими иммунитет (например, кортикостероидами, алкилирующими препаратами, антиметаболитами, модификаторами биологического отклика, лучевой терапией). Младенцы, подверженные лечению препаратами, подавляющими иммунитет внутриутробно или путем грудного вскармливания, не должны получать вакцинацию БЦЖ.

У ВИЧ-инфицированных детей, вакцинированных БЦЖ при рождении, возникает повышенный риск развития диссеминированного БЦЖ-заболевания. Однако, если ВИЧ-инфицированные лица, в том числе дети, получают АРТ, клинически в хорошем состоянии и иммунологически стабильны ($CD4\% > 25\%$ у детей в возрасте до 5 лет или число $CD4 \geq 200$ в возрасте ≥ 5 лет), они должны быть вакцинированы БЦЖ.

Обычно в популяциях с высоким распространением ВИЧ-инфекции наблюдается также и повышенное бремя ТБ; в таких популяциях польза от потенциального предотвращения тяжелого ТБ путем вакцинации при рождении перевешивает риски, ассоциируемые с использованием вакцины. Поэтому в таких популяциях рекомендуется следующее:

- Новорожденные, рожденные женщинами с неизвестным ВИЧ-статусом, должны быть вакцинированы, так как польза от вакцинации БЦЖ перевешивает риски.
- Новорожденные с неизвестным ВИЧ-статусом, рожденные ВИЧ-инфицированными женщинами, должны быть вакцинированы, если у них нет клинических признаков, предполагающих ВИЧ-инфекцию, независимо от того, получает мать АРТ или нет.
- Хотя данные весьма ограничены по новорожденным с ВИЧ-инфекцией, подтвержденной ранним вирусологическим тестированием, вакцинация БЦЖ должна быть отложена, пока не начнется АРТ и не будет получено подтверждение об иммунологической стабильности младенца ($CD4 > 25\%$).

Путешественники – Индивидуальная оценка риска на основе продолжительности поездки, заболеваемости ТБ в стране посещения должна быть учтена до вакцинации невакцинированных ТПК- или IGRA-негативных путешественников из неэндемичной в отношении ТБ страны в эндемичные страны. Младшие невакцинированные дети, путешествующие в страны с высокой заболеваемостью ТБ, особенно те, которые, вероятно, должны повторно туда путешествовать в детстве, должны быть вакцинированы.

Недоношенные и с низкой массой тела младенцы – Хотя данные ограничены, недоношенные младенцы (длительность беременности > 31 недели) и младенцы с низкой массой веса при рождении (< 2500 г), которые здоровы и клинически стабильны, могут получить вакцинацию БЦЖ при рождении или позднее после выписки из неонатальной палаты. Нормальная детская доза БЦЖ должна быть введена, ревакцинация не требуется. Индивидуальная оценка клинического состояния младенцев с другой низкой массой тела,

особенно с очень низкой и чрезвычайно низкой массой тела, позволяет определить оптимальное время для вакцинации.

Новорожденные, рожденные матерями с ТБЛ – Новорожденные без каких-либо симптомов, рожденные матерями с бактериологически подтвержденным ТБЛ, должны получать превентивную терапию, если их заболевание ТБ исключено, и должны постоянно наблюдаться, чтобы подтвердить отсутствие ТБ. Если у ребенка по-прежнему нет никаких симптомов и нет иммунологических признаков ТБ в конце превентивной терапии, и он ВИЧ-негативный, вакцинация БЦЖ должна быть проведена с использованием нормальной дозы препарата для младенцев.

Введение вакцины БЦЖ

Поскольку разведенная БЦЖ не содержит консерванта, все открытые многодозовые флаконы с препаратом должны быть отбракованы в конце иммунизационной сессии или в пределах 6-ти часов, в зависимости от того, что наступит первым. Стандартной дозой БЦЖ является 0.05 мл разведенной вакцины для младенцев в возрасте до 1 года и 0.1 мл для тех, кто в возрасте ≥ 1 года. Вакцины должны вводиться внутрикожно. Правильное внутрикожное введение может быть подтверждено формированием папулы в месте инъекции. БЦЖ должна вводиться в чистом здоровом участке кожи, предпочтительно в латеральной части плеча. Нет опубликованных данных относительно действенности/эффективности и безопасности в случае введения вакцины в другие анатомические участки тела. Среди многих существующих вакцин БЦЖ нет предпочтительного препарата для использования в какой-либо возрастной группе или группе риска.

Одновременное введение БЦЖ с другими вакцинами

Введение БЦЖ одновременно с другими плановыми детскими вакцинами безопасно.

Мониторинг

В настоящее время о случаях ТБ у детей сообщается в ВОЗ в рамках 2-х возрастных групп: 0-4 года и 5-14 лет. Для лучшего понимания эффективности вакцинации БЦЖ в разных возрастных группах отчетность о случаях ТБ по возрастам в годах должна поощряться, а если возможно, по месяцам в отношении младенцев в возрасте до 1 года. Прививочный статус в отношении БЦЖ среди случаев ТБ должен регистрироваться желательно с информацией об использованном препарате/партии. Аналогичная отчетность в отношении случаев лепры приветствуется.

Приоритетные научные исследования

Разработка новых вакцин является высоко приоритетным научным направлением. Есть необходимость в вакцинах, которые обеспечивали бы большую защиту, чем БЦЖ, и которые предотвращали бы все формы ТБ, включая лекарственно устойчивые формы ТБ, а также реактивацию ТБ, и которые были бы эффективны во всех возрастных группах и популяциях, в том числе и в отношении ВИЧ-инфицированных лиц. Также поддерживается разработка эффективных вакцин против лепры.

Осуществление вакцинации БЦЖ ВИЧ-инфицированных детей, включая получающих АРТ, подлежит мониторингу для получения большего количества данных о безопасности и эффективности.

Больше данных необходимо в отношении стратегий по улучшению своевременности вакцинации БЦЖ и ограничению потери вакцины в многодозовых флаконах. Долгосрочные исследования могли бы быть полезны в изучении эффективности БЦЖ, продолжительности защиты после вакцинации БЦЖ, особенно в условиях умеренного климата, и влияния вакцинации БЦЖ на общую заболеваемость и смертность. N

¹ См. No. 4, 2004, pp. 27–38.

² См. No. 21, 2007, pp. 181–196.

³ WHO. Guidance for national TB programmes on the management of tuberculosis in children: second edition, 2014. Available at <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>, accessed December 2017.

⁴ Houben RM et al. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002152.

⁵ WHO. Global TB Report 2017. Available at http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/, accessed November 2017.

⁶ Marais BJ et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(3):278–285.

⁷ Jenkins HE et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(3):285–295.

⁸ WHO. Global Leprosy Strategy 2016–2020–Accelerating towards a leprosy free world. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208824/14/9789290225096_en.pdf, accessed October 2017.

⁹ См. No 35, 2017, pp. 501–520.

¹⁰ Cambeau E et al. Results of the global antimicrobial resistance surveillance network for leprosy 2009–2015: a call for vigilance for all communicable diseases, 2018. [In press]

¹¹ Walker SL et al. The clinical immunological features of leprosy. *Br Med Bull.* 2006;77/78:103–121.

¹² WHO. Fact Sheet Buruli ulcer. Available at <http://www.who.int/buruli/en/>, accessed October 2017.

¹³ Australia, Benin, Cameroon, Côte d’Ivoire, Democratic Republic of the Congo, Gabon, Ghana, Japan, Nigeria, Togo, Papua New Guinea.

¹⁴ Röltgen K and Pluschke G. Epidemiology and disease burden of Buruli ulcer: a review. *Research and Reports in Tropical Medicine*, November 2015.

¹⁵ Debacker M et al. Risk factors for Buruli ulcer, Benin. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(9):1325–1331.

¹⁶ van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(1):103–109.

¹⁷ Johnson M and Odell J. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis.* 2014; 6(3): 210–220.

¹⁸ Kendall BA and Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(1):87–94.

¹⁹ Hanekom W et al. Tuberculosis (and Leprosy), in Plotkin; *Vaccines* 7th edition, 2017.

²⁰ Antonucci G et al. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS (GISTA). *JAMA.* 1995;274(2):143–148.

- ²¹Guirado E and Schlesinger LS. Modeling the Mycobacterium Tuberculosis Granuloma- the Critical Battlefield in Host Immunity and Disease. *Front Immunol.* 2013;4:98.
-
- ²²Godal T et al. Subclinical infection in leprosy. *Br. Med. J.* 1973;3(5880):557–559.
- ²³Ridley DS et al. Classification of leprosy according to immunity. A five group system. *Int. J. Lepr. Other Mycobat. Dis.* 1966;34(3):255–273.
-
- ²⁴WHO. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. 2017. Available at <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259180/1/9789241512572-eng.pdf>, accessed November 2017.
- ²⁵WHO. Updated and Consolidated Guidelines on the Programmatic Management of Latent Tuberculosis Infection, 2018. [In press]
-
- ²⁶WHO. Policy statement: Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. 2011. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44759/1/9789241502672_eng.pdf?ua=1&ua=1, accessed October 2017.
- ²⁷WHO. Global Leprosy Strategy 2016–2020. Available at http://www.searo.who.int/entity/global_leprosy_programme/documents/global_leprosy_strategy_2020/en/, accessed October 2017.
- ²⁸WHO. Buruli ulcer - Diagnosis of Mycobacterium ulcerans disease. Available at <http://www.who.int/buruli/information/diagnosis/en/>, accessed October 2017.
- ²⁹Yon JR et al. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians' Perspectives. *Tuberc Respir Dis (Seoul).* 2016;79(2):74–84.
- ³⁰WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). Available at http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/, accessed October 2017.
- ³¹Tiemersma EW et al. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PLoS One.* 2011;6(4):e17601.
-
- ³²WHO. Treatment of drug-resistant TB: Resources. Available at <http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/>, accessed October 2017.
- ³³WHO. Guidelines for Leprosy treatment, 2018. [In press]
- ³⁴WHO. Role of specific antibiotics in Mycobacterium ulcerans (Buruli ulcer) management. Available at <http://www.who.int/buruli/information/antibiotics/en/>, accessed October 2017.
- ³⁵WHO. The End TB Strategy. 2015 Available at: <http://www.who.int/tb/strategy/end-tb/en/>, accessed October 2017.
-
- ³⁶Schuringa RP et al. Protective effect of the combination BCG vaccination and rifampicin prophylaxis in leprosy prevention. *Vaccine.* 2009; 27:7125–7128.
- ³⁷Zimmermann P et al. Does BCG vaccination protect against non-tuberculous mycobacterial infection? A systematic review and meta-analysis. 2017, personal communication (Department of Paediatrics, The University of Melbourne, Parkville, Australia).
- ³⁸Luca S et al. History of BCG Vaccine. *MAEDICA- a Journal of Clinical Medicine.* 2012;8(1):53–58.
- ³⁹WHO. V3P database (Data 2017). Available at http://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/v3p/platform/en/, accessed November 2017.
- ⁴⁰WHO. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of BCG vaccines. Available at http://who.int/biologicals/areas/vaccines/TRS_979_Annex_3.pdf?ua=1, accessed October 2017.
-
- ⁴¹Dhanawade SS et al. Scar formation and tuberculin conversion following BCG vaccination in infants: A prospective cohort study *J Family Med Prim Care.* 2015;4(3): 384–387.
- ⁴²Rani SH et al. Cell mediated immunity in children with scar-failure following BCG vaccination. *Indian Pediatr.* 1998;35(2):123–127.
- ⁴³WHO. Prequalified Vaccines. Available at: https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/, accessed October 2017.

-
- ⁴⁴Mangtani P et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;58(4):470–480.
- ⁴⁵Abubakar I et al. Systematic review and metaanalysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette–Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess* 2013;17(37).
-
- ⁴⁶Trunz BB et al. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*. 2006;367(9517):1173–1180.
- ⁴⁷Roy A et al. Effect of BCG vaccination against *Mycobacterium tuberculosis* infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349(aug04_5):g4643.
- ⁴⁸Merle CS et al. BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(2):209–222.
- ⁴⁹Poobalan A et al. Systematic review on the effectiveness and efficacy of BCG against leprosy. 2017, published summary in the SAGE BCG working Group report. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_BCG_report_revised_version_online.pdf, accessed November 2017.
-
- ⁵⁰Stanley SJ et al. BCG vaccination of children against leprosy in Uganda: final results. *J Hyg (Lond)*. 1981;87(2):233–248.
- ⁵¹Bagshawe A et al. BCG vaccination in leprosy: final results of the trial in Karimui, Papua New Guinea, 1963–1979. *Bull World Health Organ*. 1989;67(4):389–399.
- ⁵²Lwin K et al. BCG vaccination of children against leprosy: fourteen-year findings of the trial in Burma. *Bull World Health Organ*. 1985;63(6):1069–1078.
- ⁵³Tripathy SP. The case for B.C.G. *Ann Natl Acad Med Sci*. 1983;19(1):11–21.
- ⁵⁴Gupte MD et al. Comparative leprosy vaccine trial in south India. *Indian J Lepr*. 1998;70(4):369–388.
- ⁵⁵WHO. BCG Working Group Report, SAGE meeting October 2017. Available at http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2017/october/1_BCG_report_revised_version_online.pdf?ua=1, accessed October 2017.
- ⁵⁶Romanus V et al. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. *Tubercle and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 1995;76(4):300–310.
- ⁵⁷Trnka L et al. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination. 4. Protective effect of BCG vaccination against the *Mycobacterium avium* intracellulare complex. *Tubercle and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 1994;75(5):348–352.
-
- ⁵⁸Higgins JPT. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*. 2016; 355: i5170.
- ⁵⁹SAGE meeting of April 2014: Background documents. Session: Non-specific effects of vaccines on mortality in children under 5 years of age. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_NSE_Backgroundpaper_final.pdf?ua=1, accessed January 2018.
- ⁶⁰CM. No. 89, 2014, pp. 221–236.
- ⁶¹CM. No. 92, 2017, pp. 301–320.
- ⁶²YounG FY. Non-specific effects of childhood vaccines. *BMJ*. 2016;355:i5434.
- ⁶³Kandasamy R. Non-specific immunological effects of selected routine childhood immunisations: systematic review. *BMJ*. 2016; 355:i5225.
- ⁶⁴Aronson N et al. Long-term Efficacy of BCG Vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-Year Follow-up Study. *JAMA*. 2004;291(17):2086–2091.

- ⁶⁵Nguipdop-Djomo P et al. Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2016;16:219–226.
- ⁶⁶Mangtani P et al. The duration of protection of school-aged BCG vaccination in England: a population – based case-control study. *Int J Epidemiol.* 31 August 2017.
- ⁶⁷Leung CC et al. A strong tuberculin reaction in primary school children predicts tuberculosis in adolescence. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(2):150–153.
- ⁶⁸Tala-Heikkila MM et al. Bacillus Calmette-Guerin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157(4 Pt 1):1324–1327.
-
- ⁶⁹Sepulveda RL et al. Case-control study of the efficacy of BCG immunization against pulmonary tuberculosis in young adults in Santiago, Chile. *Tuber Lung Dis.* 1992;73(6):372–377.
- ⁷⁰Karonga Prevention Trial Group. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed Mycobacterium leprae vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *Lancet.* 1996;348(9019):17–24.
- ⁷¹Rodrigues LC et al., Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet.* 2005;366(9493):1290–1295.
- ⁷²Barreto ML et al. Evidence of an effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: Second report of the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Vaccine.* 2011;29(31):4875–4877.
- ⁷³Cunha SS et al. BCG revaccination does not protect against leprosy in the Brazilian Amazon: a cluster randomised trial. *PLoS Negl Trop Dis.* 2008;2(2).
- ⁷⁴Lotte A et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG vaccination. *Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease.* 1988;63(2):47–59.
- ⁷⁵Hesseling AC et al. Disseminated bacille Calmette–Guérin disease in HIV-infected South African infants. *Bull World Health Organ.* 2009; 87(7):505–511.
- ⁷⁶Azzopardi P et al. Bacille Calmette-Guérin vaccine-related disease in HIV-infected children: a systematic review. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2009;13(11):1331–1344.
-
- ⁷⁷Nissen TN et al. Adverse reactions to the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine in new-born infants- an evaluation of the Danish strain 1331 SSI in a randomized clinical trial. *Vaccine.* 2016;34(22):2477–2482.
- ⁷⁸Alrabiaah AA et al. Outbreak of Bacille Calmette-Guérin-related lymphadenitis in Saudi children at a university hospital after a change in the strain of vaccine. *Ann Saudi Med.* 2012;32(1):4–8.
- ⁷⁹Engelis A et al. BCG-SSI(®) vaccine-associated lymphadenitis: Incidence and management. *Medicina (Kaunas).* 2016;52(3):187–191.
- ⁸⁰Soh SB et al. Investigations into an outbreak of suppurative lymphadenitis with BCG vaccine SSI(®) in Singapore. *Vaccine.* 2014;32(44):5809–5815.
- ⁸¹Lotte A et al. A bibliography of the complications of BCG vaccination. A comprehensive list of the world literature since the introduction of BCG up to July 1982, supplemented by over 100 personal communications. *Adv Tuberc Res.* 1984;21:194–245.
- ⁸²Romanus V. First experience with BCG discontinuation in Europe. Experience in Sweden 15 years after stopping general BCG vaccination at birth. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis.* 1990;65(2-3):32–35.
- ⁸³Talbot EA et al. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and review. *Clin Infect Dis.* 1997;24(6):1139–1146.
- ⁸⁴Richardus RA, et al. Clinical manifestations of leprosy after BCG vaccination: an observational study in Bangladesh. *Vaccine.* 2015;33(13):1562–1567.
- ⁸⁵National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2011;60(2):1–64.

-
- ⁸⁶Rabie H et al. Early antiretroviral treatment reduces risk of bacille Calmette-Guérin immune reconstitution adenitis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2011;15(9):1194–1200.
- ⁸⁷Saroha M et al. Immunogenicity and safety of early vs delayed BCG vaccination in moderately preterm (31–33 weeks) infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(12):2864–2871.
- ⁸⁸Dawodu AH et al. Tuberculin conversion following BCG vaccination in preterm infants. *Acta Paediatr Scand*. 1985;74(4):564–567.
- ⁸⁹Thayyil-Sudhan S et al. Safety and effectiveness of BCG vaccination in preterm babies. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999;81(1):F64-6.
- ⁹⁰Camargos P et al. Tuberculin skin reactivity after neonatal BCG vaccination in preterm infants in Minas Gerais, Brazil, 2001–2002. *Rev Panam Salud Publica*. 2006.
- ⁹¹Sedaghatian MR and Kardouni K. Tuberculin response in preterm infants after BCG vaccination at birth. *Arch Dis Child* 1993;69:309–311.
- ⁹²Sedaghatian MR et al. BCG vaccination and immune response in preterm infants: The role of gestational age. *Emirates Med J* 2009;27:25–28.
- ⁹³WHO. Definition of preterm birth: Moderate to late preterm: 32 to <37 weeks; Very preterm: 28 to <32 weeks; Extremely preterm: <28 weeks. Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>, accessed November 2017.
- ⁹⁴Roth A et al. Low birth weight infants and Calmette-Guérin bacillus vaccination at birth: community study from Guinea-Bissau. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(6):544–550.
- ⁹⁵Biering-Sørensen S et al. Early BCG-Denmark and Neonatal Mortality Among Infants Weighing <2500 g: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(7): 1183–1190.
- ⁹⁶Biering-Sørensen S et al. Rapid Protective Effects of Early BCG on Neonatal Mortality Among Low Birth Weight Boys: Observations From Randomized Trials. *J Infect Dis*. 2018;217(5):759–766.
- ⁹⁷WHO. Definition of birth weight: Low birth weight: <2500 g; Very low birth weight: <1500 g; Extremely low birth weight: <1000 g. Available at <http://www.who.int/whosis/whostat2006NewbornsLowBirthWeight.pdf>, accessed November 2017.
-
- ⁹⁸Cobelens FG et al. Risk of infection with Mycobacterium tuberculosis in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. *Lancet*. 2000;356(9228):461–465.
- ⁹⁹Ritz N et al. To BCG or not to BCG? Preventing travel-associated tuberculosis in children. *Vaccine*. 2008;26:5904–5909.
- ¹⁰⁰ Tu H-AT et al. A review of the literature on the economics of vaccination against TB. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(3):303–317.
- ¹⁰¹ Pereira SM et al. Effectiveness and cost-effectiveness of first BCG vaccination against tuberculosis in school-age children without previous tuberculin test (BCG-REVAC trial): A cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis Elsevier Ltd*. 2012;12(4):300–306.
- ¹⁰² Countries with high incidence of TB are those with a TB notification rate >40 TB cases (all forms) per 100 000 population per year.
- ¹⁰³ Due to the clustering of leprosy, high leprosy burden cannot be defined for entire countries, and has to be assessed on subnational level.
-
- ¹⁰⁴ WHO. Evidence to recommendation table: Need for vaccination at birth vs at 6 weeks. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_vaccination_birth_vs_6weeks.pdf, accessed January 2018.
- ¹⁰⁵ WHO. Evidence to recommendation table: BCG efficacy against TB. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_efficacy_tb.pdf, accessed January 2018.
- ¹⁰⁶ WHO. Evidence to recommendation table: BCG efficacy against leprosy. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_efficacy_leprosy.pdf, accessed January 2018.

¹⁰⁷ WHO. Evidence to recommendation table: Selective vaccination. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_evidence_recommendation_table_selective_vaccination.pdf, accessed January 2018.

¹⁰⁸ Countries with low-incidence of TB are those with a TB notification rate of <10 TB cases (all forms) per 100 000 population per year.

¹⁰⁹ WHO. Evidence to recommendation table: Need for revaccination. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_evidence_recommendation_table_revaccination.pdf, accessed January 2018.

¹¹⁰ WHO. Evidence to recommendation table: BCG vaccination in HIV-infected. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_evidence_recommendation_table_hiv.pdf, accessed January 2018.