

УДК 616-002.5-084-053.5

DOI: 10.18413/2075-4728-2018-41-2-327-337

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ПРОБЛЕМЫ ПРОФИЛАКТИКИ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЗАРУБЕЖНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ)

SOME ASPECTS OF THE PROBLEM OF PREVENTION OF TUBERCULOSIS CHILDREN OF EARLY AGE (REVIEW OF FOREIGN LITERATURE)

В.В. Суходольская
V.V. Sukhodolskaya

МБУЗ «Детская городская больница № 1 г. Ростова-на-Дону»,
Россия, 344022, г. Ростова-на-Дону, пл. Толстого, д. 17

Municipal budgetary health care institution «Children's City Hospital № 1 Rostov-on-Don»,
17 Tolstoy Square, Rostov-on-Don, 344022, Russia

E-mail: vitilina.777@gmail.com

Аннотация

В статье рассмотрены отдельные аспекты проблемы туберкулеза и его профилактики у детей. Главными компонентами Всемирной программы борьбы с туберкулезом являются своевременное выявление и лечение больных, профилактика у лиц из группы риска. Установлено, что основной инструмент профилактики заболевания – вакцинация самой эффективной вакциной против туберкулеза БЦЖ. По данным ряда доступных зарубежных литературных источников обобщена информация о БЦЖ-вакцинации и ее осложнениях. Показана связующая роль между развитием неблагоприятных реакций и осложнения после БЦЖ-вакцинации и различными факторами, связанными как самой вакциной БЦЖ, так и с реципиентом. Проанализирована статистика осложнений после БЦЖ-вакцинации. Сделано заключение, что наиболее легкими распространенными осложнениями БЦЖ-вакцинации являются регионарные лимфадениты. Исследованы трудности в диагностике БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов. Несмотря на существенное число проведенных исследований по изучению факторов, способствующих развитию БЦЖ-ассоциированных лимфаденитов, отдельные из них до сих пор остаются не до конца изученными. Вопрос о том, кому, когда и как необходимо применять вакцину БЦЖ, чтобы избежать осложнений, остается дискуссионным, что определяет актуальность дальнейших исследований в этой области.

Abstract

In the article discusses some aspects of the problem of tuberculosis and its prophylaxis on children. The main components of the World TB Control Program are timely detection and treatment of patients, prevention in persons at risk. It has been established that the main tool for preventing the disease is vaccination with the most effective vaccine against tuberculosis BCG. According to a number of available foreign literature sources summarize the information on BCG vaccination and its complications. Shows the bridging role between the development of adverse reactions and complications after BCG vaccination and various factors related both to the BCG vaccine and to the recipient. The statistics of complications after BCG vaccination was analyzed. It was concluded that the most common complication of BCG vaccination is regional lymphadenitis. Difficulties in the diagnosis of BCG-associated lymphadenitis have been studied. Despite a significant number of studies conducted to study the factors contributing to the development of BCG-associated lymphadenitis, some of them are still not fully understood. The question is: when and how to use the BCG vaccine to avoid complications, remains controversial, which determines the relevance of further research in this area.

Ключевые слова: туберкулез, дети, вакцина БЦЖ, осложнения, лимфадениты.

Keywords: tuberculosis, children, BCG vaccine, complications, lymphadenitis.

Введение

Одной из важнейших угроз для здоровья человечества в отношении инфекционных заболеваний является туберкулез (ТБ). Данная проблема не потеряла своей актуальности и в настоящее время. По литературным данным, с 1993 года ТБ признан ВОЗ глобальной проблемой, требующей самого пристального внимания. Во всем мире его бремя является существенным: регистрируется ~10.4 млн случаев заболеваний и 1.8 млн смертей от туберкулеза (2015 г.). Об этом нам становится известно по отчетам экспертов ВОЗ, которые ежегодно изучают эпидемиологическую ситуацию и пересматривают подходы к ранней диагностике, лечению и профилактике ТБ [World Health Organization. Global Tuberculosis Report, 2015; Uplekar et al., 2015; Getahun et al., 2016; Diel et al., 2014]. В опубликованной литературе первые «Международные стандарты лечения туберкулеза» (International Standards for Tuberculosis Care (ISTC)) были разработаны международной группой экспертов Коалиции по оказанию технической помощи населению в борьбе против туберкулеза [International Standards for TB Care (ISTC). 2006; Chakaya et al., 2014]. Данные стандарты изданы в 2006 году и адекватно восприняты мировым сообществом, работающим над профилактикой и контролем ТБ. Ценность стандартов для диагностики, лечения и профилактики туберкулеза в повседневной клинической практике подтверждается фактом их широкого распространения и применения работниками здравоохранения в различных странах.

Установлено наличие клинических рекомендаций и стандартов практического здравоохранения по лечению и профилактике ТБ в 150 странах, они разработаны на национальном уровне путем использования руководств и рекомендаций ВОЗ и других международных организаций [Pai, 2014; Getahun, 2015]. По данным ученых, начиная с 1990 года предыдущая тенденция снижения глобальной заболеваемости в мире прекратилась из-за появления ВИЧ/СПИДа и увеличения коинфекции (ТБ-ВИЧ). Кроме того, особенностью проблемы явился туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ). Указанные изменения в эпидемиологии ТБ значительно оспаривались Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) по контролю за туберкулезом через DOTS-стратегию (directly observed treatment, short course – под прямым наблюдением, коротким курсом) [World Health Organization. DOTS, 2002]. Это обстоятельство заставило международные и национальные органы общественного здравоохранения разработать и спланировать новые стратегии по борьбе с ТБ, что привело к обновлению и выпуску новых стандартов (2009 и 2014 гг.), где уделяется особое внимание вышеуказанным эпидемиологическим вопросам и новым научным разработкам (МЛУ-ТБ, коинфекция ТБ/ВИЧ и сопутствующие заболевания) [Sotgiu, 2016; Lönnroth, 2015]. Это побудило Европейский центр по профилактике и контролю заболеваний (European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC)) и Европейское респираторное общество (European Respiratory Society (ERS)) подготовить свои стандарты Европейского Союза по лечению туберкулеза (European Union Standards on Tuberculosis Care (ESTC)). ESTC являются адаптацией второй версии ISTC к Европейскому союзу/Европейской экономической зоне (European Union/European Economic Area EU/EEA) [Dye, 2013; Migliori, 2011; Migliori, 2012].

Veen J., Migliori G.B., Raviglione M. et al. (2011) сообщают краткий обзор истории и событий, происходящих в Вольфхезе (Нидерланды) – «Семинары Вольфхезе», которые начиная с 1990 года в Европе были посвящены разработкам обязательств европейских правительств по стандартизации, профилактике, выявлению, регистрации, отчетности и улучшению борьбы с ТБ [Veen, 2011; Erkens, 2016]. Эти обязательства позволили в какой-то мере контролировать распространение ТБ через государственные границы [European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2013; D'Ambrosio et al., 2014; World Health Organization, 2012]. Согласно литературным данным, в Европейский Союз входит 53 страны с населением около 900 миллионов человек. Несмотря на то, что в Европейском регионе выявляется 5% случаев туберкулеза по сравнению с мировым уровнем, около 25% выпадает на долю МЛУ-ТБ. В настоящее время известно 18 ведущих стран с вы-

сокой заболеваемостью туберкулезом: Армения, Азербайджан, Белоруссия, Болгария, Эстония, Грузия, Казахстан, Кыргызстан, Латвия, Литва, Республика Молдова, Румыния, Российская Федерация, Таджикистан, Турция, Туркменистан, Украина, Узбекистан. В них отмечается самый быстрый рост заболеваемости туберкулезом в мире: каждый день заражается 1000 человек, ежегодно регистрируются 360 000 новых случаев заболевания туберкулезом, 90% – коинфекций ТБ/ВИЧ, 99.5% – МЛУ ТБ, 91% – смертности от туберкулеза [WHO Regional Office for Europe, 2012; D'Ambrosio et al., 2015; Blasi et al., 2013].

Таким образом, главными компонентами Всемирной программы борьбы с туберкулезом является своевременное выявление и лечение больных, профилактика у лиц из группы риска, особенно у детей [Raviglione et al., 2012]. Инфицированные дети представляет собой резервуар инфекции для реализации туберкулеза в будущем. Отдельные исследования свидетельствуют, что детский туберкулез (ТБ) является предотвратимым и излечимым инфекционным заболеванием, которое заслуживает внимания органов общественного здравоохранения, политиков здравоохранения по борьбе с туберкулезом, выступающих за решение проблемы и возможность профилактики и контроля этого заболевания в будущем [Sandgren et al., 2012].

В последние годы ведущим и обязательным профилактическим мероприятием по контролю над туберкулезом признана первичная профилактика в виде БЦЖ-вакцинации у детей раннего возраста. Она не предотвращает первичное инфицирование и реактивацию латентной легочной инфекции – основного источника бациллярного распространения туберкулеза среди населения. Однако вакцина БЦЖ – единственный существующий в настоящее время препарат, который используется для иммунизации детей против туберкулеза и обеспечивает защиту от туберкулезного менингита (64%), диссеминированной формы туберкулеза (78%), летальных исходов (65%) у детей раннего возраста [Mangtani et al., 2014].

Вакцина БЦЖ – живая культура, поэтому она может быть причиной развития осложнений. Риск развития осложнений значительно меньше по сравнению с риском заболевания туберкулезом у невакцинированных детей. Однако это становится проблемой для населения с высокими показателями заболеваемости туберкулезом, так как влечет отказы родителей от иммунизации против туберкулеза своих детей. У непривитых детей смертность от генерализованных форм туберкулеза составляет 80 %.

Целью данного обзора явилось изучение проблемы профилактики туберкулеза у детей раннего возраста в виде БЦЖ-вакцинации, а также выявление причин возникновения БЦЖ-осложнений, чтобы привлечь внимание практического здравоохранения к конкретным действиям: оптимизировать БЦЖ-вакцинацию путем использования дифференцированного подхода к ней у детей раннего возраста, что следует признать научной новизной.

БЦЖ-вакцина

По обобщенным литературным данным, самой первой вакциной является живая аттенуированная *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG), которая была создана в 1908 году *in vitro*. Изолят специальной культуры – *Mycobacterium bovis* – был выделен из крови болеющих туберкулезом коров и культивировался для снижения вирулентности в течение 13 лет [Oettinger et al., 1999; WHO/UNICEF, 2014; World Health Organization. BCG (Tuberculosis)].

Вакцина-БЦЖ получила широкое распространение с 1921 года и продолжает использоваться в настоящее время во всем мире. Названа она в честь ее первооткрывателей: французского бактериолога Альберта Кальметта и ветеринара Камиля Гарена. В ранние годы вакцинации все культуры БЦЖ производились, главным образом, в Институте Пастера в Париже, Франция. С 1924 по 1931 год данная вакцина была распространена в другие лаборатории, продолжавшие исследовать основной вакцинный штамм (Пастер) в различных условиях. На рынке появились разные фармацевтические компании, которые стали производить в 40 городах мира вакцины БЦЖ с другими бактериологическими штаммами. Многие из них используются только в странах производства. Известны некоторые различия в

молекулярных и генетических характеристиках этих штаммов [Brosch et al., 2007]. Однако степень их эффективности и безопасности не совсем понятны ученым. Существуют на данный момент штаммы Дании, Глаксо (Бельгия), Моро, Москвы (Россия), Пастера (Франция) и Токио (Япония). В странах Восточной Европы с высокими показателями заболеваемости ТБ и в странах СНГ в основном используется штамм БЦЖ-1 (Москва). По результатам некоторых исследований, вакцины БЦЖ Дании и Пастера оказались более иммуногенными, однако нет подтверждений, какая из вакцин этих штаммов обладала большей эффективностью. Поэтому в настоящее время нет стандартов, рекомендуемых использовать тот или иной штамм для профилактики туберкулеза [European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2013; D'Ambrosio et al., 2014].

В литературе имеются сведения о том, что иммунизация БЦЖ помогает защитить вакцинированных, особенно младенцев и детей, против гематогенного распространения туберкулеза и туберкулезного менингита на 78% и 64% соответственно [Trunz et al., 2006]. Однократная доза вакцины вводится всем младенцам как можно скорее после рождения. БЦЖ-вакцинация включена в национальные Календари прививок детей в большинстве стран с высокой заболеваемостью ТБ (40 случаев на 100 000 населения) [WHO. Immunization standards, 2012; Mahmoud Refqi et al., 2011]. В первой половине 20-го века БЦЖ-вакцинация велась повсеместно во всей Европе [Dara et al., 2014; World Health Organization, 2013]. В Западной Европе, как и в других регионах с низким уровнем заболеваемости, программа национальной вакцинации БЦЖ была прекращена после проведенных первых пилотных исследований в Чехословакии (1961-1972 гг.) и Швеции (1975 г.), которые продемонстрировали снижение количества тяжелых генерализованных форм туберкулеза у детей, слабый защитный эффект БЦЖ у взрослых и отсутствие влияния на глобальную заболеваемость туберкулезом. Известно, что в странах с низкой заболеваемостью ТБ БЦЖ-вакцинация проводится только детям из групп риска. В то же время некоторые авторы говорят о возможности повышения заболеваемости ТБ в европейском регионе за счет активного переселения туда мигрантов из стран с трудной политической и экономической ситуацией, что требует пересмотра национальных программ по борьбе с ТБ в настоящий момент [European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe, 2013; D'Ambrosio et al., 2014; World Health Organization, 2012].

Нужно отметить, что, несмотря на очевидную в современных условиях оправданность вакцинопрофилактики туберкулеза у детей, пристального внимания также требует проблема вероятности возникновения поствакцинальных осложнений [World Health Organization, 2012; WHO, 2013; Andersen et al., 2005]. Многие исследователи подчеркивают, что вакцина БЦЖ считается безопасной и имеет низкую частоту серьезных побочных реакций. Они выделяют самые распространенные осложнения после применения БЦЖ в виде местных реакций и регионарной лимфаденопатии [Goraya et al., 2002; Chan et al., 2011]. Однако особую тревогу вызывает данный вопрос у родителей. Чтобы сохранить их приверженность к вакцинации своих детей, необходимо выяснить: если вакцина БЦЖ безопасна, почему же возникают осложнения? От чего это зависит?

Осложнения после вакцинации БЦЖ

Специалисты в этой области объясняют появление осложнений тем, что существуют факторы риска, которые могут быть связаны как с особенностями организма вакцинированного ребенка, так и с особенностями вакцины [Sataunarayana et al., 2002].

К факторам, связанным с хозяином-реципиентом вакцины, относятся следующие:

1. Возраст. Вакцинация во время неонатального периода способствует более высокому риску развития регионарного лимфаденита. Это связано, скорее всего, с возрастными особенностями иммунной системы ребенка.

2. Иммунокомпетентность. Осложнения развиваются у пациентов с дефектами в иммунной системе. Например, у страдающих врожденными тяжелыми комбинированными иммунодефицитами регистрируется большое количество БЦЖ-осложнений как местных, так и общих, тяжелых, порой даже летальных [Alaki et al., 2016; Al-Hammadi et al.,

2017]. Было установлено, что использование вакцины у людей с ослабленным иммунитетом (например, с ВИЧ-инфекцией) может привести к инфекции, вызванной самой БЦЖ. Поскольку БЦЖ является живой вакциной, при отсутствии компетентного иммунного ответа повышается риск гематогенного распространения микобактерий в организме [Gantzer et al., 2013; Juzi et al., 2008; Fenner et al., 2012]. Существует также опасение, что вакцинация БЦЖ может ускорить ВИЧ. Кроме того, даже среди иммунокомпетентных лиц местные реакции, в том числе изъязвления на месте вакцинации, могут привести к выделению живых организмов, которые, в свою очередь, могут заражать других людей с ослабленным иммунитетом.

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

В связи с тем, что Т-хелперам принадлежит центральная роль в организации и регуляции комплексного иммунного ответа, снижение их числа и функциональная недостаточность в поствакцинальном периоде могут индуцировать снижение активности системы фагоцитоза и В-звена иммунитета. Клинически это может проявляться высокой частотой бактериальных осложнений. Таким образом, скрытые изменения иммунного статуса клинически могут не проявляться, но приводить к развитию неблагоприятных событий после вакцинации – осложнений, так как БЦЖ-вакцина содержит живые микобактерии туберкулеза.

Определенный вклад в развитие поствакцинального иммунодефицита может вносить развивающийся при БЦЖ-вакцинации общий адаптационный синдром, который сопровождается угнетением выработки интерферона, функции НК-клеток. Помимо изменения численности и функциональной активности различных субпопуляций лимфоцитов, вакцинация вызывает изменения и в системе неспецифической реактивности – угнетение активности комплемента, пропердина, лизоцима, бактерицидных свойств сыворотки крови, фагоцитарной активности лейкоцитов, что особенно выражено в первые 15 дней после прививки, а также интерфероновую гипореактивность длительностью до 6 месяцев [Dushaev, 2012].

3. Путь введения. Вакцина предназначена для внутрикожной инъекции. Практическое ее применение может привести к непреднамеренному подкожному введению, что способствует увеличению частоты местных осложнений.

4. Принадлежность к расе. Имеются данные о варьировании количества БЦЖ-осложнений в разных странах и этнических группах. Однако, по мнению ученых, этот вопрос до конца не изучен.

Кроме того, выделяют факторы, связанные с вакциной:

1. Дозировка вакцины БЦЖ. Превышение дозы может привести к более тяжелым побочным последствиям.

2. Остаточная вирулентность штамма БЦЖ. Штаммы БЦЖ (BCG)-вакцины известных фармацевтических производителей имеют различную реактогенность [Description of BCG VACCINE SSI].

3. Жизнеспособность конечного продукта вакцины (относительные пропорции живых и мертвых бактерий). Это связано с качеством вводимой вакцины и с условиями хранения, такими как холодная цепь.

Зарубежными исследователями были опубликованы работы, в которых сообщалось, что при смене вакцинального штамма в некоторых странах произошел рост неблагоприятных осложнений после БЦЖ-вакцинации [Kuchukhidze et al., 2015; Engelis et al., 2016; Leng Soha et al., 2014]. До 2012 года в Европе в равной доле использовались российский штамм БЦЖ-1 и датский штамм SSI 1331 ($\approx 50\%$ каждого). В течение 2012-2013 гг. перешли на исключительное использование датского штамма и количество регистрируемых БЦЖ-лимфаденитов увеличилось в десятки раз. В Украине датский штамм использовался с 2007 по 2013 гг. (прим. автора). После многочисленных исследований ученые пришли к выводу, что причиной роста БЦЖ-лимфаденитов послужила высокая реактогенность датской вакцины. Об этом свидетельствуют сообщения авторов из Европы, Китая, Саудовской Аравии, Индии и др. [Elsidig et al., 2015; Daei Parizi et al., 2014; Bukhari et al., 2012; Leng Soha et al., 2014].

Эксперты ВОЗ все неблагоприятные последствия прививки БЦЖ называют БЦЖ-инфекцией или БЦЖит (BCG disease, BCGitis) [Cuellar-Garcia et al., 2013; Ladeira et al., 2014; Ying et al., 2014].

Осложнения, возникающие при вакцинации БЦЖ (по классификации, предложенной Международным союзом по борьбе с туберкулезом ВОЗ в 1984 г. – прим. автора), делятся на 4 категории:

Категория 1: локальные поражения (подкожные инфильтраты, холодные абсцессы, язвы) и регионарные лимфадениты.

Категория 2: персистирующая и диссеминированная БЦЖ-инфекция без летального исхода (волчанка, оститы).

Категория 3: диссеминированная БЦЖ-инфекция, генерализованное поражение с летальным исходом, отмечаемое при врожденном иммунодефиците.

Категория 4: пост-БЦЖ-синдром (узловатая эритема, кольцевидная гранулема, высыпания).

Легкие местные реакции на месте прививки могут варьироваться от эритемы и уплотнения до образования папулы, язвы или абсцесса с последующим формированием рубчика в области дельтовидной мышцы и считаются нормальными явлениями, сопровождающими данный вид вакцинации. Регионарная лимфаденопатия возникает в результате одностороннего вовлечения лимфатических узлов, главным образом подмышечной, надключичной и редко – нижней шейной области, и проявляется в виде регионарных гнойных и негнойных лимфаденитов.

По данным статистических исследований, во всем мире БЦЖ-лимфадениты возникают у 1-2 % вакцинированных [Andersen et al., 2005; Goraya et al., 2002; Chan et al., 2011]. Среди ВИЧ-инфицированных детей и других детей с ослабленным иммунитетом неблагоприятные события после вакцинации БЦЖ проявляются в сотни раз чаще по сравнению с иммунокомпетентными детьми. По оценке ученых, распространенность воспалительного синдрома после БЦЖ-вакцинации встречается у 15% ВИЧ-инфицированных детей, смертность составляет 75-86% среди всех причин [Gantzer et al., 2013; Juzi et al., 2008; Fenner et al., 2012]. Поэтому вакцинация БЦЖ должна быть отложена у младенцев, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, до тех пор, пока эти младенцы не будут признаны ВИЧ-отрицательными – позиция ВОЗ [World Health Organization. BCG (Tuberculosis), Trunz et al., 2006; Nuttall et al., 2011].

Диагностика БЦЖ-вакциноассоциированных лимфаденитов

В литературе имеется немало сведений о трудностях в диагностике БЦЖ-инфекции [Andersen et al., 2005; Andersen et al., 2002; Cuellar-Garcia et al., 2013; Ladeira et al., 2014; Ying et al., 2014; Suliman et al., 2012]. Несмотря на временную связь с недавней вакцинацией БЦЖ, клинически сложно отличить БЦЖ-ассоциированный лимфаденит от туберку-

лезного лимфаденита, хотя изолированный туберкулезный лимфаденит подмышечной впадины встречается крайне редко.

Обычная рентгенография органов грудной клетки (ОГК) – это абсолютный минимум, который нужно выполнять во всех случаях. У детей раннего возраста с локализованным БЦЖ-ассоциированным лимфаденитом рентгенография легких должна быть в норме. Любые изменения в виде легочных инфильтратов или затемнений, указывающих на увеличение внутригрудных лимфатических узлов, должны подвергаться дополнительному исследованию для исключения туберкулеза или БЦЖ-диссеминированного заболевания.

Туберкулиновый кожный тест (реакция Манту) с типичным проявлением не всегда позволяет поставить диагноз «БЦЖ-ассоциированный лимфаденит». Ожидается, что тест будет положительным после вакцинации БЦЖ в иммунокомпетентном организме ребенка. Однако результат реакции Манту не может помочь определить, какой именно возбудитель ее вызвал: *M. Bovis* или *M. Tuberculosis*. Положительный туберкулиновый кожный тест и дополнительный орицательный анализ на гамма-интерферон (IGRA) вместе с обычной рентгенографией грудной клетки может помочь в диагностике в пользу БЦЖ-связанного заболевания. Однако применение исследования уровня гамма-интерферона у детей для исключения инфекции *M. Tuberculosis* остается спорным, так как в этом возрасте выработка гамма-интерферона физиологично снижена из-за незрелости иммунной системы. Отсутствие каких-либо реакций на туберкулиновый кожный тест у детей раннего возраста с БЦЖ-ассоциированной подмышечной и/или шейной лимфаденопатией свидетельствует о необходимости дальнейшего обследования на наличие первичного иммунодефицита.

Обычная полимеразная цепная реакция (ПЦР) не позволяет дифференцировать *M. Bovis* и *M. Tuberculosis*.

Считается, что если был выделен вакцинный штамм, то возникновение осложнения после вакцинации БЦЖ доказано. Однако на практике это возможно только тогда, когда есть холодный абсцесс или периферический гнойный лимфаденит и можно выполнить прямую пункцию и аспирировать содержимое из очага. Подтвердить диагноз «БЦЖ-ассоциированный лимфаденит» можно, обнаружив культуру *M. Bovis* при микроскопии аспирата из гнойного лимфатического узла. Однако отсутствие культуры микобактерий вакцины БЦЖ, как и наличие культуры гнойных бактерий, не может полностью исключить БЦЖ в качестве основного этиологического фактора, поскольку жизнеспособные *M. Bovis* могут не выделяться, а вторичные бактериальные инфекции могут наслаиваться на БЦЖ-ассоциированный лимфаденит. Для окончательной идентификации выделенной БЦЖ-культуры требуются соответствующий фаговый набор или микобактериальный генетический анализ. Но, к сожалению, в большинстве случаев сделать это не представляется возможным, поэтому при диагностике осложнений БЦЖ-вакцинации следует ориентироваться прежде всего на данные анамнеза и клинические данные.

Выводы

Обобщив литературные данные, исследователи пришли к выводу, что контроль за качеством вакцины БЦЖ, хорошая техника иммунизации, правильная дозировка, тщательный отбор детей на вакцинацию имеют первостепенное значение для предотвращения неблагоприятных реакций после ее проведения [WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system, 2013; The BCG World Atlas, 2013; Plotkin et al., 2013]. Чтобы предотвратить развитие местных БЦЖ-лимфаденитов и тяжелых общих генерализованных диссеминированных заболеваний, связанных с БЦЖ-вакцинацией, следует избегать вакцинации БЦЖ у пациентов с известными первичными или приобретенными иммунодефицитами. Однако ученые считают, что это очень трудно, так как иногда невозможно заподозрить или идентифицировать наследственные первичные иммунодефициты сразу после рождения, если неизвестна семейная история или пациент не имеет признаков врожденных анатомиче-

ских дефектов, сопровождающих известные синдромы иммунодефицита (например, Дигорджи – иммунодефицит с врожденным пороком сердца и аплазией тимуса).

Многие ученые подчеркивают, что в настоящее время более эффективной вакцины против туберкулеза, чем БЦЖ, не существует и она по-прежнему является основным инструментом профилактики заболевания, особенно у детей. Но все-таки нужно отметить, что до сих пор исследователи продолжают вести дискуссии, когда, где и кому показана вакцинация [Diel et al., 2013; Mangtani et al., 2014]. И, возможно, это приведет к созданию нового оптимизированного дифференцированного подхода к БЦЖ-вакцинации у детей раннего возраста с учетом всех предрасполагающих факторов и индивидуальной иммунологической реактивности.

Таким образом, результаты многочисленных зарубежных исследований свидетельствуют о том, что проблема профилактики туберкулеза и развитие поствакцинальных осложнений у детей раннего возраста очень актуальна во всем мире, в том числе в Российской Федерации и странах СНГ как в странах с высоким уровнем заболеваемости туберкулезом. Данный обзор литературы может быть полезным, познавательным, дать толчок для дальнейших исследований и разработок в этой области, а также для продолжения дискуссий.

Список литературы

References

1. Alaki E., Aljober F., Mohammed K., Doungues A., Casanova J.L. 2016. Disseminated salmonellosis and BCGITIS lymphadenitis in a patient with interleukin-12p40 deficiency. *J. Clin. Case Rep.*, 6: 2 (Suppl.) DOI: 10.4172/2165-7920.C1.002.
2. Al-Hammadi S., Alsuwaidi A.R., Alshamsi E.T., Ghatasheh G.A., Souid A.K. 2017. Disseminated *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) infections in infants with immunodeficiency. *May 5; 10 (1): 177.* doi: 10.1186/s13104-017-2499-7.
3. Andersen P., Doherty T.M. 2005. The Success and Failure of BCG – Implications for a Novel Tuberculosis Vaccine. *Nature Reviews Microbiology*, 3, 656–662. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro1211>.
4. Available from URL: World Health Organization. 2012. Information Sheet, Observed rate of vaccine reactions of *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vaccine. Geneva, World Health Organization.
5. *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) infections in infants with immunodeficiency. *BMC Res Notes*. May 5, 10 (1): 177. DOI: 10.1186/s13104-017-2499-7.
6. Blasi F., Dara M., van der Werf M.J., Migliori G.B. 2013. Supporting TB clinicians managing difficult cases: the ERS/WHO Consilium. *Eur. Respir. J.*, 41: 491–494. DOI: 10.1183/09031936.00196712.
7. Brosch R., Gordon S.V., Garnier T., Eiglmeier K., Frigui W., Valenti P., Dos Santos S., Duthoy S., Lacroix C., Garcia-Pelayo C., Inwald J.K., Golby P., Garcia J.N., Hewinson R.G., Behr M.A., Quail M.A., Churcher C., Barrell B.G., Parkhill J., Cole S.T. 2007. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy. *Proc. Natl. Acad. Sci USA*, 104: 5596–601. DOI: 10.1073/pnas.0700869104.
8. Chakaya J., Raviglione M. 2014. Quality tuberculosis care. All should adopt the new international standards for tuberculosis care. *Ann. Am. Thorac Soc.*, 11: 397–398. DOI: 10.1513/AnnalsATS.201401-014ED.
9. Chan W.M., Kwan Y.W., Leung C.W. 2011. Management of *Bacillus Calmette-Guérin* lymphadenitis. *Hong Kong Journal of Paediatrics*, 16: 85–94.
10. Cuello-Garcia C.A., Perez-Gaxiola G., Gutierrez J.C. 2013. Treating BCG-induced disease in children. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1CD008300 DOI: 10.1002/14651858.CD008300.
11. D'Ambrosio L., Tadolini M., Centis R., Migliori G.B. 2015. A new free-cost e-service supporting clinicians to manage their difficult-to-treat TB cases: the ERS-WHO TB Consilium. *J. Thorac Dis.*, 7(7): 1080–1085 DOI: 10.3978/j.issn.2072-1439.2015.07.15.
12. Daei Parizi M., Kardoust Parizi A., Izadipour S. 2014. Evaluating clinical course of BCG lymphadenitis and factors affect on it during a 5-year period in Kerman, Iran. *J. Trop. Pediatr.*, 60 (2): 148–153. Epub 2013/12/12
13. Bukhari E., Alzahrani M., Alsubaie S., Alrabiaah A., Alzamil F. 2012. *Bacillus Calmette-Guérin* lymphadenitis: a 6-year experience in two Saudi hospitals. *Indian J. Pathol. Microbiol.*, 55: 202–205. DOI: 10.4103/0377-4929.97869. *Bacillus Calmette-Guerin* lymphadenitis: A 6-year experience in two Saudi hospitals. E Bukhari, S Alsubaie, F Alzamil, M Alzahrani, A Alrabiaah. Published: 1 January

2012. by Medknow Publications. in *Indian Journal of Pathology and Microbiology*. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, Volume 55; doi:10.4103/0377-4929.97869. Publisher Website. PubMed.

14. D'Ambrosio L., Dara M., Tadolini M., Centis R., Sotgiu G., J. van der Werf M., Gaga M., Cirillo D., Spanevello A., Raviglione M., Blasi F., Migliori G.B. 2014. Tuberculosis elimination: theory and practice in Europe. *Eur. Respir. J.*, 43: 1410–1420. DOI: 10.1183/09031936.00198813.

15. Dara M., Acosta C.D., Rusovich V., Zellweger J.P., Centis R., Migliori G.B. 2014. Bacille Calmette-Gue´rin vaccination: the current situation in Europe. *Eur. Respir. J.*, 43: 24–35. DOI: 10.1183/09031936.00113413.

16. Description of BCG VACCINE SSI. Available from URL: www.ssi.dk.

17. Diel R., Vandeputte J., de Vries G., Stillo J., Wanlin M., Nienhaus A. 2014. Costs of tuberculosis disease in the European Union: a systematic analysis and cost calculation. *Eur. Respir. J.*, 43: 554–565. DOI: 10.1183/09031936.00079413.

18. DOI: 10.1016/j.ijpam.2015.05.003.

19. Dushaev L.Zh. 2012. Morphological assessment of safety and immunogenicity of BCG vaccine. *Fundamental and applied research: problems and results*, 1: 29–33.

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

21. Elsidig N., Alshahrani D., Alshehri M., Alzahrani M., Alhajjar S., Aljummah S. Bin Hussain I., Alshaalan M., Alzamil F., Alodyani A., Aljobair F. 2015. Bacillus CalmetteGue´rin vaccine related lymphadenitis in children: Management guidelines endorsed by the Saudi Pediatric Infectious Diseases Society (SPIDS). *Int. J. of Pediatrics and Adolescent Medicine*, 35: 2–7.

22. Engelis A., Kakar M., Miexsans R., Petersons A. 2016. BCG-SSI® vaccine-associated lymphadenitis: Incidence and management. *MEDICINA*, 57: 187–191 DOI: 10.1016/j.medici.2016.05.001.

23. Erkens G.M., Slump E., Verhagen M., Schimmel H., G. de Vries, Cobelens F., S. van den Hof. 2016. Monitoring latent tuberculosis infection diagnosis and management in the Netherlands. *ERJ.*, 47: 1492–1501. DOI: 10.1183/13993003.51397-2015.

24 European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. Tuberculosis surveillance and monitoring in Europe 2013. 2013. Stockholm, European Centre for Disease Prevention and Control, 228.

25. Expanding immunization coverage. *Immunization, vaccines and biological*. 2014. WHO/UNICEF. [Updated; Accessed 2014 September 4]. Available from URL:http://www.unicef.org/mmunization/index_coverage.html.

26. Fenner L., Gagneux S., Helbling P., Battegay M., Rieder H.L., Pfyffer G.E., Zwahlen M., Furrer H., Siegrist H.H., Fehr J., Dolina M., Calmy A., Stucki D., Jaton K., Janssens J.P., Stalder J.M., Bodmer T., Ninet B., Böttger E.C., Egger M. 2012. Mycobacterium tuberculosis transmission in a country with low tuberculosis incidence: role of immigration and HIV infection. *Swiss HIV Cohort Study Group, Molecular Epidemiology of Tuberculosis Study Group. J. Clin. Microbiol.*, 50: 388–395.

27. Gantzer A., Neven B., Picard C., Brousse N., Lortholary O., Fraitag S. 2013. Severe cutaneous bacillus Calmette-Gue´rin infection in immunocompromised children: the relevance of skin biopsy. *J. Cutan Pathol.* 40 (1): 30–37.

28. Getahun H., Matteelli A., Abubakar I., Aziz M.A., Baddeley A., Barreira D., Den Boon S., Borroto Gutierrez S.M., Bruchfeld J., Burhan E., Cavalcante S., Cedillos R., Chaisson R., Bin-Eng Chee C., Chesire L., Corbett E., Dara M., Denholm J., de Vries G., Falzon D., Ford N., Gale-Rowe M., Gilpin C., Girardi E., Go U.-Y., Govindasamy D., Grant A.D., Grzemska M., Harris R., C. Robert Horsburgh Jr, Asker Ismayilov, Jaramillo E., Kik S., Kranzer K., Lienhardt C., LoBue P., Lönnroth K., Marks G., Menzies D., Migliori G.B., Mosca D., Mukadi Y.D., Mwinga A., Nelson L., N. Nishikiori, Oordt-Speets A., Rangaka M.X., Reis A., L. Rotz, Sandgren A., Sañe Schepisi M., J. Schünemann H., Sharma S.K., Sotgiu G., R. Stagg H., R. Sterling T., Tayeb T., Uplekar M., J. van der Werf M., Vandeveld W., Kessel F., van't Hoog A., Varma J.K., Vezhnina N., Voniatos C., Noordegraaf-Schouten M.V., Weil D., Weyer K., Wilkinson R.J., Yoshiyama T., Zellweger J.P., Raviglione M. 2015. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur. Respir. J.*, 46: 1563–1576. DOI: 10.1183/13993003.01245-2015.

29. Getahun H., Matteelli A., Abubakar I., Hauer B., Pontali E., Migliori G.B. 2016. Advancing global programmatic management of latent tuberculosis infection for at risk populations. *Eur. Respir. J.*, 47: 1327–1330 DOI: 10.1183/13993003.00449-2016.

30. Goraya J.S., Virdi V.S. 2002. Bacille Calmette-Gue´rin lymphadenitis. *Postgrad Med.* 78 (920): 327–329. PMID: PMC1742390.



31. Juzi J.T., Sidler D., Moore S.W. 2008. Surgical management of BCG vaccine-induced regional axillary lymphadenitis in HIV-infected children. *46* (2): 52–55. PubMed PMID: 18686936.
32. Kuchukhidze G., Kasradze A., Dolakidze T., Baliashvili D., Merabishvili T., Blumberg H.M., Kempker R.R. 2015. Increase in Lymphadenitis Cases after Shift in BCG Vaccine Strain. *Emerging Inf. Dis.*, 21(9): 1677–1679. DOI:10.3201/2109.150289.
33. Ladeira I., Carvalho I., Correia A., Carvalho A., Duarte R. 2014. BCGitis in children. *Rev. Port. Pneumol.*, 20(3): 172. Epub 2014/02/18.
34. Leng Soha S.B., Hana P.Y., Tama K.T., Yungb C.F., Liewc W.K., Hui Tanc N.W., Chongc C.Y., Thoonc K.C. 2014. Investigations into an outbreak of suppurative lymphadenitis with BCG vaccine SSI (R) in Singapore. *Vaccine*, 32: 5809–5815 DOI: 10.1016/j.vaccine.2014.08.032.
35. Lönnroth K., Migliori G.B., Abubakar I., D'Ambrosio L., de Vries G., Diel R., Douglas P., Falzon D., Gaudreau M.A., Goletti D., González Ochoa E.R., LoBue P., Matteelli A., Njoo H., Solovic I., Story A., Tayeb T., van der Werf M.J., Weil D., Zellweger J.P., Abdel Aziz M., Al Lawati M.R., Aliberti S., Arrazola de Oñate W., Barreira D., Bhatia V., Blasi F., Bloom A., Bruchfeld J., Castelli F., Centis R., Chemtob D., Cirillo D.M., Colorado A., Dadu A., Dahle U.R., De Paoli L., Dias H.M., Duarte R., Fattorini L., Gaga M., Getahun H., Glaziou P., Gogvadze L., Del Granado M., Haas W., Järvinen A., Kwon G.Y., Mosca D., Nahid P., Nishikiori N., Noguer I., O'Donnell J., Pace-Asciak A., Pompa M.G., Popescu G.G., Robalo Cordeiro C., Rønning K., Ruhwald M., Sculier J.P., Simunović A., Smith-Palmer A., Sotgiu G., Sulis G., Torres-Duque C.A., Umeki K., Uplekar M., van Weezenbeek C., Vasankari T., Vitillo R.J., Voniatis C., Wanlin M., Raviglione M.C. 2015. Towards tuberculosis elimination: an action framework for low-incidence countries. *Eur. Respir. J.*, 45: 928–952. DOI: 10.1183/09031936.00214014.
36. Mahmoud Refqi, Emam Fahmi. 2011. Childhood immunization program, surveillance report. Qassim, Saudi Arabia: General Directorate of Health Affairs, Qassim Region, Public Health Administration, 134–158.
37. Mangtani P., Abubakar I., Ariti C., Beynon R., Pimpin L., Fine P.E., Rodrigues L.C., Smith P.G., Lipman M., Whiting P.F., Sterne J.A. 2014. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin. Infect. Dis.*, 58: 470–480. DOI: 10.1093/cid/cit790.
38. Mangtani P., Abubakar I., Ariti C., Beynon R., Pimpin L., Fine P.E., Rodrigues L.C., Smith P.G., Lipman M., Whiting P.F., Sterne J.A. 2014. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin. Infect. Dis.*, 58: 470–480.
39. Migliori G.B., Sotgiu G., Blasi F., Zumla A., Loddenkemper R., Raviglione M.C., Abubakar I., Sandgren A., Manissero D. 2011. Towards the development of EU/EEA standards for tuberculosis care (ESTC). *Eur. Respir. J.*, 38: 493–495. DOI: 10.1183/09031936.00094211.
40. Migliori G.B., Zellweger J.P., Abubakar I., Ibraim E., Caminero J.A., De Vries G., D'Ambrosio L., Centis R., Sotgiu G., Menegale O., Kliiman K., Aksamit T., Cirillo D.M., Danilovits M., Dara M., Dheda K., Dinh-Xuan A.T., Kluge H., Lange C., Leimane V., Loddenkemper R., Nicod L.P., Raviglione M.C., Spanevello A., Thomsen V., Villar M., Wanlin M., Wedzicha J.A., Zumla A., Blasi F., Huitric E., Sandgren A., Manissero D. 2012. European Union standards for tuberculosis care. *Eur. Respir. J.*, 39: 807–819. DOI:10.1183/09031936.00203811.
41. Nuttall J.J.C., Eley B.S. 2011. BCG Vaccination in HIV-Infected Children. *Tuberc. Res. Treat.*, 2011: 712–736. DOI: 10.1155/2011/712736.
42. Oettinger T., Jørgensen M., Ladefoged A., Hasløv K., Andersen P. 1999. Development of the *Mycobacterium bovis* BCG vaccine: review of the historical and biochemical evidence for a genealogical tree. *Tuber. Lung. Dis.*, 79: 243–250. DOI: 10.1054/tuld.1999.0206.
43. Pai M. 2014. Improving the quality of tuberculosis care: we need standards and strategies to translate them into practice. *J. Epidemiol. Glob. Health.*, 4: 77–80 DOI: 10.1016/j.jegh.2014.03.003.
44. Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A. *Vaccines*. 6th Edn. 2013. Philadelphia, Elsevier Saunders. Diel R., Loddenkemper R., Zellweger J.P., Sotgiu G., D'Ambrosio L., Centis R., van der Werf M.J., Dara M., Detjen A., Gondrie P., Reichman L., Blasi F., Migliori G.B. 2013. Old ideas to innovate TB control: preventive treatment to achieve elimination. *Eur. Respir. J.*, 42: 785–801. DOI: 10.1183/09031936.00205512.
45. Raviglione M., Marais B., Floyd K., Lönnroth K., Getahun H., Migliori G.B., Harries A.D., Nunn P., Lienhardt C., Graham S., Chakaya J., Weyer K., Cole S., Kaufmann S.H., Zumla A. 2012. Scaling up interventions to achieve global tuberculosis control: progress and new developments. *Lancet*, 379: 1902–1913. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60727-2.

46. Sandgren A., Cuevas L.E., Dara M., Gie R.P., Grzemska M., Hawkrigde A., Hesselting A.C., Kampmann B., Lienhardt C., Manissero D., Wingfield C., Graham S.M. 2012. Childhood tuberculosis: progress requires an advocacy strategy now. *Eur. Resp. J.*, 40: 294–297 DOI:10.1183/09031936.00187711.
47. Sataynarayana S., Mathur A.D., Verma Y., Pradhan S., Bhandari M.K. 2002. Needle aspiration as a diagnostic tool and therapeutic modality in suppurative lymphadenitis following Bacillus Calmette Guerin vaccination. *J. Assoc. Physicians India Jun.*, 50: 788-91. PubMed PMID: 12240843.
48. Sotgiu G., Beer N., Aliberti S., Migliori G.B., J. van der Werf M. 2016. Fighting tuberculosis in the EU/EEA: towards the new European Union standards on tuberculosis care. *Eur. Respir. J.*, 48: 1278–1281. DOI: 10.1183/13993003.01459-2016.
49. Suliman J., Sami H., Hamoud M. 2012. Bacille Calmette-Gue ´rin vaccination in Saudi Arabia: benefits versus risks. *Ann Saudi Med.*, 32(1): 1. DOI: 10.5144/0256-4947.2012.1.
50. Suliman O.M., Ahmed M.J., Bilal J.A. 2015. Clinical characteristics and needle aspiration management of Bacillus Calmette-Gue ´rin lymphadenitis in children. *Saudi Med. J.*, 36(3): 280. DOI: 10.15537/smj. 2015.3.10294.
51. The BCG World Atlas: A Database of Global BCG Vaccination Policies and Practices. Available from URL: www.bcgatlas.org/index.php (Date last accessed: July 3, 2013).
52. Trunz B.B., Fine P., Dye C. 2006. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculous meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*, 367: 1173–1180. DOI: 10.1016/S0140-6736(06)68507-3.
53. Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. International Standards for TB Care (ISTC). 2006. The Hague, Tuberculosis Coalition for Technical Assistance. Available from URL: www.who.int/tb/publications/2006/istc.
54. Uplekar M., Weil D., Lönnroth K., Jaramillo E., Lienhardt C., Dias H.M., Falzon D., Floyd K., Gargioni G., Getahun H., Gilpin C., Glaziou P., Grzemska M., Mirzayev F., Nakatani H., Ravigliione M. 2015. WHO’s new end TB strategy. *Lancet*, 385: 1799–1801. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60570-0.
55. Veen J., Migliori G.B., Ravigliione M., Rieder H.L., Dara M., Falzon D., Kuyvenhoven J.V., Schwoebel V., Zaleskis R. 2011. Harmonisation of TB control in the WHO European region: the history of the Wolfheze Workshops. *Eur. Respir. J.* 37: 950–959. DOI: 10.1183/09031936.00019410.
56. WHO Regional Office for Europe. Childhood TB Taskforce Survey on BCG Practices. Geneva, World Health Organization, 2013. (Date last accessed: June 7, 2013. Date last updated: June 28, 2012)
57. WHO Regional Office for Europe. Roadmap to Prevent and Combat Drug-resistant Tuberculosis. The Consolidated Action Plan to Prevent and Combat Multidrug- and Extensively Drug-resistant Tuberculosis in the Who European Region, 2011–2015. 2012. Geneva, World Health Organization.
58. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system. 2013 global summary. Available from URL: http://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/schedules (Date last accessed: July 3, 2013).
59. World Health Organization. DOTS Expansion Plan to Stop Tuberculosis in the WHO European Region 2002-2006. 2002. Copenhagen, WHO. Available from URL: www.euro.who.int/.
60. World Health Organization (WHO) estimates of tuberculosis incidence by country. 2013. Available from URL: http://www.hpa.org.uk/web/HPAweb&HPAwebStandard/HPAweb_C/1195733758290.
61. World Health Organization. BCG (Tuberculosis). Available from URL: www.who.int/biologicals/areas/vaccines/bcg/Tuberculosis/en/.
62. World Health Organization. Global Tuberculosis Report 2015. 20th Edn. 2015. Geneva, World Health Organisation. Available from URL: www.who.int/tb/publications/global_report/en/.
63. World Health Organization. Immunization standards. Prequalification of vaccines. Available from URL: www.who.int/immunization_standards/vaccine_quality/vq_index/en/index.html (Date last accessed: July, 2013. Date last updated: May 24, 2012).
64. World Health Organization. Recommendations for Investigating Contacts of Persons with Infectious Tuberculosis in Low-and Middle-Income Countries. 2012. Geneva, World Health Organization. Available from URL: www.who.int/tb/publications/2012/contact_investigation2012/en/.
65. Ying W., Sun J., Liu D., Hui X., Yu Y., Wang J., Wang X. 2014. Clinical characteristics and immunogenetics of BCGosis/BCGitis in Chinese children: a 6 year follow-up study. *PloS One*. DOI: 10.1371/journal.pone.0094485.