Оценка эффективности трех коммерческих вакцин БЦЖ для профилактики туберкулеза у детей: результаты когортного контролируемого ретроспективного исследования

Фаворов М.О.¹,
Белиловский Е.М.²,
Турсынбаева А.С.³,
Исмаилов Ш.Ш.⁴

¹ «ДиаПреп Систем», 30341, г. Атланта, США

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом Департамента здравоохранения города Москвы», 107014, г. Москва, Российская Федерация

³ Акционерное общество «Химфарм», 160019, г. Шымкент, Республика Казахстан

⁴ Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный научный центр фтизиопульмонологии Республики Казахстан» Министерства здравоохранения Республики Казахстан, 050010, г. Алматы, Республика Казахстан

За последние два десятилетия охват новорожденных вакцинацией против туберкулеза в Республике Казахстан варьировал от 86 до 99%, за исключением периода с сентября 2004 г. по март 2005 г., когда вакцинацию бациллой Кальметта–Герена (БЦЖ) практически не проводили. С сентября 2002 г. по март 2003 г. в стране использовали препараты БЦЖ 3 разных производителей (НПО «Микроген», Россия; Институт иммунологии и вирусологии Torlak, Сербия, и BCG laboratory, Япония).

Регистрация и наблюдение случаев туберкулеза в Казахстане проводятся в рамках единой системы эпидемиологического надзора, что позволяет провести ретроспективный сравнительный когортный анализ эффективности иммунизации вакциной БЦЖ разных производителей для профилактики туберкулеза у детей на территории страны.

Цель – эпидемиологический анализ информации, полученной при изучении мероприятий по предупреждению распространения туберкулеза путем проведения вакцинации БЦЖ с использованием вакцин разных производителей.

Материал и методы. Ретроспективное сравнение результатов, полученных по когортам новорожденных за 4 периода времени, каждый из которых составлял 7 мес ($n=618\ 658$ наблюдений). 3 когорты получали вакцину одного из 3 производителей, 1 когорта была невакцинированной. Наличие системы слежения позволило в течение 3 лет провести наблюдение за детьми каждой когорты с регистрацией всех случаев заболевания туберкулезом, включая случаи, когда диагноз был установлен на основании клинико-рентгенологических данных больных с лабораторно подтвержденным туберкулезом и пациентов с туберкулезным менингитом. Для каждой вакцинированной когорты высчитывали профилактическую эффективность, основанную на относительном риске частоты появления новых случаев туберкулеза в сравнении с невакцинированной когортой.

Результаты. Получены данные эффективности и действенности БЦЖ-вакцинации новорожденных в сравнении с невакцинированной группой детей. Все вакцины продемонстрировали наличие защитного эффекта, но были различия в степени эффективности и действенности испытуемых вакцин БЦЖ. Японская, сербская и российская вакцины были эффективны для профилактики случаев туберкулеза, подтвержденного клинико-рентгенологическими данными, в 69, 43 и 22% случаев соответственно. Для предупреждения

случаев лабораторно подтвержденного туберкулеза вакцины показали эффективность 92, 82 и 51% соответственно. Все 3 вакцины показали профилактический эффект >70% в отношении предупреждения развития туберкулезного менингита.

Обсуждение. Полученные результаты помогают обосновать целесообразность существующей программы иммунизации БЦЖ в странах с сохраняющейся высокой и средней заболеваемостью туберкулезом, а также на территориях со значительным уровнем миграции. Уровень эффективности и действенности вакцин БЦЖ разных производителей может существенно различаться. При определении национальной политики иммунизации необходимо принимать во внимание эффективность препаратов БЦЖ разных производителей.

Ключевые слова:

туберкулез, вакцины БЦЖ, профилактика, эффективность вакцины, действенность вакцины, когортное исследование

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Фаворов М.О., Белиловский Е.М., Турсынбаева А.С., Исмаилов Ш.Ш. Оценка эффективности трех коммерческих вакцин БЦЖ для профилактики туберкулеза у детей: результаты когортного контролируемого ретроспективного исследования // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 1. С. 8–18. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-1-8-18

Статья поступила в редакцию 16.08.2019. Принята в печать 13.01.2020.

The effectiveness of three commercially available *Bacillus Calmette-Guérin* vaccines for the prevention of tuberculosis among children: results of a cohort, controlled, retrospective analysis

Favorov M.O.¹, Belilovsky E.M.²,
Tursynbaeva A.S.³, Ismailov Sh.Sh.⁴

¹ DiaPrep System Inc., 30341, Atlanta, Georgia, USA

² Moscow City Research and Clinical Center for TB Control of Tuberculosis, 107014, Moscow, Russian Federation

³ JSC Himfarm, Santo Member of the Polpharma Group, 160019, Shymkent, Republic of Kazakhstan

⁴ National Research Center of Phthisio-Pulmonology, Ministry of Health, 050010, Almaty, Republic of Kazakhstan

The study analyzed aggregated national data on *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vaccination of newborns against tuberculosis (TB) and information obtained by case-based computer surveillance data for TB in the Republic of Kazakhstan. Over nearly two decades, coverage of newborns vaccinated against TB ranged from 86 to 99%, except for a 7-month period from September 2004 to March 2005, when the BCG vaccine was not administered.

Beginning in September 2002, newborns received a BCG preparation produced by one of three different manufacturers (NPO "Mikrogen" Russia; Institute of Immunology and Virology, Torlak, Serbia; and BCG Laboratory, Japan) or no BCG vaccine.

The presence of an "unvaccinated" cohort of newborns and the availability of data from a computerized system for registering and managing TB cases in the country made it possible to conduct a retrospective comparative cohort analysis of the effectiveness of BCG vaccination for preventing TB in children.

Aim. The interpretation and analysis of epidemiological information obtained in the study of measures to prevent the spread of TB through BCG vaccination.

Material and methods. This retrospective analysis compared the efficacy of BCG vaccination of newborns for preventing childhood TB over four 7-month time periods ($n=618\,658$ observations). Three cohorts received vaccine produced by one of three manufacturers; another cohort was unvaccinated. The TB surveillance system made it possible to monitor the children within each cohort for 3 years. The surveillance system registered all new cases of TB, including cases where the diagnosis was established by clinical and radiological methods, patients with laboratory-confirmed TB, and patients with TB meningitis. For each vaccinated cohort, prophylactic efficacy was calculated based on the relative risk of the incidence of new TB cases compared to the unvaccinated cohort.

Results. Data on the efficacy and effectiveness of BCG vaccination of newborns were compared with findings in the unvaccinated group. All vaccines showed a protective effect, but there were differences in the degrees of effectiveness and efficacy of the tested BCG vaccines. The Japanese, Serbian, and Russian vaccines were effec-

tive in preventing clinically radiologically confirmed cases of TB in 69, 43, and 22% respectively. The same vaccines have been shown to prevent laboratory-confirmed TB cases, with efficacy of 92, 82, and 51% respectively.

Discussion. The results obtained help to justify the feasibility of the existing BCG immunization program in countries with a continuing high and average incidence of tuberculosis, as well as in territories with a significant level of migration. The level of immunogenicity and effectiveness of BCG vaccines from different manufacturers may differ significantly. When determining the national immunization policy, the effectiveness of BCG products from different manufacturers must be taken into account.

Keywords:

tuberculosis, BCG vaccines, prevention, vaccine effectiveness, vaccine efficacy, cohort study

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

For citation: Favorov M.O., Belilovsky E.M., Tursynbaeva A.S., Ismailov Sh.Sh. The effectiveness of three commercially available Bacillus Calmette-Guerin vaccines for the prevention of tuberculosis among children: results of a cohort, controlled, retrospective analysis. *Infektsionnye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye* [Infectious Diseases: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (1): 8–18. doi: 10.33029/2305-3496-2020-9-1-8-18 (in Russian)

Received 16.08.2019. **Accepted** 13.01.2020.

Казахстан имеет 16 административных территорий: 2 города республиканского подчинения и 14 областей. Для определения региональных вариаций в профилактической эффективности вакцинации против туберкулеза (ТБ) с использованием вакцин разных производителей проведено сравнение между областями с высоким (>400 на 100 тыс. населения, разброс 403–434) и низким уровнем распространенности ТБ (<300 на 100 тыс. населения, диапазон 169–295). К областям с высоким уровнем распространенности ТБ относили Атыраускую, Кызылординскую, Мангистаускую, Западно-Казахстанскую и Жамбылскую области; к областям с низким уровнем распространенности ТБ – Алматинскую, Восточно-Казахстанскую, Северо-Казахстанскую и Южно-Казахстанскую области.

Представлен результат анализа эффективности противотуберкулезных мероприятий, получаемых при использовании агрегированных национальных отчетных форм в комбинации с обработкой данных постоянно действующих электронных (компьютерных) систем эпидемиологического надзора (ЭСЭН), которые обеспечивают комплексное слежение за выявлением и лечением больных ТБ. Исследование основано на результатах совместного анализа сводных национальных данных по вакцинации новорожденных против ТБ и информации из ЭСЭН случаев заболевания ТБ, полученных в Казахстане в 2002–2006 гг. [1, 2]. Начиная с 1921 г. вакцина бациллы Кальметта–Герена (БЦЖ) рекомендована к введению младенцам для снижения риска заболевания ТБ. Согласно положениям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), использование вакцины БЦЖ показано для снижения числа смертей от ТБ, заболеваний туберкулезным менингитом и диссеминированными формами ТБ [3, 4]. С момента введения в практику вакцинации препаратом БЦЖ было трудно провести количественную оценку эффективности вакцины [5], так как имели место только отдельные публикации. Например, в 1975 г. иммунизация новорожденных БЦЖ в Швеции была приостановлена, что дало возможность провести сравнение вакцинированной и невакцинированной групп новорожденных при ретроспективном анализе.

Исследование показало достоверное 6-кратное превышение числа случаев ТБ среди младенцев в невакцинированной группе по сравнению с вакцинированными детьми [6].

Для лучшего понимания результатов и положений данной работы вначале необходимо дать определение терминов, которые в английском языке обозначаются как effectiveness и efficacy, или эффективность и действенность [7, 8], и рассмотреть применимость этих терминов в оценке результатов исследования вакцинных препаратов.

Efficacy (действенность) – это способность лекарственного препарата, вакцины, метода или другого воздействия достичь желаемого результата, т.е. показать, что воздействие действительно имеет место. Действенность проверяется в искусственно смоделированном опыте с подбором сравнимых групп, как это принято, в частности, при испытании вакцинных препаратов.

Effectiveness (эффективность) – это способность или возможность достижения успеха и ожидаемых результатов. Эффективность определяется при изучении результатов применения препарата в реальных условиях общественного здравоохранения, когда, кроме действенности самой вакцины, влияет значительное количество разных иных факторов, связанных с социальным устройством, окружающей средой, финансированием, уровнем образования персонала и т.д. Иначе говоря, эффективность препарата включает его действенность, но не ограничивается ею, имея принципиально большее значение для применения препарата в практике здравоохранения.

Сравнения относительной действенности разных препаратов БЦЖ были описаны в 2 исследованиях, проведенных методом «случай–контроль» [9, 10], но в этих работах отсутствовала оценка абсолютной действенности и эффективности сравниваемых вакцин, так как не было контрольной группы невакцинированных детей для сопоставления результатов. Формирование доказательной базы о степени эффективности вакцинации новорожденных в странах с различным уровнем распространенности ТБ до сих пор остается актуальным [4, 11].

Сравнительные данные действенности и относительной эффективности вакцин БЦЖ различных производителей важны при решении вопроса о выделении ресурсов на закупку вакцин разных производителей в странах, где ТБ остается эндемичным заболеванием.

С середины 1960-х до 2003 г. вакцину БЦЖ российского производства в плановом порядке вводили всем новорожденным в Республике Казахстан. В постсоветское время сохранялась программа БЦЖ-иммунизации и охват БЦЖ-прививками младенцев в Республике Казахстан, но, по разным оценкам, он варьировал от 86% в 1994 г. до 99% в 1997, 1998, 1999 и 2006 гг. [12]. Таким образом, с 1997 г. охват вакцинацией против ТБ был высоким и сохранялся примерно на одном уровне [12]. До 2003 г. для иммунизации в Республике Казахстан использовали вакцину БЦЖ производства научно-производственного объединения «Микроген» (Россия). Начиная с марта 2003 г. правительство Республики Казахстан перешло к закупкам вакцины Института иммунологии и вирусологии Torlak, глобального производителя вакцин и биофармацевтических препаратов в Белграде (Сербия). После постепенного перехода на новую вакцину, которую стали применять преимущественно с сентября 2003 г., появилась информация о случаях поствакцинальных осложнений среди новорожденных. В 2003 г. было зарегистрировано 1260 случаев лимфаденита. Выборочное обследование детей, вакцинированных БЦЖ Torlak при рождении, выявило случаи лимфаденита у 1,5% [95% доверительный интервал (ДИ): 1,0–2,2%] детей по сравнению с 0,02% (95% ДИ 0,0006–0,1%) детей, вакцинированных БЦЖ-вакциной производства «Микроген» [RR=62,6 (95% ДИ 8,5–462,1; $p<0,001$); отчет Министерства здравоохранения (МЗ) Республики Казахстан, 2004]. В феврале 2004 г. использование БЦЖ-вакцины Torlak было приостановлено приказом МЗ Республики Казахстан. После кратковременного возврата к использованию российской вакцины с августа 2004 г. по март 2005 г. МЗ Республики Казахстан полностью приостановило программу вакцинации БЦЖ против ТБ в Казахстане (рис. 1). В середине марта 2005 г. вакцинация БЦЖ ново-

рожденных была возобновлена с использованием вакцины, производимой BCG Laboratory (вакцина лиофилизированная, глютамат БЦЖ для внутрикожного введения, Токио, Япония). Эта вакцина используется до настоящего времени.

Цель исследования – эпидемиологический анализ информации, полученной при изучении мероприятий по предупреждению распространения ТБ путем проведения вакцинации БЦЖ с использованием вакцин разных производителей.

Материал и методы

В ходе ретроспективного исследования проанализирована заболеваемость ТБ в 4 когортах детей в возрасте до 7 мес, родившихся в 2002–2006 гг. Численность каждой когорты превышала 130 тыс. детей [1].

Когорта А – новорожденные, не вакцинированные БЦЖ, родившиеся с сентября 2004 г. по март 2005 г. Когорта В – новорожденные, родившиеся с сентября 2002 г. по март 2003 г., получившие российскую вакцину БЦЖ. Когорта С – новорожденные, родившиеся с сентября 2003 г. по март 2004 г., получившие сербскую вакцину БЦЖ. Когорта D – новорожденные, родившиеся с сентября 2005 г. по март 2006 г., получившие японскую вакцину БЦЖ.

Когорты формировали с учетом даты рождения и временного периода: с 1 сентября года рождения по 31 марта следующего года (см. рис. 1).

На основе данных национальной ЭСЭН в сформированных когортах ретроспективно анализировали зарегистрированное число случаев ТБ с учетом 3 разных моделей определения случая заболевания.

Модель 1 включала случаи заболевания ТБ, подтвержденные клиническими и рентгенологическими данными. *Модель 2* – лабораторно подтвержденные случаи, и *модель 3* охватывала зарегистрированные случаи ТБ центральной нервной системы и мозговых оболочек (ТБМ). Отдельный случай заболевания мог быть представлен более чем в одной модели.

Рис. 1. Когорты вакцинированных и невакцинированных детей, 2002–2006 гг., Республика Казахстан [1]

Количество новорожденных для каждой когорты (временной интервал – 7 мес) было подсчитано путем суммирования 4-месячных оценочных данных о количестве живорожденных с сентября по декабрь каждого изучаемого года и 3-месячных оценочных данных о количестве живорожденных с января по март каждого последующего года¹. Для каждой когорты был установлен 30-месячный период сбора данных о числе заболевших ТБ, т.е. в целом анализ проведен за 37 мес. Ретроспективно учитывали частоту возникновения случаев заболевания ТБ, зарегистрированных в каждой когорте в течение этих полных 3 лет.

Учитывали как выявленные случаи заболевания ТБ, когда диагноз был установлен только на основании клинических признаков, так и случаи, подтвержденные положительным результатом бактериологического анализа². За регистрацией ТБМ наблюдали в течение 28 мес.

Таким образом, количество выявленных случаев заболевания ТБ, диагностированных клинически, и количество новых случаев заболевания ТБ с положительным результатом бактериологического анализа включало все заболевания, диагностированные в группах между первым днем периода включения в группу и последним днем наблюдения (за 37 мес наблюдения). Количество заболеваний ТБМ представлено случаями, диагностированными в группах между первым днем периода включения в группу и днем спустя 21 мес наблюдения.

Эпидемиологический анализ проведен по опубликованым агрегированным данным национальной системы статистического наблюдения [13, 14] и данным национальной системы ЭСЭН за 2002–2009 гг., действующей на территории Республики Казахстан с 1998 г. Система ЭСЭН была разработана при поддержке Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) в соответствии с требованиями ВОЗ и положениями Национальной программы борьбы с ТБ. В 2003 и 2006 гг. МЗ Республики Казахстан совместно с международными экспертами провело оценку работы ЭСЭН, которая показала, что система обеспечивает необходимую полноту и качество собираемой информации и формируемой на ее основе отчетности. Из электронного регистра, который включал сведения о больных в 2002–2009 гг., была выбрана информация о заболевании ТБ детей, родившихся в периоды времени, соответствующие формированию каждой из четырех когорт.

В процессе анализа были использованы следующие переменные: дата рождения, дата регистрации случая, наличие рентгенологически и клинически подтвержденного ТБ, наличие ТБМ, наличие лабораторного подтверждения диагноза ТБ (положительного результата бактериологического анализа).

Лабораторное подтверждение диагноза, включенное в исследование, было основано только на результатах культуральных исследований (посев биологического

материала), которые проводили лаборатории противотуберкулезных учреждений республики и регистрировали в ЭСЭН.

Общенациональные данные были взяты из статистических обзоров по ТБ, ежегодно публикуемых Национальным центром проблем ТБ Республики Казахстан [13, 14]. Общие оценочные данные по населению и оценочные данные о количестве детей в когортах были получены на основе публикаций Агентства Республики Казахстан по статистике [14].

Анализ проводили в несвязанной, анонимной форме. До проведения анализа из национальных данных по надзору за ТБ была удалена вся личная информация.

Этические вопросы работы. Для проведения анализа выполнена обзорная проверка и получено одобрение Этического комитета Республики Казахстан. Было определено, что данный проект является оценкой работы программы, а не экспериментальным исследованием.

Процедура анализа. С целью оценки эффективности вакцинации в каждой группе вакцинированных БЦЖ детей был подсчитан относительный риск (RR) для всех 3 моделей регистрации ТБ. Относительный риск рассматривали как отношение риска развития ТБ в когорте вакцинированных (p_1) к риску развития ТБ, наблюдаемого в когорте А (невакцинированные) – p_2 , которую считали референс- или контрольной когортой сравнения для сопоставления с данными когорт В, С и D. Определяли 95% доверительный интервал (ДИ) для RR, рассчитываемый стандартными методами [15].

Профилактическую эффективность БЦЖ рассчитывали как $PE = (1 - RR) \times 100$ отдельно для каждой из 3 моделей регистрации случаев ТБ. Значения p определяли как двустороннюю вероятность, а при малых значениях использовали поправку Йейтса и формулу Фишера. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Профилактическая эффективность вакцин, которую можно рассматривать как действенность, полученная на основе регистрации случаев ТБ, подтвержденного клинкорентгенологическими данными, составила 71% для японской, 46% для сербской и 25% для российской БЦЖ-вакцины соответственно (см. таблицу).

Профилактическая эффективность (действенность) вакцин, полученная на основе сведений о лабораторно подтвержденных случаях ТБ, зарегистрированных в сравниваемых группах, составила 92% для японской, 82% для сербской и 51% для российской БЦЖ-вакцины.

Всего в группах за время наблюдения было зарегистрировано 16 случаев ТБМ. Профилактическая эффективность БЦЖ по предупреждению развития случаев ТБМ составила соответственно 79% для японской, 89% для сербской и 71%

¹ Количество рождений в когорте = $[(\text{количество живорожденных за каждый год исследования} \div 12) \times 4] + [(\text{количество живорожденных в последующем году} \div 12) \times 3]$.

² Рассматривали те новые случаи ТБ, когда диагноз, согласно нормативным документам Республики Казахстан, был установлен коллегиально на врачебной комиссии и было выписано извещение о новом случае заболевания.

для российской БЦЖ-вакцины (см. таблицу). Сравнение результатов с данными невакцинированной группы выявило статистически достоверную профилактическую эффективность предупреждения заболевания ТБМ вакцин российского и сербского производства.

Анализ показателя частоты возникновения новых случаев ТБ с использованием метода скользящих средних (усреднение за 2 мес) на основе регистрации случаев, подтвержденных клинико-рентгенологическими методами, показал существенное превышение частоты выявления новых случаев ТБ в течение первого года жизни в группе невакцинированных детей (рис. 2). В группах вакцинированных детей аналогичного сопоставимого повышения заболеваемости не наблюдали.

Анализ кривых выживаемости, используемых для определения степени предупреждения заболевания ТБ у вакцинированных БЦЖ и невакцинированных детей, продемонстрировал значительную профилактическую эффективность всех 3 вакцин по отношению к невакцинируемой группе (рис. 3). Кумулятивная доля не заболевших ТБ в течение первых 1000 дней наблюдения детей в невакцинированной группе составила 0,9964%. Доля не заболевших ТБ в течение первых 1000 дней периода наблюдения детей, получивших японскую вакцину, составила 0,9996%, т.е. вакцинированные дети имели на 32 больше свободных от заболевания человеко-лет (на 10 000 человеко-лет), чем невакцинированная группа детей.

При сравнении суммарных результатов, полученных в областях с высоким и низким уровнем распространенности ТБ, данные профилактической эффективности 3 вакцин о защите от ТБ с клинико-рентгенологически подтвержденным диагнозом оставались на уровне обобщенных данных по стране (кроме российской вакцины, для которой не получено достоверного эффекта в регионах с высокой заболеваемостью ТБ).

Внедрение ЭСЭН в Республике Казахстан было начато в 1998 г. [2]. Во многих странах использование ЭСЭН ограничивается получением качественной отчетности, требуемой управляющими ведомствами. В то же время ЭСЭН предоставляет значительные возможности для анализа индивидуальных данных, которые должны использоваться при оперативном изучении возникающих явлений, для оценки причин которых сводных (агрегированных) стандартных отчетов недостаточно [16].

В данной работе, проведенной на территории Республики Казахстан [1], использована база ЭСЭН для оценки действенности и эффективности программы вакцинации против ТБ в условиях применения различных вакцин в стране со сравнительно высокими показателями заболеваемости.

Опубликованные ранее результаты исследования «случай–контроль» показали широкий разброс данных, характеризующих защитный эффект БЦЖ (снижение числа новых случаев ТБ), – от 16 [17] до 83% [18].

Перерыв в программе БЦЖ-вакцинации и результаты многолетнего электронного слежения за ТБ в Казахстане дали возможность провести ретроспективный когортный анализ использования 3 БЦЖ-вакцин разных производителей по отношению к группе сравнения, в качестве которой была взята когорта невакцинированных новорожденных

Эффективность БЦЖ-вакцинирования для различных когорт новорожденных (Республика Казахстан, по данным исследования)

Когорты	Количество новорожденных в когорте	Модель 1 (клинико-рентгенологический диагноз ТБ)				Модель 2 (лабораторно подтвержденный диагноз ТБ)				Модель 3 (ТБ ЦНС и мозговых оболочек)			
		зарегистр. случаи	риск/1000*	RR** по отношению к невакцинированной когорте (4)	эффективность вакцинации (РЕ)	зарегистр. случаи	риск/1000*	RR** по отношению к невакцинированной когорте (4)	эффективность вакцинации (РЕ)	зарегистр. случаи	риск/1000*	RR** по отношению к невакцинированной когорте (4)	эффективность вакцинации (РЕ)
					%				%				%
1	138 059	207	1,50	0,78 (0,65–0,93)	25	0,001	0,04	0,49 (0,17–1,38)	51	2	0,01	0,23 (0,05–1,05)	77
2	150 938	165	1,02	0,57 (0,47–0,69)	46	<0,001	0,01	0,18 (0,04–0,79)	82	1	0,01	0,11 (0,01–0,86)	89
3	168 664	102	0,55	0,31 (0,25–0,39)	71	<0,001	0,01	0,08 (0,01–0,61)	92	3	0,02	0,29 (0,08–1,05)	71
1–3	457 661	474	1,04	0,54 (0,47–0,62)	43	<0,001	0,02	0,23 (0,10–0,57)	76	6 [†]	0,01	0,21 (0,08–0,58)	79
4	160 970	310	1,88	–	–	–	0,07	–	–	10	0,06	–	–

Примечание. * – риск вычисляли для всего периода наблюдения (30 мес); ** – отношение рисков (Relative risk, RR); (95% доверительный интервал, 95% ДИ); # – расчет по коэффициенту Фишера; ## – с поправкой Йейтса; † – риск вычисляли для 28 мес наблюдения; 1 – когорта вакцинированных российской вакциной; 2 – когорта вакцинированных сербской вакциной; 3 – когорта вакцинированных японской вакциной; 4 – невакцинированная когорта; ТБ – туберкулез.

Рис. 2. Скользящая средняя (за 2 мес) заболеваемости туберкулезом в различных когортах новорожденных, Казахстан [1]

(когорта А). Это предоставило уникальную возможность оценить эффективность БЦЖ-вакцин с помощью моделей, которые были предложены Комстоком в 1994 г. [19], в данном случае результаты использования 3 разных когорт новорожденных, каждая из которых была вакцинирована только одной изучаемой вакциной БЦЖ. Большое число наблюдений, включенных в каждую когорту (от 138 059 до 168 664 человек), предоставило возможность получить существенные размеры выборки для статистического анализа. Изучаемым вакцинированным населением были новорожденные, которые являются относительно не подвергавшейся воздействию микобактерий частью населения по сравнению с детьми старшего возраста или взрослыми и включение которых могло изменить наблюдаемую эффективность БЦЖ [20]. Когорта сравнения (неполучавшие вакцину) была составлена из аналогичной группы населения, что и сопоставляемые вакцинированные когорты.

Сравнение результатов 3 вакцинированных когорт детей с невакцинированной когортой выявило положительную, но варьирующую профилактическую эффективность БЦЖ-

Рис. 3. Кривые анализа выживаемости (survivor analyses) по профилактике случаев заболевания туберкулезом среди различных когорт вакцинированных и когорт невакцинированных при рождении БЦЖ, Казахстан [1]

вакцин 3 производителей. В течение изучаемых периодов единственными изменениями в национальной программе профилактики ТБ были замена производителей БЦЖ и 7-месячная приостановка введения вакцины, в остальном с 1998 г., когда в стране началась реализация стратегии Directly Observed Treatment Short-course chemotherapy (DOTS), программа не претерпела существенных модификаций [21]. Таким образом, представилась возможность выявить абсолютную (по сравнению с невакцинированными детьми) и относительную (3 БЦЖ разных производителей) действенность БЦЖ-вакцин.

Все 3 БЦЖ-вакцины показали защитное действие, но уровень их действенности и эффективности по предупреждению случаев заболевания ТБ, подтвержденных клинико-рентгенологическими методами, и случаев заболевания ТБ, подтвержденных бактериологическим методом, был разным. Выпускаемые препараты вакцин БЦЖ могут иметь разную действенность и эффективность против ТБ в рамках программ контроля и профилактики данного заболевания. Причины различий в эффективности БЦЖ разных производителей могут быть связаны с рядом особенностей производства вакцин, например используемого штамма для получения вакцины БЦЖ (во многих странах используются свои штаммы, которые могут различаться), особенностей производства, качества приготовления вакцины и т.д. Выяснение причин различий эффективности вакцин разных производителей не входило в задачу рассматриваемого исследования [1].

Демонстрируя защитный эффект вакцинации БЦЖ при сравнении данных от 3 разных групп детей, необходимо учитывать такие важные факторы, как наличие осложнений при применении того или иного препарата и изменение эпидемической ситуации по ТБ в стране в периоды применения изучаемых вакцин. Именно высокий уровень нежелательных явлений при применении сербской вакцины (1,5% лимфаденитов) привел к отказу от ее закупок и использования. Возможно, высокая действенность сербской вакцины была связана с высокой концентрацией микробных клеток в препарате, что могло провоцировать высокий уровень осложнений при ее применении.

Согласно агрегированным национальным статистическим данным по ТБ Минздрава Республики Казахстан [13], формирование разных когорт и регистрация в них случаев заболевания приходится на разные по характеру периоды изменения регистрируемой заболеваемости ТБ (рис. 4). Вакцинация российской вакциной и наблюдение за соответствующей когортой детей пришлось на один из самых сложных этапов развития эпидемии ТБ в стране, отмеченный максимумом заболеваемости – 200 на 100 тыс. населения, а заболеваемость детей всех возрастов составила 40–47 на 100 тыс. детского населения. Применение и оценка эффективности японской вакцины пришлось на более благоприятный период развития ситуации по ТБ – снижение показателя для взрослого населения до 159,7 на 100 тыс. Это обусловило уменьшение числа внешних источников инфекции, в частности для детей, и соответственно снижение заболеваемости детского населения с 39,4 до 30,5 на 100 тыс.

Необходимо также отметить, что возможности лабораторного подтверждения диагноза ТБ у детей (особенно у детей до 4 лет) весьма ограничены [3], – лишь у незначи-

Рис. 4. Повозрастная заболеваемость туберкулезом в Республике Казахстан на 100 тыс. населения, 1994–2008 гг. [13], и периоды формирования и наблюдения за когортами детей, рассматриваемых в исследовании [1]

тельной доли заболевших детей диагноз подтвержден лабораторно. Это делает результаты, полученные для модели 2, не всегда статистически достоверными. В публикациях также подчеркивается возможная неточность диагноза ТБ у детей, особенно устанавливаемого клинико-рентгенологическими методами [3].

Тем не менее эти ограничения сохраняются в каждой когорте, что является важным фактором доказательной медицины при проведении сравнительных исследований данным методом, и они могут влиять только на степень достоверности полученного результата.

Необходимо особо рассматривать случаи ТБМ, регистрируемое число которых наравне с диссеминированными процессами обычно используют как наиболее значимый индикатор эффективности программы вакцинации БЦЖ [4]. Согласно рекомендациям ВОЗ, в странах Восточной Европы и Центральной Азии оценивают эффективность вакцинации по предупреждению случаев именно диссеминированного ТБ и ТБМ [4, 22–24]. В руководстве ВОЗ указано, что «БЦЖ – единственная существующая в настоящее время вакцина против ТБ – обеспечивает защиту от ТБМ и диссеминированной формы ТБ у младенцев и детей младшего возраста. В отсутствие лечения оба этих состояния могут приводить к летальному исходу» [4, 22]. С этой точки зрения важен результат, полученный в модели 3, – оценка эффективности вакцинации в предупреждении заболевания ТБМ (см. таблицу). Несмотря на достоверность полученных результатов, равную 95% или чуть меньше как минимум для двух вакцин (что связано с редкостью случаев развития генерализованного ТБ), было установлено, что все 3 вакцины показали высокую профилактическую эффективность против данной тяжелой формы заболевания ТБ (в когортах В, С

и D эффективность составляла 77, 89 и 71% соответственно). Если оценивать действие вакцинации в целом (по сумме действия 3 вакцин), действенность БЦЖ достигает 79% предотвращения ТБМ при высокой достоверности результата.

Эти данные соответствуют результатам ранее опубликованных исследований [4, 24, 25]. Метаанализ 10 рандомизированных и контролируемых исследований показал, что средняя защита от ТБМ и диссеминированного ТБ составляет 86%; соответствующий результат исследований «случай–контроль» – 75%. Другой анализ, включавший 15 проспективных исследований и 12 исследований «случай–контроль», показал, что защитное действие БЦЖ против ТБ составило соответственно 51 и 50%.

Важность рассматриваемых данных обусловлена тем, что они получены на основе большой ($n=618\ 658$), практически сплошной выборки, включающей когорты численностью около 150 тыс. детей. Такая выборка делает наблюдение весьма значимым и обоснованным. Поэтому, несмотря на то что в документах ВОЗ утверждается, что вакцинация «не предотвращает первичное инфицирование или реактивацию латентного ТБ», в данном исследовании была показана существенная защитная роль вакцин по предотвращению заболеваемости ТБ всех форм у детей раннего возраста – до 3 лет.

Таким образом, полученные результаты являются серьезным аргументом, который должен быть приведен в дискуссиях с противниками БЦЖ-вакцинации [11], когда ссылаются на положения ВОЗ прошлых лет, в которых рекомендовалось отменять всеобщую БЦЖ-иммунизацию новорожденных при значениях заболеваемости ТБМ среди детей моложе 5 лет <1 на 10 млн населения. Кроме того, необходимо учитывать, что в условиях значительного миграционного потока из регионов, где регистрируется сравнительно высокая заболеваемость

мость ТБ, БЦЖ-иммунизация может являться барьером против завоза ТБ и заражения им жителей регионов с низкой заболеваемостью.

Например, в Москве, где заболеваемость ТБ низкая, более половины заболевших (55,4% в 2017 г.) не являются постоянными жителями города, а половина из них – выходцы из стран бывшего Советского Союза с высокой заболеваемостью ТБ [26]. Более того, по имеющимся данным, значительную часть заболевших из числа постоянных жителей города также составляют выходцы из вышеуказанных стран [27], поэтому отмена БЦЖ-иммунизации новорожденных может привести к ухудшению эпидемиологической обстановки в течение короткого времени.

Выявленный существенный разброс профилактического эффекта БЦЖ-вакцин разных производителей не позволяет говорить о вакцинах БЦЖ как о едином препарате и об эффективности на основе использования вакцины только одного производителя. В различных регионах мира, особенно в регионах с высокой заболеваемостью ТБ, необходимо проводить исследования эффективности и действенности предлагаемых БЦЖ-вакцин на принципах сравнения относительной эффективности [5].

Необходимо отметить возможные ограничения данного исследования.

Во-первых, используемая методология представляет собой ретроспективное когортное исследование, в то время как теоретически наилучшим методом для определения защитного действия вакцины было бы проспективное рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование. Однако такие исследования редко проводятся из-за их трудности и высокой стоимости. Кроме того, проспективное исследование, которое предполагает использование стратегии вакцинации, не включающей БЦЖ, потенциально может считаться не соответствующим этическим принципам, так как БЦЖ предоставляет защиту от ТБМ и диссеминированного ТБ в детстве, а группа сравнения была бы незащищенной [3, 4, 23, 24]. В рассматриваемом исследовании были проведены экономически обоснованные действия, чтобы проанализировать данные, доступные в национальной агрегированной статистике и в ЭСЭН, для оценки профилактической эффективности вакцинации в целом в данном временном промежутке и на данной территории, а также эффективность и действенность в этих условиях каждого вакцинного препарата по отдельности.

Во-вторых, для того чтобы интерпретировать измеряемую эффективность вакцины БЦЖ в программе как отражение ее действенности, нужно было бы предположить, что все когорты вакцинированных и невакцинированные дети схожи в отношении потенциальных факторов риска по инфицированию и контактам с больными ТБ. Хотя когорты пациентов были сопоставимы по времени и местоположению, факторы риска, которые могли отличаться и влиять на измерение профилактической эффективности, наблюдаемой между когортами, включали уже упомянутое изменение эпидемической ситуации, точность постановки диагноза, контакт с микобактериями в окружающей среде, контагиозность локальных эндемичных штаммов ТБ, степень и интенсивность контактов с больными в семье и популяционную генетику. Действи-

тельно, исследования с использованием одного и того же штамма БЦЖ в разных странах показали различные уровни защиты [28]. Возможно, степень и интенсивность контактов и контагиозности циркулирующих в республике региональных штаммов ТБ, используемые методы диагностики, разнообразие составляющих популяционной генетики и состояние иммунитета детей в когортах существенно не отличались. Тем не менее выявлено ежегодное прогрессирующее снижение бремени заболеваемости ТБ, что могло бы оказать влияние и на потенциальный риск инфицирования в семье (и соответственно на риск первичной инфекции, в отличие от реактивации заболевания) для данных когорт.

В-третьих, большинство случаев ТБ представлено диагнозом, основанным на клинко-рентгенологических данных, как в основном и бывает у детей, но клинические диагнозы в педиатрической практике нередко имеют субъективную компоненту. Данные по случаям ТБ с положительным результатом бактериологического анализа изучали отдельно, но число этих случаев было небольшим, что обусловило широкие доверительные интервалы при определении профилактической эффективности БЦЖ-вакцин для предупреждения случаев возникновения заболеваний ТБ, при которых диагноз подтвержден выделением чистой культуры возбудителя.

В-четвертых, при отсутствии лабораторного подтверждения в ходе проведения дифференциальной диагностики клиницисты могут склоняться не в пользу диагноза ТБ по причине ожидания эффективности БЦЖ и знания вакцинного статуса ребенка. Это могло способствовать завышенной оценке профилактической эффективности БЦЖ-вакцины. Вместе с тем маловероятно, что врач знал, БЦЖ-вакцину какого производителя получил ребенок. Таким образом, ожидания эффективности БЦЖ-вакцинации не могли влиять на разницу в уровне профилактической эффективности между разными вакцинами различных производителей.

Исторически сложилось так, что из-за высокого спроса на вакцину БЦЖ Институт Пастера (Франция) стал распространять исходный штамм микобактерии в мире до того, как были разработаны стандарты протокола на проведение бактериологического анализа [29]. Впоследствии у штаммов, которые имели больше серийных пассажей, была зарегистрирована сниженная эффективность, и между штаммами были отмечены генетические отличия, что может объяснять разницу в выявленной профилактической эффективности БЦЖ-вакцин [30, 31].

Оценка эффективности программ вакцинации БЦЖ важна, особенно в странах с высокой заболеваемостью ТБ. Определение штаммов, на основе которых разрабатываются вакцинные препараты с более совершенной защитой, актуально для применения во всем мире, особенно для развивающихся и переходных экономик [32, 33].

В странах с высокой заболеваемостью ТБ более высокая профилактическая эффективность БЦЖ-вакцин потенциально может предотвратить больше случаев ТБ и связанную с этим летальность.

Таким образом, установлено, что 3 сравниваемых вакцинных препарата БЦЖ были эффективны в профилактике ТБ. БЦЖ-вакцины демонстрировали профилактическую эффективность при предупреждении развития как случаев ТБМ, так

и легочных форм ТБ. Степень эффективности БЦЖ-вакцины достоверно зависела от производителя вакцинного препарата. Определение относительной эффективности и действенности БЦЖ-вакцин разных производителей может иметь большое значение при разработке национальной, региональной и глобальной политики иммунизации против ТБ.

Благодарность. Авторы выражают признательность многим коллегам, которые работают над вопросами вакцинации БЦЖ в Центральной Азии. Мы также благодарим наших коллег из Национального центра проблем туберкулеза Казахстана за помощь в сборе и предварительной обработке данных.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фаворов Михаил Олегович (Michael O. Favorov) – доктор медицинских наук, президент «ДиаПреп Систем», Атланта, США (MD, PhD, DS, President of DiaPrep System Inc., Atlanta, GA, USA)

E-mail: Favorov@diaprepsystem.com

Белиловский Евгений Михайлович (Evgeny M. Belilovsky) – кандидат биологических наук, заведующий отделом эпидемиологического мониторинга туберкулеза ГБУЗ «МНПЦ борьбы с туберкулезом ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: belilovsky@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-3456-3069>

Турсынбаева Айгуль Султановна (Aigul S. Tursynbaeva) – кандидат медицинских наук, менеджер по продукту специализированных препаратов и доступу продуктов на рынок АО «Химфарм», Santo Member of Polpharma Group, Шымкент, Республика Казахстан

E-mail: a.tursynbaeva@gmail.com

Исмаилов Шахмурат Шаимович (Shahimurat Sh. Ismailov) – доктор медицинских наук, профессор, менеджер группы реализации проекта Глобального фонда, ННЦФ МЗ РК, Алматы, Республика Казахстан

E-mail: shismailov@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Favorov M., Ali M., Tursunbayeva A., Aitmagambetova I., Kilgore P., Ismailov S., Chorba T. Comparative tuberculosis (TB) prevention effectiveness of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccines from different producers among children // PLoS One. 2012. URL: <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0032567>, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032567>
2. Belilovskiy E., Borisov S., Dadu A., Favorov M. Implementation of the computerized TB surveillance in National Tuberculosis Program // Int. J. Tuberc. Lung Dis. The 3rd Congress of IUATLD. European Region. 14th National Congress on Lung Diseases. June, 2004. Moscow, Abstract book. Abstract 222.
3. Colditz G.A., Brewer T.F., Berkey C.S., Wilson M.E., Burdick E., Fineberg H.V. Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis. Meta-analysis of published literature // JAMA. 1994. Vol. 271. P. 698–702.
4. URL: https://www.who.int/immunization/BCG_8May2008_RU.pdf (Вакцина БЦЖ. Документ по позиции ВОЗ (русск.). URL: https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/bcg_efficiency_tb.pdf (англ.) (дата обращения: 09.08.2019)
5. Comstock G.W. Simple, practical ways to assess the protective efficacy of a new tuberculosis vaccine // Clin. Infect. Dis. 2000. Vol. 30, suppl. 3. P. S250–S253.
6. Romanus V. Tuberculosis in bacillus Calmette-Guérin immunized and non-immunized children in Sweden: a ten years evaluation following cessation of general bacillus Calmette-Guérin immunization of the newborn in 1975 // Pediatr. Infect. Dis. J. 1987. Vol. 6. P. 272–280.
7. Mackenzie R., Dixon A.K. Measuring the effects of imaging: an evaluative framework // Clin. Radiol. 1995. Vol. 50, N 8. P. 513–518.
8. URL: <https://www.healthcare-economist.com/2016/01/25/efficacy-vs-effectiveness-vs-efficiency/> (дата обращения: 09.08.2019)
9. Padungchan S., Konjanart S., Kasiratta S., Daramas S., ten Dam H.G. The effectiveness of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in Bangkok // Bull. World Health Organ. 1986. Vol. 64. P. 247–258.
10. Tidjani O., Amedome A., ten Dam H.G. The protective effect of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in an African community // Tubercle. 1986. Vol. 67. P. 269–281.
11. Знания исцеляют. 60 лет бесполезной вакцинации от ТБ // URL: <https://glagolas.livejournal.com/126884.html> (дата обращения: 09.08.2019)
12. WHO/UNICEF Review of National Immunization Coverage 1980–2007. Kazakhstan, 2008.
13. Статистический обзор по туберкулезу в Республике Казахстан / под ред. Ш.Ш. Исмаилова. Минздрав РК, Национальный центр проблем ТБ РК. Алматы, 2009.
14. Агентство Республики Казахстан по статистике. URL: <http://www.stat.kz>
15. Smith P.G., Morrow R.H. (eds). Field Trials of Health Interventions in Developing Countries. A Toolbox. 2nd ed. London : Macmillan Education, 1996.
16. Белиловский Е.М., Борисов С.Е., Рыбка А.Н. Мониторинг туберкулеза в городе Москве и перспективы его развития // Туберкулез и социально значимые заболевания. 2017. № 1. С. 4–13.
17. Shapiro C., Cook N., Evans D. et al. A case-control study of BCG and childhood tuberculosis in Cali, Colombia // Int. J. Epidemiol. 1985. Vol. 14. P. 441–446.
18. Sirinavin S., Chotpitayasunondh T., Suwanjutha S., Sunakorn P., Chantarajanaisiri T. Protective efficacy of neonatal Bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis // Pediatr. Infect. Dis. J. 1991. Vol. 10. P. 359–365.
19. Comstock G.W. Field trials of tuberculosis vaccines: how could we have done them better? // Control. Clin. Trials. 1994. Vol. 15. P. 247–276.
20. von Reyn C.F. Routine childhood Bacillus Calmette-Guérin immunization and HIV infection // Clin. Infect. Dis. 2006. Vol. 42. P. 559–561.
21. Favorov M., Belilovsky E., Aitmagambetova I., Ismailov S., White M.E., Chorba T. Tuberculosis deaths averted by implementation of the DOTS strategy in Kazakhstan // Int. J. Tuberc. Lung Dis. 2010. Vol. 14, N 12. P. 1582–1588.
22. Аксенова В.А., Барышникова Л.А., Севостьянова Т.А., Клевню Н.И. Туберкулез у детей в России и задачи фтизиатрической и общей педиатрической службы по профилактике и раннему выявлению заболевания // Туберкулез и болезни легких. 2014. № 3. С. 40–46.
23. Fine P.E. BCG vaccination against tuberculosis and leprosy // Br. Med. Bull. 1988. Vol. 44. P. 691–703.
24. Rodrigues L.C., Diwan V.K., Wheeler J.G. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis // Int. J. Epidemiol. 1993. Vol. 22, N 6. P. 1154–1158.
25. Mangtani P., Abubakar I., Ariti C., Beynon R., Pimpin L., Fine P.E.M. et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized controlled trials // Clin. Infect. Dis. 2014. Vol. 58, N 4. P. 470–480.

26. Белиловский Е.М., Кочеткова Е.Я., Сельцовский П.П., Котова Е.А., Рыбка Л.Н., Ростовцев С.А. и др. Заболеваемость туберкулезом // Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2017 г. : сборник / под ред. Е.М., Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. М. : МНПЦБТ, 2018. С. 33–66.

27. Ильченко А.Д., Богородская Е.М., Мохирева Л.В. Организация противотуберкулезной помощи бездомным (лицам БОМЖ), иностранным и иногородним гражданам на территории города Москвы // Противотуберкулезная работа в городе Москве. Аналитический обзор статистических показателей по туберкулезу, 2017 г. : сборник / под ред. Е.М., Богородской, В.И. Литвинова, Е.М. Белиловского. М. : МНПЦБТ, 2018. С. 207–252.

REFERENCES

1. Favorov M., Ali M., Tursunbayeva A., Aitmagambetova I., Kilgore P., Ismailov S., Chorba T. Comparative tuberculosis (TB) prevention effectiveness of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccines from different producers among children. PLOS ONE 2012. <http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0032567>, <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032567>

2. Belilovskiy E., Borisov S., Dadu A., Favorov M. Implementation of the Computerized TB Surveillance in National Tuberculosis program. Int J Tuberc Lung Dis. The 3rd Congress of IUATLD. European Region 14th National Congress on Lung Diseases. June, 2004. Moscow, Abstract book. Abstract #222.

3. Colditz G., Brewer T., Berkey C., Wilson M., Burdick E., Fineberg H. Efficacy of BCG Vaccine in the Prevention of Tuberculosis. Meta-analysis of published literature. JAMA. 1994. 271: 698–702.

4. https://www.who.int/immunization/BCG_8May2008_RU.pdf ("BCG vaccine. WHO Position") (in Russian) https://www.who.int/immunization/policy/position_papers/bcg_efficacy_tb.pdf (in English), date of reference 09.08.2019

5. Comstock G.W. Simple, practical ways to assess the protective efficacy of a new tuberculosis vaccine. Clin Infect Dis. 2000; 30 (Suppl 3): S250–3.

6. Romanus V. Tuberculosis in bacillus Calmette-Guérin immunized and non-immunized children in Sweden: a ten years evaluation following cessation of general bacillus Calmette-Guérin immunization of the newborn in 1975. Pediatr Infect Dis J. 1987; 6: 272–80.

7. Mackenzie R., Dixon A.K. Measuring the effects of imaging: an evaluative framework. Clin Radiol. 1995; 50 (8): 513–8.

8. <https://www.healthcare-economist.com/2016/01/25/efficacy-vs-effectiveness-vs-efficiency/> (date of reference 09.08.2019)

9. Padungchan S., Konjanart S., Kasiratta S., Daramas S., ten Dam H.G. The effectiveness of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in Bangkok. Bull World Health Organ. 1986; 64: 247–58.

10. Tidjani O., Amedome A., ten Dam H.G. The protective effect of BCG vaccination of the newborn against childhood tuberculosis in an African community. Tubercle. 1986; 67: 269–81.

11. Knowledge heals. 60 years of useless TB vaccination. <https://glagolas.livejournal.com/126884.html> (date of reference 09.08.2019) (in Russian)

12. WHO/UNICEF Review of National Immunization Coverage 1980–2007, Kazakhstan, 2008.

13. Statistical TB review for the Republic of Kazakhstan / Ed. Sh.Sh. Ismailova. Almaty; 2009: 65 p. (in Russian)

14. Agency on Statistics of Republic of Kazakhstan. <http://www.stat.kz> (in Russian)

15. Smith P.G., Morrow R.H. (eds.). Field trials of health interventions in developing countries. A Toolbox. 2nd ed. London: Macmillan Education Limited; 1996.

16. Belilovsky E.M., Borisov S.E., Rybka L.N. TB surveillance in the city of Moscow and prospects for its development. Tuberkulez i sotsial'no znachimye zabolevaniya [Tuberculosis and Socially Significant Diseases]. 2017; (1): 4–13. (in Russian)

28. Fine P.E. BCG: the challenge continues // Scand. J. Infect. Dis. 2001. Vol. 33. P. 243–245.

29. Delogu G., Fadda G. The quest for a new vaccine against tuberculosis // J. Infect. Dev. Ctries. 2009. Vol. 3. P. 5–15.

30. Behr M.A., Wilson M.A., Gill W.P. et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray // Science. 1999. Vol. 284. P. 1520–1523.

31. Brosch R., Gordon S.V., Garnier T. et al. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2007. Vol. 104. P. 5596–5601.

32. Svenson S., Källénus G., Pawlowski A., Hamasur B. Towards new tuberculosis vaccines // Hum. Vaccin. 2010. Vol. 6. P. 309–317.

33. Russell D.G., Barry C.E. 3rd, Flynn J.L. Tuberculosis: What we don't know can, and does, hurt us // Science. 2010. Vol. 328. P. 852–856.

17. Shapiro C., Cook N., Evans D., et al. A case-control study of BCG and childhood tuberculosis in Cali, Colombia. Int J Epidemiol. 1985; 14: 441–6.

18. Sirinavin S., Chotpitayusunondh T., Suwanjutha S., Sunakorn P., Chantarajanasiri T. Protective efficacy of neonatal Bacillus Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis. Pediatr Infect Dis J. 1991; 10: 359–65.

19. Comstock G.W. Field trials of tuberculosis vaccines: how could we have done them better? Control Clin Trials. 1994; 15: 247–76.

20. von Reyn C.F. Routine childhood Bacillus Calmette-Guérin immunization and HIV infection. Clin Infect Dis. 2006; 42: 559–61.

21. Favorov M., Belilovsky E., Aitmagambetova I., Ismailov S., White M. E., Chorba T. Tuberculosis deaths averted by implementation of the DOTS strategy in Kazakhstan. Int J Tuberc Lung Dis. 2010; 14 (12): 1582–8.

22. Aksanova V.A., Baryshnikova L.A., Sevostyanova T.A., Klevno N.I. Tuberculosis in children in Russia and the objectives of the TB service and general pediatric service for the prevention and early detection of disease. Tuberkulez i bolezni legkikh [Tuberculosis and Lung Disease]. 2014; (3): 40–6. (in Russian)

23. Fine P.E. BCG vaccination against tuberculosis and leprosy. Br Med Bull. 1988; 44: 691–703.

24. Rodrigues L.C., Diwan V.K., Wheeler J.G. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and miliary tuberculosis: a meta-analysis. Int J Epidemiol. 1993; 22 (6): 1154–8.

25. Mangtani P., Abubakar I., Ariti C., Beynon R., Pimpin L., Fine P.E.M., et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized controlled trials. Clin Infect Dis. 2014; 58 (4): 470–80.

26. Belilovsky E.M., Kochetkova E.Ya., Seltsovsky P.P., Kotova E.A., Rybka L.N., Rostovtsev S.A., et al. TB incidence in Moscow. In: TB control in the city of Moscow. Analytical review of statistical indicators for tuberculosis. 2017, ed. by Bogorodskaya E.M., Litvinov V.I., Belilovsky E.M. Moscow: MNPTSBT; 2018: 33–66. (in Russian)

27. Ilchenko A.D., Bogorodskaya E.M., Mokhireva L.V. Organization of TB care for the homeless, foreign and nonresident citizens in the city of Moscow. In: TB control in the city of Moscow. Analytical review of statistical indicators for tuberculosis. 2017, ed. by Bogorodskaya E.M., Litvinov V.I., Belilovsky E.M. Moscow: MNPTSBT; 2018: 207–52. (in Russian)

28. Fine P.E. BCG: the challenge continues. Scand J Infect Dis. 2001; 33: 243–5.

29. Delogu G., Fadda G. The quest for a new vaccine against tuberculosis. J Infect Dev Ctries. 2009; 3: 5–15.

30. Behr M.A., Wilson M.A., Gill W.P., et al. Comparative genomics of BCG vaccines by whole-genome DNA microarray. Science. 1999; 284: 1520–3.

31. Brosch R., Gordon S.V., Garnier T., et al. Genome plasticity of BCG and impact on vaccine efficacy. Proc Natl Acad Sci. USA. 2007; 104: 5596–601.

32. Svenson S., Källénus G., Pawlowski A., Hamasur B. Towards new tuberculosis vaccines. Hum Vaccin. 2010; 6: 309–17.

33. Russell D.G., Barry C.E. 3rd, Flynn J.L. Tuberculosis: What we don't know can, and does, hurt us. Science. 2010; 328: 852–6.