

УДК: [616.98:578.834.1]:616.24-002.5-003.821

DOI:

ВЗАИМОСВЯЗЬ ОТДАЛЕННОЙ РЕАКТИВАЦИИ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО РУБЦА ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ ВАКЦИНОЙ БЦЖ С НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ АФФЕКТАМИ

Л.Г. Тарасова, Е.Н. Стрельцова

ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России

БЦЖ – уникальная вакцина. Она создана и успешно применяется для специфической профилактики туберкулеза. Реактивация рубца БЦЖ – это преходящее состояние, возникающее на фоне различных заболеваний, способное самостоятельно разрешаться, не предполагает оперативного вмешательства, но в связи с малой частотой выявляемых случаев и отсутствием патогенетического обоснования его возникновения требует динамического наблюдения.

Ключевые слова: БЦЖ, вакцинация, диагностика, осложнения, келоид, реактивация, болезнь Кавасаки

THE RELATIONSHIP OF LONG-TERM REACTIVATION OF POST-VACCINATION SCAR AFTER IMMUNIZATION WITH BCG VACCINE WITH NONSPECIFIC AFFECTS

L.G. Tarasova, E.N. Streltzova

BCG is a unique vaccine. It was created and successfully used for specific prevention of tuberculosis. Reactivation of the BCG scar is a transient condition that occurs against the background of various diseases, capable of resolving itself, does not involve surgical intervention, but due to the low frequency of detected cases and the lack of pathogenetic justification for its occurrence requires dynamic observation.

Keywords: BCG, vaccination, diagnosis, complications, keloid, reactivation, Kawasaki disease

Вакцина против туберкулеза, полученная Альбертом Кальметтом и Камилем Гереном более 100 лет тому назад и известная нам как *Bacillus Calmette-Guérin* (БЦЖ), в настоящее время является наиболее широко используемой вакциной во всем мире. В одних странах, таких как, например, Россия, Индия, Бразилия, Марокко, Великобритания, действуют программы всеобщей вакцинации БЦЖ, в других (Канада, Италия, Бельгия, США и т.д.) она рекомендуется только для групп риска по заболеванию туберкулезом.

По данным ВОЗ, вакцинация новорожденных против туберкулеза вакциной БЦЖ ассоциирована со снижением младенческой смертности от всех причин на 30% [20, 44, 47]. Ряд авторов указывают, что в странах с обязательной вакцинацией населения БЦЖ заболеваемость и смертность от ОРВИ, в том числе COVID-19, констатируется на значительно меньшем уровне, чем в тех, где иммунизация против туберкулеза или отменена, или проводится лишь в группах риска [7, 8, 21, 22, 38, 44, 45].

Интересны исследования о «продолженном» эффекте БЦЖ на иммунную систему потомства при условии вакцинации против туберкулеза их родителей еще в детском возрасте. В частности, факт иммунизации против туберкулеза матери, подтвержденный наличием у нее рубчика БЦЖ, ассоциирован со снижением смертности новорожденных от всех причин в первые 10 дней жизни. А среди новорожденных, вакцинированных БЦЖ, наблюдается тенденция к меньшему числу внутрибольничных смертей от инфекции, также ассоциированной с эффективной вакцинацией БЦЖ матери [17, 37, 38].

В связи с противоречивыми данными о дополнительном защитном эффекте вакцины ВОЗ сегодня не рекомендует ревакцинацию БЦЖ. Только в шести странах (Россия, Болгария, Казахстан, Таджикистан, Туркмения, Украина) она проводится. Но с учетом того, что рандомизированные исследования, оценивающие защитный эффект иммунизации, дают весьма различные результаты, то прежде чем рекомендовать ее отмену в Российской Федерации, необходимо проведение многоцентровых, длительных (3–5 лет) исследований в нашей стране с учетом разного уровня заболеваемости в субъектах Российской Федерации [4, 5, 11, 15].

Осложнения после вакцинации БЦЖ встречаются редко и обычно носят местный характер, их выявляют в различные сроки после прививки. Регионарные лимфадениты, как правило, проявляются через 2–6 мес. после иммунизации, холодные абсцессы и поверхностные язвы – через 1,5–6 мес., келоидные рубцы – через 5–12 мес., а генерализованная БЦЖ-инфекция, оститы – через 2–24 месяца [13, 24, 25]. В связи с риском развития осложнений вакцинация противопоказана недоношенным детям, а также в случаях развития острых и/или обострения хронических заболеваний; наличия иммунодефицитных состояний, злокачественных новообразований; при выявлении генерализованной БЦЖ-инфекции у других детей в семье или ВИЧ-инфекции у ребенка [3].

Часть осложнений связана с нарушением техники введения вакцины и, соответственно, легко предотвратима. Это, например, развитие холодного абсцесса в месте инъекции. Развитие

таких осложнений, как БЦЖ-лимфаденит, поверхностная язва, БЦЖ-остит и т.п. сопряжено со снижением активационного потенциала Т-лимфоцитов и функциональной недостаточностью клеток гуморального иммунитета, характеризующейся низким содержанием IgG, IgM, IgA при достоверном увеличении В-лимфоцитов. Таким образом, необходимо внимательнее подходить к решению вопроса о наличии противопоказаний к иммунизации и срокам их исчезновения [12].

В.А. Аксенова с соавторами (2016) указывают, что келоидный рубец — это рубцовое образование в месте введения вакцины различной величины, возвышающееся над уровнем кожи. В отличие от нормального поствакцинального рубца, келоид имеет округлую, эллипсоидную, иногда звездчатую форму, плотную консистенцию; гладкую глянцевую поверхность; окраску от бледно-розовой с синюшным оттенком до коричневатой. К признакам роста рубца относятся появление чувства зуда в его области, к которому впоследствии присоединяются болевые ощущения [1, 2]. В дальнейшем он постепенно увеличивается в размерах, что сопровождается мучительным зудом, лишь у 2% вакцинированных рост рубца прекращается самостоятельно [6, 9]. Согласно классификации ВОЗ (1984 г.), келоиды, наравне с узловатой эритемой, кольцевидной гранулемой и увеитами, относятся к осложнениям вакцинации БЦЖ IV категории (пост-БЦЖ-синдром) – т.е. являются заболеваниями аллергического характера, возникшими вскоре после иммунизации БЦЖ в результате специфической сенсибилизации [14]. Келоиды, как правило, встречаются после ревакцинации в препубертатный и пубертатный период [10, 16]. По данным М.Э. Лозовской с соавторами (2021), в связи с переходом на ревакцинацию только в 7-летнем возрасте в г. Санкт-Петербурге с 2010 г. данные осложнения не встречаются [10].

В 2020–2022 гг. появилось несколько сообщений о взаимосвязи отдаленной реактивации поствакцинального рубца (сформировавшегося ранее после иммунизации против туберкулеза вакциной БЦЖ) с вакцинацией против новой коронавирусной инфекции, причем в подавляющем большинстве развивались эти состояния у женщин. В связи с малым числом известных нам случаев сложно утверждать, есть ли какая-то закономерность в их возникновении в зависимости от возраста пациента, производителя вакцины против новой коронавирусной инфекции или какая (первая/вторая) доза им вводилась. Однако как минимум в двух случаях из семи, встреченных нами в литературе, упоминается, что ранее, в детском возрасте, у этих лиц наблюдалось местное осложненное течение поствакцинального периода (описывается образование язвы и регионарного лимфаденита). Так, например, отек и эритема на месте рубца от прививки *Bacillus Calmette-Guérin* зарегистрированы D.W. Lim с соавторами (2021) у 34-летней и 45-летней женщин через 4 и 7 дней после инъекции первой дозы мРНК-вакцины против COVID-19 (Pfizer-BioNTech). Вакцина против SARS-CoV-2

в первом случае была введена в ту же руку, что и ранее БЦЖ (ипсилатерально), во втором – контрлатерально. Реакции на введение второй дозы вакцины не было. В обоих случаях отек и эритема рубца БЦЖ спонтанно разрешились в течение 7 дней без дальнейшего лечения [29]. У 48-летнего мужчины эритема, уплотнение и легкий зуд в области дельтовидной мышцы левой руки, рядом со шрамом от более ранней вакцинации против БЦЖ (была проведена ему примерно в 5-летнем возрасте на Тайване), появились после введения первой дозы вакцины Moderna COVID-19. Инъекция была сделана на расстоянии 5–7 см от рубца после вакцинации БЦЖ. Состояние разрешилось спонтанно [41]. После введения второй дозы мРНК-вакцин против COVID-19 (Pfizer® и Moderna®) два ранее здоровых медработника (31-летняя и 28-летняя женщины) из двух разных стран (Коста-Рика и США) сообщили о появлении местной реакции, характеризующейся эритемой и уплотнением в области поствакцинального рубца, находившегося на расстоянии 3–5 см от места введения вакцины против новой коронавирусной инфекции. Данные симптомы сохранялись 4–8 дней, разрешились самостоятельно [31].

В нашей практике мы наблюдали двоих детей 8 и 11 лет, у которых подобная реакция развилась спустя два и четыре года после ревакцинации БЦЖ. Если в первом случае никакого провоцирующего фактора для ее развития не было установлено, то во втором случае ребенок за 2 мес. до появления жалоб на объемное образование, зуд и жжение в области рубца от ревакцинации БЦЖ, в легкой форме перенес новую коронавирусную инфекцию, причем сохранялись эти симптомы (с постепенным снижением их интенсивности) до четырех месяцев.

В Дании в период с мая 2020 по январь 2021 г. проводилось исследование для оценки, обеспечивает ли БЦЖ защиту от COVID-19, в рамках которого были вакцинированы против туберкулеза 615 медицинских работников, а еще через полгода – против новой коронавирусной инфекции COVID-19. В 0,3% случаев (2 чел.) отмечали жалобы на зуд и выделения в месте рубца БЦЖ после вакцинации мРНК COVID-19 (Moderna® и Pfizer-BioNTech), которая была проведена спустя 6 и 8 месяцев после вакцинации БЦЖ. У одной женщины (53 года) данные симптомы отмечались как после первой, так и после второй дозы вакцины против COVID, у другой (49 лет) – только после второй дозы. Обе были вакцинированы против туберкулеза БЦЖ в детстве, и рубцы, сформировавшиеся в результате предыдущей иммунизации, были интактны. В обоих случаях симптомы разрешались самостоятельно в течение 1–2 недель [33]. В этом контексте уместно упомянуть работу С. Ferrelli с соавторами (2022), которые сообщают о четырех случаях развития воспаления в зоне хирургических рубцов после вакцинации мРНК COVID-19 через 24–48 часов после введения первой дозы вакцины мРНК анти-SARS-CoV-2 Pfizer (BNT162b2). Всем пациентам ранее были проведены операции по удалению

базальноклеточного рака, троим за 2–6 недель до вакцинации (локализация новообразования на крыле носа, коже головы, верхней части живота), одной – за 6 месяцев (локализация новообразования на коже правого плеча). Интенсивность реакции варьировала от эритемы и отека до появления буллезных высыпаний и гнойных выделений из области рубца [23].

До объявления пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 злокачественные новообразования, как и острые заболевания, в том числе и оперативное пособие по поводу какого-либо заболевания, являлись противопоказанием для вакцинации, в связи с чем сегодня у нас нет возможности определить, существует ли какая-либо корреляция между воспалением в области операционного рубца и вакцинацией вообще, проводимой в первые 6 мес. после оперативного пособия, или же она характерна исключительно для ситуации, когда вакцинация производится матриксными вакцинами, в частности, против новой коронавирусной инфекции. Пока же можно заметить лишь наметившуюся тенденцию к тому, что чем ближе зона локализации рубца к месту инъекции вакцины, тем чаще возникает его воспаление и тем дольше сохраняется риск его возникновения.

Считается, что реактивация рубца БЦЖ происходит в связи с активацией эндогенного стимулятора агониста генов интерферона, так как гиперактивация способствует гиперкоагуляции за счет высвобождения интерферона- β и тканевого фактора моноцитами-макрофагами [18]. Одним из примеров чего может быть болезнь Кавасаки (БК). Она проявляется чрезмерной реакцией эндотелиальных клеток после воздействия на организм различных вирусов, вызывающих стимуляцию генов интерферона, например, вирус герпеса, и предрасполагает к диффузным васкулитам и аневризмам, встречается в основном в раннем детском возрасте. Для БК характерны лихорадка, отеки кистей и стоп с последующим шелушением и покраснением в месте инокуляции БЦЖ. Изменения состояния поствакцинального рубца рассматриваются как специфический признак болезни Кавасаки, а появиться они могут уже в трехмесячном возрасте в виде эритемы, уплотнения и/или образования корок на плече в области прививки БЦЖ [32, 40].

Часто может проявляться признаками, имитирующими болезнь Кавасаки, мультисистемный воспалительный синдром у детей (МВС). Это редкое лихорадочное заболевание с полисистемным поражением органов, временно связанное с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). До сих пор неясно, являются ли МВС и БК разными синдромами или представляют собой один и тот же, но разной степени выраженности [27, 28, 30, 42, 43]. Образно выражаясь, вакцинация против какой-либо инфекции способна «разбудить спящего дракона» специфических аутоиммунных реакций, включая воспалительные кожные реакции у уязвимых лиц [36]. Перекрестная реактивность между специфическими эпитопами микобактериальных

и человеческих белков теплового шока может играть роль в развитии повреждения тканей, характерного для БК и МВС [39].

N. Tsuboya с соавторами (2022) сообщили о случае мультисистемного воспалительного синдрома у 3-летнего мальчика, который манифестировал через 4 недели после выявления бессимптомного случая новой коронавирусной инфекции (вирус идентифицирован). В частности, у ребенка развились лихорадка и желудочно-кишечные симптомы, после чего появились все шесть основных признаков полной болезни Кавасаки (гипотензия, признаки поражения сердца, включая миокардит, дисфункцию миокарда и коронарной артерии) с эритемой и уплотнением в области рубца БЦЖ [42]. Реактивация рубца описана при МВС у детей также и S.A. Zaki с соавторами (2022) [46].

Кожные поражения в месте прививки БЦЖ, подобные болезни Кавасаки, могут вызывать также вирусы кори и герпеса человека 6-го типа. Например, в литературе описан случай, когда в Японии ребенка в возрасте 3 месяцев вакцинировали против туберкулеза БЦЖ, а в 11 мес. у него развилась лихорадка, на фоне которой появилась эритема, а затем корки в области места введения БЦЖ. Был выставлен диагноз: субитумная экзантема, идентифицирован вирус герпеса человека 6-го типа (HHV6). В другом случае у 7-месячного ребенка на фоне лихорадки, кашля и насморка появились пятна Коплика, а затем и типичная кореподобная сыпь, а в месте введения БЦЖ – эритема и уплотнение размерами 2,5 см. Вирус кори был выделен в мазке из зева, а в сыворотке крови присутствовали противокоревые антитела (IgM). Возможно, причиной данных кожных проявлений может быть активация системы Т-клеток, в частности, повышение уровня растворимого рецептора интерлейкина-2 в сыворотке крови [28, 35].

Реактивация рубца БЦЖ в единичных случаях была описана после вакцинации от гриппа. В одном случае иммунизация против гриппа была проведена через 6,5 года после вакцинации БЦЖ (инъекция проводилась п/к в правую руку на 3 см ниже рубца от БЦЖ) [34], в другом – от момента вакцинации против туберкулеза прошло 9 лет, но в трехмесячном возрасте у этого ребенка была тяжелая местная реакция после вакцинации БЦЖ (образование язвы и негнойная подмышечная лимфаденопатия) [19]. Реактивация рубца БЦЖ также может быть результатом иммуносупрессивного статуса, возникнув, например, на фоне приема ингибиторов фактора некроза опухоли TNF- α [26]. Трансплантация органа требует последующей иммуносупрессивной терапии, что может способствовать не только повышенной уязвимости организма реципиента к различным инфекциям, но и спровоцировать развитие каких-либо поствакцинальных осложнений. Так, известно, что трансплантация печени, проведенная в связи с билиарной атрезией, как минимум у двух детей раннего возраста сопровождалась появлением объемного образования и зуда в области поствакцинального рубца от БЦЖ. Дети получали иммуносупрессивную

терапию, а данная реакция развилась через 6 и 8 мес. после вакцинации у первого и второго ребенка соответственно и разрешилась самостоятельно через 1 мес., не потребовав какой-либо специфической терапии [34].

Таким образом, реактивация рубца БЦЖ – это преходящее состояние, возникающее на фоне различных заболеваний,

способное самостоятельно разрешаться, не предполагает оперативного вмешательства, но в связи с малой частотой выявляемых случаев и отсутствием патогенетического обоснования его возникновения требует динамического наблюдения.

Литература

1. Аксенова В.А. Специфическая профилактика туберкулеза у детей и подростков и методы ее совершенствования: автореф. дис. ... доктора мед. наук. – СПб., 1993. – 38 с.
2. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И., Мотанова Л.В., Барышникова Л.А., Довгалюк И.Ф., Чугаев Ю.П., Попкова Г.Г. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей // Медицинский альянс. – 2016. – № 1. – С. 28-41.
3. Аксенова В.А., Леви Д.Т., Севостьянова Т.А., Клевно Н.И., Мотанова Л.В., Барышникова Л.А., Довгалюк И.Ф., Чугаев Ю.П., Попкова Г.Г. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей. – РОФ, 2015. [Электронный ресурс] URL: http://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_5.pdf (Дата обращения 12.08.2022).
4. Гечас А.А., Шалин В.В., Сараева А.К., Голикова А.С. Поствакцинальные осложнения прививок против туберкулеза у детей // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 1. – С. 46.
5. Калюжин О.В., Андропова Т.М., Караулов А.В. БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть I): взаимосвязи в свете пандемии COVID-19 // Терапевтический архив. – 2020. – Т. 92. – № 12. – С. 195-200.
6. Калюжин О.В., Андропова Т.М., Караулов А.В. БЦЖ, мурамилпептиды, тренированный иммунитет (часть II): низкомолекулярная альтернатива многокомпонентным бактериальным иммуностимуляторам для профилактики респираторных инфекций в условиях пандемии COVID-19 // Терапевтический архив. – 2021. – Т. 93. – № 1. – С. 108-113.
7. Леви Д.Т., Александрова Н.В. Вакцинопрофилактика туберкулеза // Биопрепараты. – 2015. – № 2 (54). – С. 4-8.
8. Лозовская М.Э., Степанов Г.А., Яровая Ю.А., Мосина А.В., Осипова М.А., Захарова О.П. Местные осложнения и лимфадениты после вакцинации БЦЖ-М у детей – выбор правильной тактики // Журнал инфектологии. – 2021. – Т. 13. – № 2. – С. 87-94.
9. Овсянкина Е.С., Юхименко Н.В., Губкина М.Ф., Панова Л.В., Эргешов А.Э. Иммунизация вакциной БЦЖ детей – прошлое и настоящее. К 100-летию применения вакцины БЦЖ // Вестник ЦНИИТ. – 2021. – № 2. – С. 5-18. doi: 10.7868/S2587667821020011.
10. Позднякова А.С. Сравнительный анализ частоты и структуры осложнений на противотуберкулезную вакцинацию вакциной БЦЖ и БЦЖ-М // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2021. – Т. 19. – № 1. – С. 71-76.
11. Романенко Т.А., Скрипка Л.В., Трунова О.А., Литвинова Т.П., Скрипка Н.С. Результаты эпидемиологического надзора за неблагоприятными событиями после иммунизации против туберкулеза // Университетская клиника. – 2017. – № 4-1 (25). – С. 168-172.
12. Севостьянова Т.А. Осложнения после введения туберкулезных вакцин БЦЖ/БЦЖ-М у детей: дис. ... доктора мед. наук. – М., 2017. – 322 с.
13. Севостьянова Т.А., Аксенова В.А., Белиловский Е.М. Вакцинопрофилактика туберкулеза у детей в России и других странах // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2021. – № 2. – С. 75-79. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-75-79.
14. Степанов Г.А. Характеристика осложнений на прививки БЦЖ и БЦЖ-М в Санкт-Петербурге // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4. – Сб. трудов 3-го нац. конгресса с межд. участ. «Здоровые дети — будущее страны». – С. 527-528.
15. Berendsen M.L.T., Øland C.B., Bles P., Jensen A.K.G., Kofoed P.E., Whittle H., de Bree L.C.J., Netea M.G., Martins C., Benn C.S., Aaby P. Maternal Priming: Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Vaccine Scarring in Mothers Enhances the Survival of Their Child With a BCG Vaccine Scar // J. Pediatric. Infect. Dis Soc. – 2020. – Vol. 9. – N. 2. – P. 166-172. doi: 10.1093/jpids/piy142.
16. Berthelot J.M., Drouet L., Lioté F. Kawasaki-like diseases and thrombotic coagulopathy in COVID-19: delayed over-activation of the STING pathway? // Emerging Microbes & Infections. – 2020. – Vol. 9. – N. 1. – P. 1514-1522. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1785336>.
17. Bustamante J. Mendelian susceptibility to mycobacterial disease: recent discoveries // Hum. Genet. – 2020. – Vol. 139. – N. 6-7. – P. 993-1000. doi: 10.1007/s00439-020-02120-y.
18. Boisson-Dupuis S. The monogenic basis of human tuberculosis // Hum. Genet. – 2020. – Vol. 139. – N. 6-7. – P. 1001-1009. doi: 10.1007/s00439-020-02126-6.
19. Chavarri-Guerra Y., Soto-Perez-de-Celis E. Erythema at the bacillus Calmette-Guérin scar after influenza vaccination // Rev. Soc. Bras. Med. Trop. – 2019. – Vol. 53. – e20190390. doi:10.1590/0037-8682-0390-2019.
20. Dey R.J., Dey B., Singh A.K., Praharaj M., Bishai W. Bacillus Calmette-Guérin overexpressing an endogenous stimulator of interferon genes agonist provides enhanced protection against pulmonary tuberculosis // J. Infect. Dis. – 2020. – Vol. 221. – N. 7. – P. 1048-1056. doi: 10.1093/infdis/jiz116.
21. Dionato F.A.V., Jalalizadeh M., Buosi K., Visacri M.B., Dal Col L.S.B., Giacomelli C.F., Leme P.A.F., Maia C.L., Moriel P., Reis L.O. BCG vaccine safety in COVID-19 convalescent adults: BATTLE a randomized controlled trial // Vaccine. – 2022. – Vol. 40. – N. 32. – P. 4603-4608. doi: 10.1016/j.vaccine.2022.06.039.
22. Farsida, Hatta M., Patellongi I., Prihantono, Shabariyah R., LarasatiLaras R.A., Islam A.A., Natzir R., Massi M.N., Hamid F., Bahagia A.D. The correlation of Foxp3 + gene and regulatory T cells with scar BCG formation among children with tuberculosis // J. Clin. Tuberc. Other Mycobact. Dis. – 2020. – Vol. 21. – P. 100202. doi: 10.1016/j.jctube.2020.100202.
23. Ferrelli C., Anedda J., Atzori L. Transient inflammation in surgical scars following Covid-19 mRNA vaccination // J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol. – 2022. – Vol. 19. – P. 10.1111/jdv.18088. doi: 10.1111/jdv.18088.
24. Fekrvand S., Yazdani R., Olbrich P., Gennery A., Rosenzweig S.D., Condino-Neto A., Azizi G., Rafiemanesh H., Hassanpour G., Rezaei N., Abolhassani H., Aghamohammadi A. Primary immunodeficiency diseases and bacillus Calmette-Guérin (BCG)-vaccine-derived complications: a systematic review // J. Allergy Clin. Immunol. Pract. – 2020. – Vol. 8. – N. 4. – P. 1371-1386. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.038.

25. Gautam U., Shrestha A.L., Mishra A. Suppurative complications following BCG vaccine in 2 Nepalese children // *Ann. Med. Surg. (Lond)*. – 2022. – Vol. 76. – P. 103484. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103484.
26. Gosse L, Dutasta F, Antoine C, Poisnel E, Delarbre D, Abed S, Boyé T, Morand JJ, Valois A. BCG scar reactivation on TNF inhibitors // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2022. – Vol. 36. – N. 10. – e801-e802. doi: 10.1111/jdv.18283.
27. Idris I., Awadelkarim A.M., Saad E., Dayco J., Beker S. Incomplete Kawasaki disease in an infant: a case report and literature review // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14. – N. 2. – e22122. doi: 10.7759/cureus.22122.
28. Kakisaka Y., Ohara T., Katayama S., Suzuki T., Sasai S., Hino-Fukuyo N., Kure S. Human herpes virus type 6 can cause skin lesions at the BCG inoculation site similar to Kawasaki disease // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2012. – Vol. 228. – P. 351–353.
29. Lim D.W., Ng D.H.L., Low J.G. Bacillus Calmette-Guérin scar flare after an mRNA SARS-CoV-2 vaccine // *CMAJ*. – 2021. – Vol. 193. – N. 30. – e1178. doi: 10.1503/cmaj.210696.
30. Loh A.C.E., Kua P.H.J., Tan Z.L. Erythema and induration of the Bacillus Calmette-Guérin site for diagnosing Kawasaki disease. // *Singapore Med. J.* – 2019. – Vol. 60. – N. 2. – P. 89-93. doi: 10.11622/smedj.2018084.
31. Lopatynsky-Reyes E.Z., Acosta-Lazo H., Ulloa-Gutierrez R., Ávila-Aguero M.L., Chacon-Cruz E. BCG scar local skin inflammation as a novel reaction following mRNA COVID-19 vaccines in two international healthcare workers // *Cureus*. – 2021. – Vol. 13. – N. 4. – e14453. doi: 10.7759/cureus.14453.
32. Marsaud C., Koné-Paut I. Maladie de Kawasaki // *J. Pediatr. Pueric.* – 2018. – Vol. 31. – N. 5. – P. 225-234. doi: 10.1016/j.jpp.2018.09.001.
33. Mohamed L., Madsen A.M.R., Schaltz-Buchholzer F., Ostefeld A., Netea M.G., Benn C.S., Kofoed P.E. Reactivation of BCG vaccination scars after vaccination with mRNA-Covid-vaccines: two case reports // *BMC Infect. Dis.* – 2021. – Vol. 21. – N. 1. – P. 1264. doi: 10.1186/s12879-021-06949-0.
34. Moreira T.N., Moraes-Pinto M.I., Costa-Carvalho B.T., Grumach A.S., Weckx L.Y. Clinical management of localized bcg adverse events in children // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*. – 2016. – Vol. 58. – P. 84. doi: 10.1590/S1678-9946201658084.
35. Muthuvelu S., Lim K.S., Huang L.Y., Chin S.T., Mohan A. Measles infection causing Bacillus Calmette-Guérin reactivation: a case report // *BMC Pediatr.* – 2019. – Vol. 19. – N. 1. – P. 251. doi: 10.1186/s12887-019-1635-z.
36. Niebel D., Novak N., Wilhelmi J., Ziob J., Wilsman-Theis D., Bieber T., Wenzel J., Braegelmann C. Cutaneous adverse reactions to COVID-19 vaccines: insights from an immuno-dermatological perspective // *Vaccines*. – 2021. – Vol. 9. – P. 944. doi.org/10.3390/vaccines9090944.
37. Schaltz-Buchholzer F., Aaby P., Silva I., Monteiro I., Kollmann T.R., Amenyogbe N., Bjerregaard-Andersen M., Benn C.S. Mortality risk among frail neonates might be associated with maternal BCG scar status: observational study from Guinea-Bissau // *J. Infect. Dis.* – 2022. – 13: jiac140. doi: 10.1093/infdis/jiac140.
38. Schaltz-Buchholzer F., Bjerregaard-Andersen M., Øland C.B., Golding C., Stjernholm E.B., Monteiro I., Aaby P., Benn C.S. Early Vaccination with Bacille Calmette-Guérin-Denmark or BCG-Japan Versus BCG-Russia to healthy newborns in Guinea-Bissau: a randomized controlled trial // *Clin. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 71. – N. 8. – P. 1883-1893. doi: 10.1093/cid/ciz1080.
39. Sireci G., Dieli F., Salerno A. T-cells recognize an immunodominant epitope of heat shock protein 65 in Kawasaki disease // *Mol. Med.* – 2000. – Vol. 6. – P. 581–590.
40. Suliman O.S., Abdelnasser M. Incomplete Kawasaki disease: The usefulness of BCG reactivation as a diagnostic tool // *Sudan J. Paediatr.* – 2012. – Vol. 12. – N. 1. – pp. 84-8.
41. Tao J., Rosenfeld D., Hsu J., Bhatia A. Reactivation of a BCG vaccination scar following the first dose of the Moderna COVID-19 vaccine // *Cutis*. – 2022. – Vol. 109. – N. 3. – P. 148-149. doi: 10.12788/cutis.0470.
42. Tsuboya N., Makino H., Mitani Y., Ito M., Ohya K., Morimoto M., Hanaki R., Yodoya N., Ohashi H., Sawada H., Sugiyama K., Hirayama M. Erythema and induration of bacillus Calmette-Guérin scar associated with multisystem inflammatory syndrome in children in Japan: a case report // *Front. Pediatr.* – 2022. – Vol. 10. – P. 849473. doi: 10.3389/fped.2022.849473. eCollection 2022.
43. Vogel T.P., Top K.A., Karatzios C., Hilmers D.C., Tapia L.I., Mocerri P., Giovannini-Chami L., Wood N., Chandler R.E., Klein N.P., Schlaudecker E.P., Poli M.C., Muscal E., Munoz F.M. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data // *Vaccine*. – 2021. – Vol. 39. – N. 22. – P. 3037-3049. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.054.
44. Yitbarek K., Abraham G., Girma T., Tilahun T., Woldie M. The effect of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination in preventing severe infectious respiratory diseases other than TB: implications for the COVID-19 pandemic // *Vaccine*. – 2020. – Vol. 38. – N. 41. – P. 6374-6380. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.08.018.
45. Zaki S.A., Hazeem A.A., Rashid A. Bacillus Calmette-Guérin scar reactivation in multisystem inflammatory syndrome in children // *Trop. Doct.* – 2022. – Vol. 52. – N. 1. – P. 222-223. doi: 10.1177/00494755211051194.
46. Zimmermann P., Finn A., Curtis N. Does BCG vaccination protect against nontuberculous mycobacterial infection? A systematic review and meta-analysis // *J. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 218. – P. 679–687. doi:10.1093/infdis/jiy207.

Об авторах

Тарасова Людмила Геннадиевна – доцент кафедры фтизиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, доцент

Адрес: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Тел. (8512) 52-41-43

e-mail: tarasova_lg@list.ru

Стрельцова Елена Николаевна – заведующая кафедрой фтизиатрии ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор

Адрес: 414000, г. Астрахань, ул. Бакинская, д. 121

Тел. (8512) 52-41-43

e-mail: strelco-elena@yandex.ru



ЭВИПЛЕРА

РИЛПИВИРИН + ТЕНОФОВИР + ЭМТРИЦИТАБИН

КАЧЕСТВЕННАЯ АРТ ДЛЯ ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С ВИЧ



Эвиплера эффективно подавляет вирусную нагрузку и обеспечивает высокий уровень иммунологического ответа, в том числе при длительном применении¹⁻³



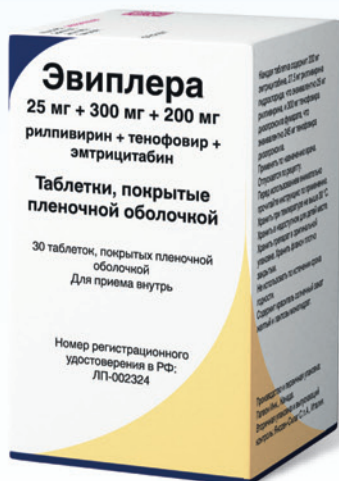
Эвиплера сочетается с большинством пероральных контрацептивов⁴



Эвиплера – первая линия терапии беременных женщин в клинических рекомендациях⁵



Эвиплера обладает хорошей переносимостью, способствуя высокой приверженности к терапии¹



1. Сизова Н.В., Майорова С.О. и соавт. Результаты применения комбинированного препарата рилпивирин/тенофовир/эмтрицитабин в течение 144 недель у пациентов с ВИЧ-инфекцией в Санкт-Петербурге // Эпидемиология и Инфекционные болезни. Актуальные вопросы. – 2020. – №2. – С. 70-75. 2. Taramasso L., Lo Caputo S. et al. Long-Term Effectiveness of Rilpivirine-Based Single-Tablet Regimens in a Seven-Year, Two-Center Observational Cohort of People Living with HIV. AIDS Res Hum Retroviruses. 2022 Mar 15. doi: 10.1089/AID.2021.0161. 3. Cazanave et al. Switch to Rilpivirine/Emtricitabine/Tenofovir Single-Tablet Regimen of Human Immunodeficiency Virus-1 RNA-Suppressed Patients, Agence Nationale de Recherches sur le SIDA et les Hépatites Virales CO3 Aquitaine Cohort, 2012-2014, Open Forum Infect Dis 2015, 12, 2(1). 4. Рекомендации EACS, 2022. 5. Клинические рекомендации ВИЧ-инфекция: Профилактика перинатальной передачи вируса иммунодефицита человека, 2017.



Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата Эвиплера (ЛП-002324 от 09.03.2021)

ООО «Джонсон & Джонсон»,
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 2
Контактные телефоны: тел.: (495) 755-83-57, факс: (495) 755-83-58

CP-394283 – июнь 2023



ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ