

Вакцинация БЦЖ: вопросы нечеткой логики при оценке ее эффективности

Е.А. Амосова, Е.А. Бородулина, М.Г. Симонова, Е.В. Яковлева

Самарский государственный медицинский университет

BCG vaccination: issues of fuzzy logic in assessing its effectiveness

E. Amosova, E. Borodulina, M. Simonova, E. Yakovleva

Samara State Medical University

© Коллектив авторов, 2024 г.

Резюме

Введение. Вакцинации как методу специфической профилактики более 100 лет. За прошедшие годы произошли значительные изменения в уровне жизни, здоровье детей и иммунологии. Вопросы эффективности вакцинации, эффективности химиотерапии, необходимости ревакцинации являются актуальными в современных условиях. **Цель.** Оценить долгосрочные данные вакцинации БЦЖ у студентов медицинского университета с оценкой эффективности вакцинации, инфицирования МБТ в течение 20 лет наблюдения. **Материалы и методы исследования.** В исследовании приняли участие 274 студента медицинского университета, использованы записи медицинской карты (форма № 112/у). Записи о вакцинации БЦЖ и результатах пробы Манту по годам в мм. **Результаты.** При долгосрочной оценке фтизиатрического статуса студентов, имеющих 100% вакцинацию БЦЖ в детстве, эффективной признана в 63,1% случаев, неэффективной — в 18,3%. В 18,6% случаев результаты не укладывались в принятые стандарты. При оценке по пробе Манту 2 ТЕ инфицирование МБТ по количеству и размерам папулы во всех группах не имело различий. У части студентов сохранилась чувствительность к туберкулину при наличии положительного Диаскинтеста при отсутствии данных, свидетельствующих о туберкулезе. **Заключение.** Не все принятые понятия о критериях эффективности вакцинации укладываются в существующие правила, некоторые аспекты относятся к понятию

нечеткой логики. Долгосрочные наблюдения с применением новых методов иммунодиагностики позволят решить вопросы на новом доказательном уровне.

Ключевые слова: вакцинация БЦЖ, иммунодиагностика, ревакцинация, проба Манту 2 ТЕ, Диаскинтест

Summary

Background. Vaccination, as a method of specific prevention, is more than 100 years old. Over the years, there have been significant changes in living standards, children's health, and immunology. The issues of the effectiveness of vaccination, the effectiveness of chemotherapy, and the need for revaccination are relevant in modern conditions. **Aim.** To evaluate long-term BCG vaccination data among the medical university students with assessment of the effectiveness of vaccination, and MBT infection during 20 years of follow-up. **Materials and methods.** 274 students of the medical university took part in the study, medical records were used (form No. 112/y). Records of BCG vaccination and Mantoux test results by year in mm. **Results.** In the long-term assessment of the phthiologicial status of the students with 100% BCG vaccination in childhood, it was recognized as effective in 63.1%, ineffective in 18.3%. In 18.6%, the results did not meet the accepted standards. When evaluating the Mantoux 2 TE sample, MBT infection did not differ in the number and size of papules in all groups. Some students remained sensitive to tuberculin in the

presence of a positive Diaskintest, in the absence of data for tuberculosis. **Conclusion.** Not all common concepts about the criteria for the effectiveness of vaccination fit into the existing rules, some aspects relate to the concept of fuzzy logic. Long-term observations using new methods

of immunodiagnosics will allow to solve the issues at a new evidentiary level.

Keywords: BCG vaccination, immunodiagnosics, re-vaccination, Mantoux test 2TE, Diaskintest

Введение

В настоящее время единственной применяемой в мире вакциной против туберкулеза является БЦЖ (BCG, Bacillus Calmette-Guerin, 1921), представляющая собой живой аттенуированный штамм *Mycobacterium bovis*, который при попадании в организм приводит к развитию искусственного, специфического, активного, клеточно-опосредованного иммунитета против туберкулеза. С момента создания вакцины и ее применения прошло более 100 лет. За эти годы произошло изменение подходов как к проведению, так и к оценке ее проведения [1].

Многолетние наблюдения, проведенные многими учеными мира, показали, что вакцинация БЦЖ снижает заболеваемость, смертность и предупреждает развитие остро прогрессирующих форм туберкулеза (менингит, милиарный туберкулез) у детей, но не предупреждает инфицирования МБТ [2, 3].

Продолжительность действия вакцины БЦЖ различна и в среднем длится около 10 лет [4, 5]. По данным других авторов БЦЖ демонстрирует ограниченную эффективность, мало данных, как долго вакцина БЦЖ защищает от туберкулеза [6]. Оценка долгосрочной эффективности вакцины БЦЖ представляется актуальной.

По данным отчетности ВОЗ по БЦЖ (JRF) в 21 государстве БЦЖ не входит в программу плановой вакцинации, и в 25 странах рекомендована избирательная вакцинация или вакцинация в более старшем детском возрасте [2]. В странах с низкой заболеваемостью туберкулезом всеобщая вакцинация БЦЖ не проводится и отдается предпочтение выборочной целенаправленной вакцинации в группах высокого риска по туберкулезу [7].

С особым вниманием в настоящее время обсуждается вопрос о ревакцинации БЦЖ. В 33 странах ревакцинация отменена и БЦЖ вводится однократно. На 2016 г. ревакцинация сохранялась в шести странах: Болгария, Казахстан, Россия, Таджикистан, Туркменистан и Украина [8].

На основании обзора более чем трех тысяч рандомизированных, контролируемых, ретроспективных и других исследований была продемонстрирована ограниченная эффективность ревакцинации для защиты от *Mycobacterium tuberculosis* среди детей, подростков и взрослых после первичной вакцинации БЦЖ в младенческом возрасте.

Установлено, что ревакцинация БЦЖ не снижает риск туберкулеза по сравнению с остаточными изменениями после него, не снижает долю генерализованных форм туберкулеза по сравнению с локализованными формами (OR 2,4; $p=0,08$). Кратность вакцинации статистически значимо не влияет на частоту бактериовыделения (OR 1,6; $p=0,15$) и деструкцию легочной ткани (OR 1,1; $p=1$). Ревакцинация статистически значимо влияет на соотношение первичных и вторичных форм туберкулеза, снижая вероятность первичных его форм (OR 0,4; $p < 0,001$). В ходе многофакторного анализа установлено, что на формирование первичного или вторичного туберкулеза, а также на частоту бактериовыделения в группах сравнения существенное влияние оказывали вмешивающиеся факторы. Во многих исследованиях продемонстрировано отсутствие выраженного протективного эффекта повторного введения вакцины БЦЖ на клиническое течение специфического процесса [8].

По данным проведенных исследований в Южной Африке, Индии, Японии существуют споры об относительной эффективности ревакцинации БЦЖ и низкой заболеваемости туберкулезом; о рентабельности проведения ревакцинации; о длительности противотуберкулезного иммунитета после проведения ревакцинации БЦЖ среди молодых людей в эндемичных районах по туберкулезу. Все это требует дальнейшего исследования и пересмотра [9].

В настоящее время ВОЗ не рекомендует ревакцинацию БЦЖ в связи с противоречивыми данными о ее дополнительном защитном эффекте [10, 11].

В последние десятилетия активно разрабатываются новые вакцины, но ни один из экспериментальных вакцинных кандидатов для профилактики туберкулеза не получил лицензии на производство и реализацию.

Цель исследования

Оценить долгосрочные данные вакцинации БЦЖ у студентов медицинского университета с оценкой эффективности вакцинации, инфицирования МБТ в течение 20 лет наблюдения.

Материалы и методы исследования

Обследование проводилось среди студентов медицинского университета. Перед проведением исследования получено письменное информированное

согласие от каждого студента. В исследовании приняли участие 274 студента медицинского университета (1999–2002 г.р.). Протокол исследования одобрен комитетом по биоэтике (протокол № 211 от 07.10.2020). Исследование проводилось в рамках выполнения НИОКТР № 121051700033-3 «Поражение легких инфекционной этиологии. Совершенствование методов выявления, диагностики и лечения» (14.05.2021). Возраст обследуемых 20–24 года ($21,5 \pm 1,6$). Большинство девушек — 82,4% ($n=226/274$). Используются предоставленные студентами записи медицинской карты (форма № 112/у). Критерии включения в исследование: наличие записи о вакцинации БЦЖ и результатах наблюдения соответственно, результаты пробы Манту по годам в мм. Критерии исключения: отсутствие медицинской карты, отсутствие записи о вакцинации, отсутствие данных ежегодной туберкулинодиагностики, отказ от участия в исследовании.

Сведения вносились в разработанную базу данных («Мониторинг эффективности вакцинации БЦЖ»). Свидетельство от 03.03.2023 № 2023620777). Эффективной вакцинацию БЦЖ считали при наличии: записи в амбулаторной карте о проведенной вакцинации с указанием вида вакцины (БЦЖ/БЦЖ-М), сформированного рубчика размером более 2 мм и положительного результата пробы Манту 2 ТЕ (ПМ 2 ТЕ) в один год более 5 мм, убывающей по годам; неэффективной — при наличии записи в амбулаторной карте о проведенной вакцинации, отсутствии рубчика БЦЖ на плече или его размер до 2 мм в диаметре, и отрицательной пробы Манту 2 ТЕ в один год.

Спорные случаи оценки эффективности вакцинации отнесены нами к понятиям нечеткой логики и нечетких множеств — понятиям, впервые введенным Лютфи Заде в 1965 г. при исследовании рассуждений в условиях нечеткости, размытости, сходных с рассуждениями в обычном смысле, и их применении в вычислительных системах [12, 13].

Медико-биологические процессы и явления могут быть настолько сложными и непредсказуемыми, что врачам иногда приходится принимать решения, основываясь на интуиции. Массивы медицинских данных редко подчиняются законам нормального распределения и «четкой» логики, чаще приходится иметь дело с рассуждениями, которые скорее приблизительны, чем точны. Например, в случае роста населения, где средний рост составляет 1,7 м, «четкая» логика определила бы, что человек с ростом 1,69 м имеет средний рост, а люди с ростом 1,75 м или 2,0 м считаются высокими. Однако в «нечеткой» логике нет таких точных значений, как 1,83 м, а есть только нечеткие значения, такие как карлик, маленький, средний, высокий, великан. Самые высокие значения, принадлежащие набору «карлик», могут перекрываться с самыми низкими значе-

ниями набора «маленький». Для таких процессов, где точное математическое описание невозможно и часто используются нечисловые лингвистические переменные для облегчения выражения правил и фактов, особенно подходит понятие нечеткой логики [14–16].

Сформировано три группы. 1-я группа (группа контроля) включала все случаи, укладываемые в критерии эффективной вакцинации. 2-я группа (группа изучения) — неэффективная вакцинация, 3-я группа (группа изучения) — «нечеткая логика».

Проанализирован период наблюдения от рождения до 7 лет (включительно) с оценкой результатов ежегодной пробы Манту 2 ТЕ, размера папулы в мм во всех группах. Выделены факты инфицирования по данным записей и оценки динамики ПМ 2 ТЕ, изучены размеры «папулы» при инфекционном характере и проведен сравнительный анализ инфекционного характера проб по группам.

Определены показания к ревакцинации в группах.

На момент обследования всем студентам поставлены ПМ 2 ТЕ на одной руке (правой) и проба с препаратом Диаскинтест на другой (левой) руке, всем проведено лучевое обследование легких (флюорография/рентгенография органов грудной клетки).

Статистическая обработка проведена при помощи программы MedCalc statistical software. При оценке нормальности распределения установлено, что по большинству исследуемых показателей распределение является отличным от нормального в обеих группах. Следовательно, применены непараметрические методы статистики: для сравнения процентных долей применен критерий хи-квадрат Пирсона; для оценки различий по количественно измеренным признакам применен критерий Манна–Уитни. Для количественной оценки связи между изучаемыми показателями применен коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Отличия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Период вакцинации проходил в 2000–2001 гг. Вакцинированы БЦЖ в роддоме 96% ($n=263/274$): БЦЖ — 93,8% ($n=257/274$) и БЦЖ-М — 6,2% ($n=17/274$). По медицинским противопоказаниям не вакцинированы в роддоме 4% ($n=11/274$). Причинами медицинских отводов были патологии в постнатальном периоде: гемолитическая болезнь новорожденных (ГБН) 9,1% ($n=1/11$), внутриутробная инфекция (ВУИ) — 54,5% ($n=6/11$), поражения ЦНС — 27,3% ($n=3/11$), врожденные пороки 9,1% ($n=1/11$). Все они были вакцинированы БЦЖ-М после снятия противопоказаний в поликлинике по месту жительства старше 2 мес, при наличии отрицательной ПМ 2 ТЕ. Данных о наличии осложнений при формировании рубчика ни у кого не было. При оценке пробы

Манту 2 ТЕ в год вакцинация признана эффективной в 63,1% (n=173/274), неэффективной в 18,3% (n=50/274), остальные случаи интерпретировались как «нечеткая» логика 18,6% (n=51/274).

При оценке эффективности вакцинации при изучении записи о размере вакцинального рубчика получены данные, что в среднем размер был $5 \pm 0,2$ мм, отсутствовал в 11,3% (n=31/274) от общего числа. Средний размер рубчика БЦЖ составил в 1-й группе $6,2 \pm 1,2$ мм, во 2-й группе — $1,9 \pm 0,2$ мм, в 3-й группе — $3,0 \pm 0,6$ мм, $p < 0,001$ (рис. 1).

При оценке результатов ПМ 2 ТЕ в год положительные результаты (папула более 5 мм) были в 64,9% (n=178/274) случаев, из них слабopоложительные (5–9 мм) — в 65,7% (n=117/178), средней выраженности (10–14 мм) — в 33,2% (n=59/178), выраженные (15–16 мм) — в 1,1% (n=2/178). Отрицательные результаты наблюдались в 22,7% (n=62/274) случаев, сомнительные (2–4 мм) — в 12,4% (n=34/274).

При анализе данных по группам: в группе с эффективной вакцинацией (1-я группа) размеры рубчика были в 98,1% от 5 до 10 мм, более 10 мм в 1,9% случаев (см. рис. 1). Результаты ПМ 2 ТЕ в первый год (средний размер $8,0 \pm 1,2$ мм): слабopоложительные (5–10 мм) — 64,2% (n=111/173), средней интенсивности (10–14 мм) — 34,2% (n=59/173), выраженные (15–16 мм) — 1,6% (n=2/173).

В группе с неэффективной вакцинацией (2-я группа) рубчик отсутствовал у 34% обследованных (n=17/50), у остальных 66% (n=33/50) он был меньше 2 мм (средний размер составил $1,9 \pm 0,2$ мм) (см. рис. 1). Проба Манту 2 ТЕ в первый год у всех была отрицательная.

В группе с «нечеткой» логикой (3-я группа) рубчик размером 2–4 мм был у 45,1% обследованных, от 5 до 10 мм — у 27,4%, отсутствовал — у 27,5% (см. рис. 1). По результатам в год: 1) положительная ПМ 2 ТЕ при отсутствии рубчика — 11,76% (n=6/51); 2) сомнительные пробы (инфильтрат 2–4 мм, или гиперемия) при рубчике менее 4 мм — 64,72% (n=33/51); 3) отрицательные ПМ в год, при размере рубчика 5 мм и более — 23,52% (n=12/51).

При сопоставлении размера рубчика и пробы Манту 2 ТЕ в первый год в 1-й группе в 8,7% случаев (n=15/173) размер ПМ превышал рубчик БЦЖ более чем в 2 раза; во 2-й группе данный фактор не подлежит оценке (ПМ отрицательная в 1 год); в 3-й группе в 11,8% (n=16/51) случаев ПМ была положительной при отсутствии рубчика БЦЖ.

Проведен анализ динамики изменения чувствительности к туберкулину по годам. К 7 годам количество отрицательных проб в 1-й группе составило 23,5%; во 2-й группе — 55,1% при 100% отрицательных в первый год, в 3-й группе — 39,5%, при наличии в первый год положительных результатов в 11,8% (рис. 2–4).

Инфекционный характер пробы в процессе наблюдения за 7 лет был выявлен у 43,4% (n=119/274) от общего числа детей: в 1-й группе — у 42,2% (n=73/173), во 2-й группе — у 38% (n=19/50), в 3-й группе — у 52,9% (n=27/51). По возрасту, в котором был выявлен вираж, отличий не наблюдалось: средний возраст составил $5,8 \pm 1,2$ года в 1-й группе, $6,6 \pm 1,3$ года во 2-й группе и $6,0 \pm 1,2$ года в 3-й группе ($p_{1-2}=0,89$; $p_{1-3}=0,2$; $p_{2-3}=0,31$).

Для выявления случаев появления инфекционного характера проб использованы критерии инфицирования МБТ.

В 1-й группе гиперергическая реакция на туберкулин (инфильтрат 17 мм, везикуло-некротические реакции и (или) лимфангит) отмечалась в 2,2% (n=6/274) случаев, переход отрицательной пробы в положительную («вираж») — в 33,2% (n=91/274), нарастание чувствительности к туберкулину (увеличение инфильтрата более чем на 6 мм за год) — в 3,3% (n=13/274), длительно сохраняющаяся положительная, без угасания — в 2,2% (n=6/274), увеличение реакции на туберкулин менее чем на 6 мм, но образование инфильтрата 12 мм и более 1,09% (n=3/274) — рис. 2.

Во 2-й группе к 7 годам сомнительные результаты были в 22,4% (n=11/50) случаев, «вираж» туберкулиновой пробы — в 22,4% (n=11/50) наблюдений (рис. 3).

В 3-й группе к 7 годам положительные пробы были у 47,9%, сомнительные — у 14,6%, отрицательные — у 39,5%. Положительные результаты

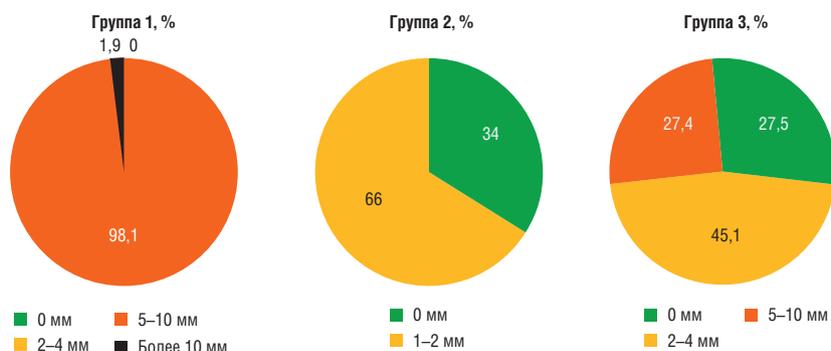


Рис. 1. Размеры рубчика БЦЖ по группам

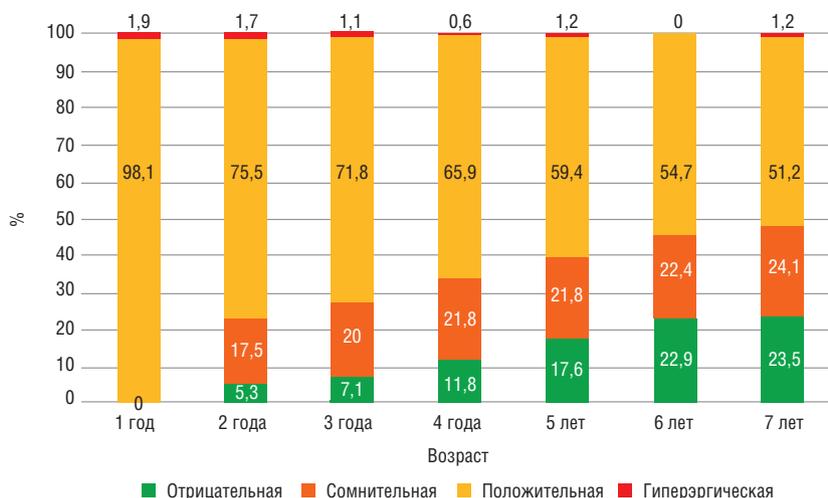


Рис. 2. Динамика результатов пробы Манту с 2 ТЕ по годам среди случаев с эффективной вакцинацией БЦЖ

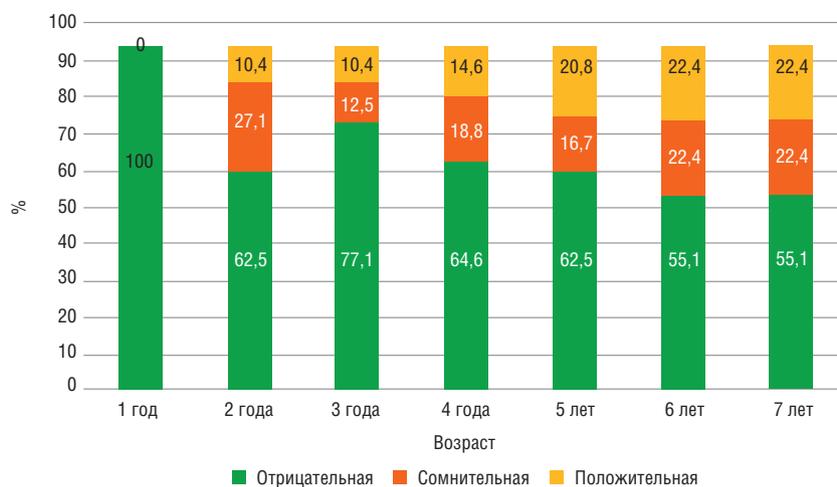


Рис. 3. Динамика результатов пробы Манту с 2 ТЕ по годам среди случаев с неэффективной вакцинацией БЦЖ

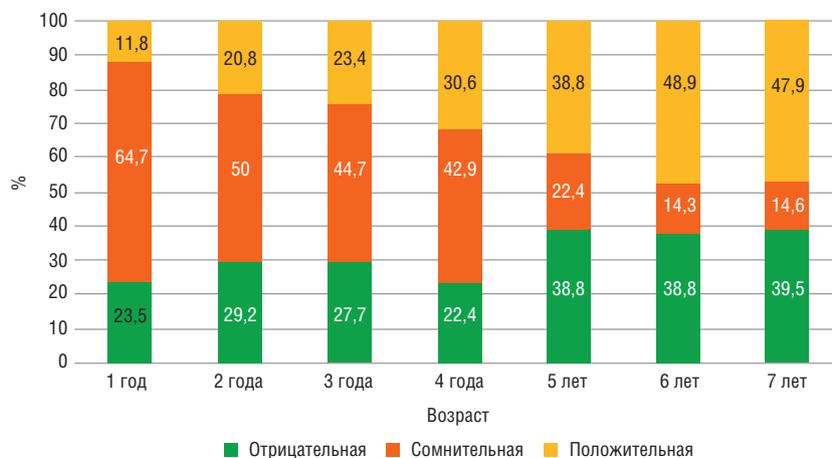


Рис. 4. Динамика результатов пробы Манту с 2 ТЕ по годам среди случаев с «нечеткой» логикой

нарастали с 11,8 до 47,9% случаев в 7 лет. Сомнительные результаты уменьшились с 64,7 до 14,6% наблюдений, отрицательные увеличились с 23,5 до 39,5% случаев (рис. 4).

Динамика проб по годам во всех группах показывает, что к 7 годам в группе с эффективной вакцинацией идет закономерное уменьшение, во 2-й и 3-й группах положительные пробы нарастают (рис. 5).

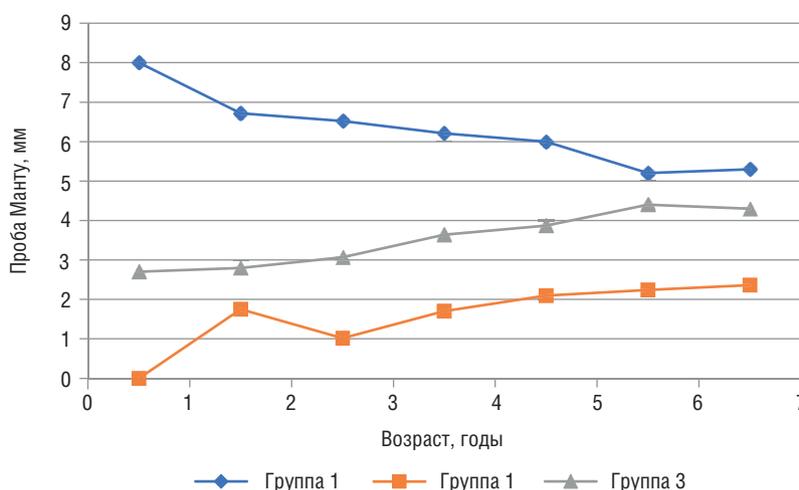


Рис. 5. Динамика среднего значения пробы Манту 2 ТЕ по группам по годам

К 7 годам показания к ревакцинации в 1-й группе были только у 23,7% обследованных ($n=41/173$), во 2-й группе — у 55,1% ($n=28/50$), в 3-й группе — у 39,5% ($n=20/51$).

По итогам ревакцинировано в возрасте 7 лет 18,6% ($n=51/274$) от общего числа детей: в 1-й группе — 12,7% ($n=22/173$), во 2-й группе — 38% ($n=19/50$), в 3-й группе — 13,7% ($n=7/51$).

Всем детям с инфекционным характером пробы назначалась химиопрофилактика. Отказались от лечения в 1-й группе 32,8% обследованных ($n=24/73$), во 2-й группе — 31,6% ($n=6/19$), в 3-й группе — 37,1% ($n=10/27$).

Среди лиц, давших согласие на лечение, не принимали препараты в 1-й группе 36,9% обследованных ($n=27/73$), во 2-й группе — 26,3% ($n=5/19$), в 3-й группе — 29,6% ($n=8/27$).

Таким образом, прошли курс превентивной химиотерапии только треть детей от тех, кому она назначалась, в равной степени по группам ($p_{1-2}=0,76$; $p_{1-3}=0,19$; $p_{2-3}=0,34$).

Анализ показал, что вопросы инфицирования МБТ не имеют четкой связи с вакцинацией. При существующем положении о течении эффективной вакцинации по снижению иммунитета к 7 годам и проведению ревакцинации меньше всего подходила группа с изначально оцененной как эффективная вакцинация.

По данным ежегодной флюорографии на момент проведения данного обследования признаков туберкулеза студенты не имели.

По данным проведенной иммунодиагностики положительный результат ДСТ в 1-й группе отмечался в 2,3% ($n=4/173$) случаев, из них у 2 пациентов пробы были гиперергическими, в анамнезе они состояли на учете в ПТД и получали химиопрофилактическое лечение, ПМ была также положительная (размер папулы — 15 мм). Во 2-й группе положительный результат ДСТ выявлен у 4% ($n=2/50$) обследованных, у одного из которых

($n=1/50$) ПМ также была положительная (размер папулы 16 мм), в анамнезе превентивное лечение оба не получали. В 3-й группе положительный результат ДСТ был у одного человека (1,96%, $n=1/51$), ранее состоявшего на учете в ПТД, лечение он не получал (отказ).

В 1-й и 3-й группах при отрицательном ДСТ были случаи положительных результатов туберкулиновой пробы у 6,9% ($n=12/173$) и 7,8% обследованных ($n=4/51$) соответственно (средний размер папулы $12\pm 0,5$), в 1,7% случаев ($n=3/173$) отмечался сомнительный результат ПМ (гиперемия 10 мм). Все эти студенты были ревакцинированы в 7 лет.

При углубленном обследовании студентов с положительным ДСТ данных, свидетельствующих об активном туберкулезе, ни у кого из них не выявлено, все взяты под наблюдение фтизиатра.

Заключение

По результатам данного наблюдения среди студентов, имеющих 100% охват вакцинацией БЦЖ в детстве, эффективной вакцинацию БЦЖ можно признать в 63,1% случаев, неэффективной — в 18,3%. В 18,6% случаев результаты не укладывались в принятые стандарты, отнесенные нами к случаям «нечеткой» логики.

При этом у части детей из группы с «нечеткой» логикой при наличии рубчика и отрицательной пробы Манту 2 ТЕ в 1 год в 2 года проба была слабоположительная с последующим убыванием (вариант отсроченного формирования иммунного ответа?).

К 7 годам показания к ревакцинации имеют менее половины детей, из которых большинство с неэффективной вакцинацией, целесообразности в проведении ревакцинации у которых нет. У части детей с эффективной вакцинацией сохранялась чувствительность к туберкулину, без признаков инфицирования (наличие иммунитета?) ревакцинация противопоказана.

К 20 годам у части обследуемых среди всех групп сохранялась чувствительность к туберкулину при ПМ при отрицательных результатах пробы Диаскинтест, что нами оценено как случаи с сохранившимся поствакцинальным иммунитетом.

Таким образом, данное исследование показало неоднозначность трактовки результатов вакцинации

БЦЖ, оценка проводилась на местах индивидуально. Назначение химиопрофилактики не показало достоверной эффективности. В реальной практике целесообразно применять более дифференцированный подход с учетом выявляемых факторов риска. ПМ сохраняет актуальность в оценке эффективности вакцинации БЦЖ, но в дальнейшем после 7 лет теряет актуальность.

Список литературы

1. Kaufmann S.H.E., Weiner J., Reyn C.F., von. Novel approaches to TB vaccine development. *International Journal of Infectious Disease* 2016; 56: 263–267. doi: 10.1016/j.ijid.2016.10.018.
2. Nguipdop-Djomo P., Heldal E., Rodrigues L.C., Abubakar I., Mangtani P. Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: A retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Diseases* 2016; 56: 263–267. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00400-4.
3. Севостьянова Т.А., Аксёнова В.А., Белиловский Е.М. Вакцинопрофилактика туберкулеза у детей в России и других странах. *Тихоокеанский медицинский журнал* 2021; 2 (84): 75–79. [Sevostyanova T.A., Aksenova V.A., Belilovsky E.M. Vaccination of tuberculosis in children in Russia and other countries. *Tihookeanskij medicinskij zhurnal* 2021; 2 (84): 75–79 (In Russ.)]. doi: 10.34215/1609-1175-2021-2-75-79.
4. Аксёнова В.А., Гордина А.В., Стерликов С.А., Кучерявая Д.А. Кратность вакцинации БЦЖ и отдельные показатели клинической характеристики туберкулеза у детей школьного возраста. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского* 2021; 100 (5): 124–130. [Aksenova V.A., Gordina A.V., Sterlikov S.A., Kucheryavaya D.A. The frequency of BCG vaccination and individual indicators of the clinical characteristics of tuberculosis in school-age children. *Pediatrija. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* 2021; 100 (5): 124–130 (In Russ.)]. doi: 10.24110/0031-403X-2021-100-5-124-130.
5. 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; 5–18. [Ovsyankina E.S., Yukhimenko N.V., Gubkina M.F., Panova L.V., Ergeshov A.E. Immunization of children with BCG vaccine — past and present. To the 100th anniversary of the BCG vaccine. *Vestnik CNIIT* 2021; 5–18 (In Russ.)]. doi: 10.7868/52587667821020011.
6. Weekly Epidemiological Record, 23 February 2018. BCG vaccines: WHO position paper — February 2018; 93 (8): 73–96. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.03.009.
7. Dyer Ch. Making wider use of the world's most widely used vaccine: Bacille Calmette-Guerin revaccination reconsidered. October 2013. *Journal of the Royal Society Interface* 2013; 10 (87): 20130365. doi: 10.1098/rsif.2013.0365.
8. Rahman M., Sekimoto M., Hira K., Koyama H., Imanaka Y., Fukui T. Is Bacillus Calmette-Guerin revaccination necessary for Japanese children? *Prev. Med.* 2002 Jul; 35 (1): 70–77. doi: 10.1006/pmed.2002.1043.
9. Kaufmann S.H.E. Vaccine Development Against Tuberculosis Over the Last 140 Years: Failure as Part of Success. *Front. Microbiol.* 2021; 12: 750124. doi: 10.3389/fmicb.2021.750124.
10. Zhuang L., Ye Z., Li L., Yang L., Gong W. Next-Generation TB Vaccines: Progress, Challenges, and Prospects. *Vaccines* 2023; 11 (8): 1304. doi: 10.3390/vaccines11081304.
11. Nguipdop-Djomo P., Heldal E., Rodrigues L.C., Abubakar I., Mangtani P. Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: A retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Diseases* 2016. Vol. 16. P. 219–226. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00400-4.
12. Zadeh L.A. Fuzzy sets. *Information and Control* 1965; 8 (3): 338–353. doi: 10.2307/2272014.
13. Гасанов А.И. О Возможности применения основных положений нечеткой логики и нечетких отношений для решения задач технической диагностики. *Вестник науки* 2023; 5 (1 (58)): 174–180. [Hasanov A.I. On the possibility of applying the basic principles of fuzzy logic and fuzzy relations to solve problems of technical diagnostics. *Vestnik nauki* 2023; 5 (1 (58)): 174–180 (In Russ.)].
14. Bates J.H., Young M.P. Applying fuzzy logic to medical decision making in the intensive care unit. *Am. J. Respir. Crit Care Med.* 2003; 167: 948–952. doi: 10.1164/rccm.200207-777CP.
15. Hanson C.W., 3rd, Marshall B.E. Artificial intelligence applications in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2001; 29: 427–435. doi: 10.1097/00003246-200102000-00038.
16. Hazelzet J.A. Can fuzzy logic make things more clear? *Crit Care* 2009; 13 (1): 116. doi: 10.1186/cc7692. Epub 2009 Feb 18. PMID: 19291252.

Поступила в редакцию: 02.04.2024 г.

Сведения об авторах:

Амосова Евгения Андреевна — кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; 443099, Самара, ул. Пионерская, д. 48; e-mail: amosova80@mail.ru; ORCID 0000-0002-6209-663X;

Бородулина Елена Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; 443099, Самара, ул. Пионерская, д. 48; e-mail: borodulinbe@yandex.ru; ORCID 0000-0002-3063-1538;

Симонова Мария Георгиевна — студентка V курса Института клинической медицины ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; 443099, Самара, ул. Пионерская, д. 48; e-mail: maria231017@mail.ru, ORCID 0009-0005-2357-4714;

Яковлева Елена Владимировна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России; 443099, Самара, ул. Пионерская, д. 48; e-mail: elena130894@mail.ru; ORCID ID 0000-0003-1858-5206.