

لقاءات بي سي جي: ورقة موقف صادرة عن منظمة الصحة العالمية- شباط/ فبراير 2018

مقدمة

تتولى منظمة الصحة العالمية، وفقاً للولاية المسندة إليها والمتمثلة في توفير الإرشاد للدول الأعضاء بشأن مسائل السياسة الصحية، إصدار سلسلة من أوراق الموقف المحدثة بانتظام عن اللقاءات، وتوليفات اللقاءات المضادة للأمراض التي تؤثر في الصحة العمومية على الصعيد الدولي. وتركز هذه الأوراق بالدرجة الأولى على استخدام اللقاءات في إطار برامج التمنيع الواسعة النطاق؛ وهي توجز المعلومات العامة الأساسية حول الأمراض واللقاءات المعنية، وتخلص إلى طرح الموقف الراهن لمنظمة الصحة العالمية بشأن استخدام اللقاءات في السياق العالمي.

ويقوم بمراجعة هذه الأوراق خبراء من داخل المنظمة وخارجها، كما تخضع لمراجعة وموافقة فريق الخبراء الاستشاري الاستراتيجي المعني بالتمنيع (SAGE) (<http://www.who.int/immunization/sage/en>). ويُستخدم أسلوب تصنيف التوصيات وإعدادها وتقييمها (GRADE) في التقدير المنظم لجودة البينات المتاحة. وتنعكس عملية صنع القرار التي يقوم بها الفريق المذكور في جداول "البيانات إلى التوصيات". ويمكن الاطلاع على وصف للعمليات المتبعة في إعداد وثائق الموقف المعنية باللقاءات في الرابط التالي:

http://www.who.int/immunization/position_papers/position_paper_process.pdf

وهذه الأوراق موجهة في المقام الأول إلى مسؤولي الصحة العمومية ومدراء برامج التمنيع على الصعيد القطري، إلا أنها يمكن أن تكون مفيدة أيضاً لوكالات التمويل الدولية، والفرق الاستشارية للقاءات، وشركات صناعة اللقاءات، والأوساط الطبية، ووسائل الإعلام العلمية، والجمهور العام.

وتحل هذه الوثيقة محل ورقة موقف منظمة الصحة العالمية لعام 2004 بشأن لقاح عصيات كالميت غيران (لقاح بي سي جي)،¹ والمبادئ التوجيهية المعدلة لمنظمة الصحة العالمية المتعلقة بالتطعيم المضاد للعصيات المذكورة للرضع المعرضين لخطر الإصابة بعدوى فيروس العوز المناعي البشري (فيروس الأيدز)² وتغطي الوثيقة آخر المستجدات في ميدان مرض السل، وتوفر توجيهات معدلة بشأن تمنيع الأطفال المصابين بفيروس الأيدز، وتؤكد مجدداً أهمية الجرعة الولادية للقاءات بي سي جي. كما تشتمل ورقة الموقف هذه على توصيات تتعلق باستخدام لقاءات بي سي جي للوقاية من الجذام. وكان فريق الخبراء الاستشاري الاستراتيجي المعني بالتمنيع قد ناقش التوصيات المتعلقة باستخدام لقاءات بي سي جي في تشرين الأول/ أكتوبر 2017؛ ويمكن الاطلاع على البينات التي طُرحت في الاجتماع في الرابط التالي:

www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/presentations_background_docs/en/

معلومات عامة

الخصائص الوبائية

السل

إن العامل المسبب لمرض السل البشري هو الجرثومة المعروفة باسم *Mycobacterium tuberculosis*. ومن بين الأعضاء الآخرين لمجموعة *Mycobacterium tuberculosis* كلاً من الأنواع التالية القادرة على التسبب بإصابة البشر بالمرض: *M. bovis*، و *M. africanus*، و *M. canettii*، و *M. caprae*، و *M. microti*، و *M. pinnipedii*.

وفي صفوف الأطفال تحدث الإصابة بالسل بالصورة الأكثر شيوعاً لدى الأطفال ممن تبلغ أعمارهم >5 سنوات. وفي حين أن السل الرئوي (PTB) هو النمط المهيمن لمرض السل عند الأطفال لدى معظم المجموعات السكانية، فإن السل غير الرئوي شائع أيضاً (نحو 30-40% من الحالات). ويمكن أن يظهر السل غير الرئوي في طائفة متنوعة واسعة من المواضع التشريحية. وفي العادة فإن الأطفال الذين يصابون بالسل يتعرضون لذلك في غضون سنة واحدة من العدوى؛ ولذلك فإن السل في مرحلة الطفولة مؤشر على السرية الجارية لجرثومة *M. tuberculosis* في المجتمع.³

ويواجه الرضع وصغار الأطفال (وخصوصاً ممن تبلغ أعمارهم >2 سنة) خطر الإصابة بمرض منتشر وخيم مرتبط بمعدل عال من الوفيات. وعند الرضع فإن الفترة الفاصلة بين العدوى والإصابة بالمرض قد تكون أقصر مما هي عليه لدى الأطفال الأكبر سناً كما قد يكون تجلي المرض أشد حدة بحيث يشابه التهاباً رئوياً وخيماً متكرراً أو مستديماً. وينبغي الاشتباه بالإصابة بالسل حينما تكون هناك استجابة ضعيفة للمضادات الحيوية التقليدية المناسبة. وفي مثل هذه الحالات فإن هناك في الغالب حالة مصدرية قابلة للتحديد.³

وهناك خطر متزايد للإصابة بالسل في صفوف المراهقين، وفي العادة فإن المرض يظهر في هذه الحالات كمرض رئوي للبالغين، وهي حالات إيجابية للطاخة البلغمية في الغالب. وهكذا فإن السل عند المراهقين كثيراً ما يكون معدياً ومصدراً للسرية.³

وعلى المستوى العالمي تشير التقديرات إلى أن عدد المصابين بعدوى جرثومة *M. tuberculosis* يبلغ 1.5 مليار نسمة وأن 5-15% من هؤلاء الأفراد سيصابون بالسل الفاعل خلال حياتهم.^{4,5} وفي عام 2016 أصيب ما يقدر بنحو 10.4 مليون نسمة بالسل الفاعل، منهم 6.2 مليون من الرجال، و3.2 مليون من النساء، وزهاء مليون من الأطفال (500 000 ولد و490 000 بنت). وشكل الأشخاص المصابين بفيروس الأيدز نسبة 19% من المجموع.⁵ وفي عام 2016 توفي 1.7 مليون شخص بسبب الإصابة بالسل، بما في ذلك 400 000 من المصابين بعدوى فيروس الأيدز. واشتملت حالات الوفاة على ما يقدر بنحو 253 000 طفل (201 000 طفل من غير المصابين بفيروس الأيدز و52 000 من المصابين به).

وكان معدل النجاح الواسع العالمي للمعالجة بالنسبة لمن تم تشخيصهم حديثاً بالإصابة بالسل 83% عام 2015. وأنقذت معالجة السل 53 مليون نسمة على مستوى العالم بين عامي 2000 و2016، بما في ذلك >3 ملايين عام 2016. وتشهد معدلات الإصابة بالسل انخفاضاً سنوياً بنسبة تقرب من 2% في حين تنخفض معدلات الوفيات بنسبة 3% تقريباً. على أنه رغم الإنجازات فإن السل ظل السبب المعدي الأول للوفيات عام 2016،⁵ وتراوحت نسبة إماتة الحالات بين >5% في بضعة بلدان و<20% في معظم البلدان في الإقليم الأفريقي لمنظمة الصحة العالمية، بما يعكس أوجه التفاوت بين البلدان في الوصول إلى تدابير تشخيص السل ومعالجته.⁵

وتواصل جرثومة *M. tuberculosis* الانتشار أساساً في السياقات الفقيرة، والمكتظة، وريئة التهوية. وتعتبر عدوى فيروس الأيدز، وسوء التغذية، وتعاطي التبغ، ومرض السكري عوامل مؤهبة للسل. ومن بين حالات الإصابة بالسل التي بلغت 10.4 مليون حالة عالمياً عام 2016، أشارت التقديرات إلى ارتباط 1.9 مليون حالة بسوء التغذية،

و1 مليون حالة بعدوى فيروس الأيدز، و0.8 مليون حالة بالتدخين، و0.8 مليون حالة بمرض السكري.5 وتشمل المجموعات السكانية المعرضة لخطر عال للإصابة بالسل الأطفال من عمر >5 سنوات والأشخاص المصابين بعدوى فيروس الأيدز. وتتضمن المجموعات الحساسة الأخرى اللاجئيين، والمهاجرين، وقرءاء المناطق الحضرية، ونزلاء السجون.5

والسل مرض قابل للوقاية والعلاج غير أن غالبية الحالات لا تُشخص. وفي عام 2016 جرى إخطار البرامج الوطنية لمكافحة السل بنسبة 40% فقط من الأطفال المصابين بالسل والبالغ عددهم حسب التقديرات 1 مليون طفل. وفي صفوف الأطفال فإن عوارض السعال وإفراز البلغم أقل شيوعاً أيضاً وقد يكون من العسير الحصول على العينات.5 ويبلغ خطر الإصابة بالسل الفاعل بعد العدوى الأولية ذروته لدى الأطفال الصغار جداً حيث يصل معدل هذا الخطر إلى 40-60% خلال السنة الأولى من العمر.6 أما معدل خطر الإصابة بالسل الرئوي فيصل إلى >0.5-2% في صفوف الأطفال من عمر 5-10 سنوات وإلى 10-20% لدى الأطفال من عمر <10 سنوات. ويواجه صغار الأطفال جداً خطراً متزايداً من الإصابة بمرض وخيم، مثل التهاب السحايا السلي أو السل المنتشر الدخني، اللذين يشكلان السببين المعتادين لوفيات الأطفال الناجمة عن السل. والأطفال الذين يقضون نحبهم بسبب السل هم في الغالب من الأطفال الصغار جداً و/ أو ممن لم يتلقوا المعالجة قط.7 وفي العادة فإن الأطفال الذين يتعرضون للسل لا يتلقون معالجة وقائية (بسبب فجوة في السياسات- الممارسات أو عدم توافر المعالجة الوقائية). وفي عام 2014 أصيب ما يقدر بنحو 67 مليون طفل بجرثومة *M. tuberculosis*.5 وفي عام 2016 فإن 161 740 طفلاً فحسب من عمر >5 سنوات (أي 13% من الأطفال المؤهلين البالغ عددهم 1.3 مليون طفل) قد تلقوا حسب المعلومات المتوفرة العلاج الوقائي من مرض السل.5

وطبقاً لتقديرات منظمة الصحة العالمية فقد كانت هناك 600 000 حالة جديدة على مستوى العالم عام 2016 من الحالات المقاومة للريفامبيسين، وهو دواء الخط الأول الأكثر فعالية، ومن بين هذه الحالات 490 000 حالة للسل المقاوم للأدوية المتعددة (MDR-TB). وجرى تسجيل نسبة 22% فحسب من الحالات المؤهلة للمعالجة من السل المقاوم للأدوية المتعددة والبدء بهذه المعالجة عام 2016. وعلى المستوى العالمي فإن البيانات تشير إلى معدل وسطي للشفاء قدره 54% فقط في صفوف مرضى السل المقاوم للأدوية المتعددة. وفي عام 2016 كانت نسبة 6.2% من المصابين بالسل المقاوم للأدوية المتعددة تعاني من السل الشديد المقاوم للأدوية (XDR-TB). وبلغت نسبة النجاح في معالجة مرضى السل الشديد المقاوم للأدوية 30% عام 2014.

الجدام

يرجع الجدام إلى جرثومة *Mycobacterium leprae* ويؤثر في المقام الأول على الجلد والأعصاب المستترفة. ويعتبر الجدام، وخاصة إذا ما ترافق مع التشوهات، حالة باعثة على الوصم. وعادة ما تظهر حالات الجدام في مجموعات. ويصيب الجدام أساساً البالغين لكنه يحدث أيضاً في صفوف الأطفال. ولدى هؤلاء الأطفال فإن الجدام يقع عادة بعد سن الخامسة ولكن من الممكن أن يحدث في وقت أبكر. وفي جميع الأقاليم فإن الجدام أكثر شيوعاً بين الذكور؛ والسبب في هذا الفرق الجنساني غير واضح. وقلما يكون الجدام السبب الرئيسي في الوفاة؛ غير أنه مرتبط بالإعاقات التي يمكن أن تنشأ نتيجة الالتهاب العصبي في أي وقت خلال مسار المرض، بما في ذلك الشهور أو السنوات التي تلي إتمام المعالجة بالمضادات الحيوية. وقد تكون الآثار غير المباشرة للمرض مسؤولة عن ارتفاع معدلات الوفيات لدى الأفراد المصابين بالجدام بالمقارنة مع عامة السكان.8

وتحقق التخلص من الجدام كمشكلة صحية عمومية (الانتشار >1 لكل 10 000 نسمة) على المستوى العالمي عام 2000 ثم على المستوى الوطني عام 2005 في معظم البلدان الموطونة، وذلك عبر تنفيذ الكشف المبكر والعلاج بتوليفة من المضادات الحيوية (العلاج متعدد الأدوية [MDT]). غير أنه تم الإبلاغ عن <200 000 حالة عام 2016، بما في ذلك 12 819 من الحالات الجديدة المصحوبة بتشوهات ظاهرة مصنفة على أنها إعاقات من الدرجة الثانية (G2Ds). وينخفض نشوء حالات جديدة بمعدل يقرب من 3% سنوياً.9،10 ويتحمل إقليم جنوب شرق

آسيا في منظمة الصحة العالمية العبء الأكبر من الجذام غير أن 114 بلداً في مختلف أرجاء العالم أبلغت عن ظهور حالات فيها. وفي عام 2016 أطلقت المنظمة استراتيجية عالمية خمسية لمكافحة الجذام للحد من عبء المرض، وحددت هذه الاستراتيجية 3 أهداف رئيسية لعام 2020 هي: (1) القضاء على إعاقات الدرجة الثانية في صفوف الأطفال من مرضى الجذام، (2) الحد من حالات الجذام الجديدة المصحوبة بإعاقة الدرجة الثانية إلى >1 حالة لكل مليون نسمة، (3) عدم وجود أي بلد ذي تشريعات تسمح بالتمييز على أساس الإصابة بالجذام.8

ونمط سرية جرثومة *M. leprae* غير مؤكد.11 وعلى الأرجح فإن هذه السرية تتم عبر استنشاق قطرات تحتوي على هذه الجرثومة غير أنه لا يمكن استبعاد السرية من خلال الاحتكاك الجلدي والوسائل الأخرى. وللجرثومة المذكورة مستودع حيواني في حيوان المدرع.

قرحة بورولي والعدوى المتفطرية غير السلية الأخرى (NTM)

إن قرحة بورولي، الناجمة عن جرثومة *Mycobacterium ulcerans*، هي مرض موهن مزمن يؤثر على الجلد وأحياناً على العظم، ويمكن أن يؤدي إلى تشويه دائم وإعاقة طويلة الأجل.12 وفي الإقليم الأفريقي لمنظمة الصحة العالمية فإن انتشار قرحة بورولي يقدر بما بين 21 و320 حالة لكل 100 000 نسمة، ولو أن المعدلات المبلغ عنها أقل من ذلك. وفي عام 2016 جرى الإبلاغ عن 1864 حالة جديدة من قرحة بورولي في 11 بلداً13 وفي الفترة 2006-2016 تم التبليغ عن <42 000 حالة في أفريقيا، وأمريكا الجنوبية، وإقليم غرب المحيط الهادئ التابع لمنظمة الصحة العالمية.12،14 وشملت البلدان الموطونة بشدة التي وصل فيها عدد الحالات المبلغ عنها إلى <100 حالة عام 2016 كلاً من أستراليا وبنن والكاميرون وكوت ديفوار وجمهورية الكونغو الديمقراطية وغانا ونيجيريا. ويتعرض الأطفال من عمر > 15 سنة والبالغون من عمر <49 سنة لأشد المستويات من خطر الإصابة بالعدوى.15 ويعتبر الكشف المبكر والمعالجة بالمضادات الحيوية حجر الزاوية في استراتيجية مكافحة قرحة بورولي. ونمط السرية غير مفهوم تماماً بعد.14

ويمكن للعدوى المتفطرية غير السلية الأخرى أن تتسبب في طيف واسع من الأمراض، بما في ذلك المرض الرئوي، والتهاب العقد اللمفية، والآفات الجلدية، ولاسيما في صفوف الأشخاص المنقوصي المناعة.16 ومعظم العدوى الرئوية ناجمة عن مجموعة *M. avium* (MAC)، و*M. kansasii*، و*M. abscessus*.17 وبالنظر إلى تعقيد تشخيص عدوى NTM فإن الخصائص الوبائية لهذه العدوى الأمراض لم توضح بعد. وبصفة عامة فإن عدوى NTM تُكتسب من البيئة لا عبر السرية من شخص إلى آخر.18

العامل الممرض

Mycobacterium spp

إن الجراثيم من جنس *Mycobacterium* هي نباييت نحيلة وغير متحركة ذات جدران خلايا معقدة وغنية بالشحوم؛ ويتم تحديد هذه الجراثيم من خلال تلويح نيلسن الصامد للحمض. وجراثيم المتفطرات هوائية حصراً. ويتم تمييز الأنواع ضمن هذا الجنس عادة بالاعتماد على معدل النمو ودرجة الحرارة المثلى، وإنتاج الأصبغة، والاختبارات البيولوجية. وتتقاسم الجراثيم المنتمية إلى مجموعة *M. tuberculosis* خصائص النمو البطيء التي تفسر فترات الحضانة الطويلة بعد الإصابة بالعدوى بهذه العضويات.

وكلا النوعين *M. tuberculosis* و*M. leprae* هما جراثيم إمراضية داخل الخلايا في حين أن لنوع *M. ulcerans* القدرة على المكوث ضمن مصفوفة داخل الخلايا من الأنسجة تحت الجلدية حيث يسبب عدوى ناخرة مزمنة. وقد تكون جراثيم المتفطرات البيئية أكثر انتشاراً في السياقات الرطبة الحارة منها في البيئات المعتدلة. وأنواع MAC هي الأكثر تغلغلاً من بين المتفطرات البيئية. وتشير البيئات إلى أن التعرض لأنواع NTM مثل أنواع MAC في البيئة

يمكن أن يحفز تفاعلية متصالبة وقد يعدّل مسار عدوى جرثومة *M. tuberculosis*. ويمكن تمييز أنواع المتقطرات بالاعتماد على الاختبار الجيني والاستشراب السائلي بالضغط العالي (HPLC) لأحماض المايكوليك فيها. 17،18،19

المرض

السل

تنتشر جرثومة *M. tuberculosis* عبر القطيرات الهوائية حينما يسعل المصابون بالسل الرئوي ويطردون الجرثومة إلى الهواء. وعادة ما يؤثر السل على الرئتين ولو أنه قد يؤثر على مواضع أخرى (السل غير الرئوي، ولاسيما عند الأطفال). وتتباين أعراض وعلامات السل تبايناً واسعاً تبعاً للعمر، والوضع المناعي، والموقع المصاب، ووخامة المرض.

وبعد الاستنشاق تصل جرثومة *M. tuberculosis* إلى الرئتين حيث يؤدي النمو الجرثومي في البلاعم الموضعية السخية والمشتقة من نقي العظام إلى إطلاق استجابة التهابية موضعية. غير أن الجرثومة المذكورة قد تنتشر من موضع العدوى الأولية في اللف والدم إلى الأجزاء الأخرى من البدن. وفي بعض الحالات، ولاسيما عند صغار الأطفال، فإن الانتشار الدموي المنشأ قد يؤدي إلى مرض أولي وخيم، بما في ذلك السل الدخن والتهاب السحايا السلي. وحينما تكون جرثومة *M. tuberculosis* محصورة ضمن البلاعم فإنها قد تظل خافية في النسيج المضيف. وغالباً ما يرتبط استنشاق عدوى السل الخافية (LTBI) بنقص المناعة، مثل ما هو الحال لدى المرضى المصابين بعدوى مشتركة لفيروس الأيدز، والمعرضين لخطر أشد، غير أن الآليات التي تؤدي إلى الاستنشاق ماتزال غير واضحة. 20 وعند عموم السكان فإن نسبة 5-15% وسطياً ستترقى إلى سل فاعل بعد شهر أو حتى عقود. 5 وعند الأشخاص المؤهلين مناعياً فإن استنشاق السل الرئوي قد ينبغ من الأورام الحبيبية الروماتزمية (كتل غنية بالبلاعم المحتوية على العصيات) المتموضعة عادة في القمم الرئوية. وتشمل الأعراض السريرية المعهودة للسل السعال المزمن، والحمى المعتدلة، والعرق الليلي، والوهن، وانخفاض الشهية، وقد الوزن. 21

وتتضمن الاستجابة المناعية لعدوى جرثومة *M. tuberculosis* عملية خلوية معقدة ليست مفهومة تماماً، ولذلك فإنها تطرح تحديات عند تصميم لقاحات جديدة مضادة للسل. وترتبط الحماية من المرض المنتشر استجابة من نوع Th1 تشمل على الخلايا التائية CD4+ التي تنتج إنترفيرون-غاما (IFN-γ). والجهاز المناعي غير قادر على مكافحة العدوى والتخلص منها تماماً ومن ثم فإنها تترقى إلى الحالة الخفية. 19

الجدام

إن الجدام هو مرض معد مزمن يؤثر أساساً على الجلد والأعصاب المستطرفة، وهو ما قد يؤدي إلى تشوهات بالغة. ومن المعتقد أن الغالبية العظمى من المعانين من عدوى جرثومة *M. leprae* لن يصابوا بالمرض، مما يشير إلى أن مناعة المضيف تضطلع بدور هام في ترقى المرض ومكافحته. 22 كما أن الأعراض السريرية للجدام تتباين وفقاً للاستجابة المناعية للمضيف. 23

وتُصنف حالات الجدام على أنها (1) حالات قليلة العصيات (PB) (5 آفات جلدية أو أقل)، (2) حالات متعددة العصيات (MB) (<5 آفات جلدية و/ أو انخرائط جذع عصبي واحد على الأقل و/ أو إيجابية اللطاخة). وتتراوح فترة الحضانة بين 2 و20 سنة، أو حتى أطول. وتشمل العقابيل تشوهات دائمة، وعلل حسية وبصرية. وقلما يكون الجدام مرضاً قاتلاً.

قرحة بورولي والعداوى المتفطرية غير السلية الأخرى (NTM)

إن قرحة بورولي هي مرض موهن يصيب الجلد والأنسجة. وعادة ما يبدأ المرض على شكل حطاطة غير مؤلمة أو عقدة تحت الجلد والتي تتطور بعد أسابيع أو أشهر لتشكل قرحة موهنة.؛ ويمكن أن يؤدي ذلك إلى تشوه دائم وإعاقة

طويلة الأجل. وتنتج جرثومة *M. ulcerans* ذيفان ميكولاكتون الذي يسبب تلف الأنسجة ويكبت الاستجابة المناعية.12 ويمكن أن تتسبب عداوى NTM الأخرى طائفة واسعة من المظاهر السريرية، بما في ذلك المرض الرئوي.

التشخيص

السل

السل الفاعل:

يمكن تشخيص السل الفاعل اعتماداً على تغيرات التصوير الشعاعي والإيجابية البكتريولوجية، وغالباً ما يسبق ذلك تطور الأعراض، بما يشير إلى أن التحري عن السل مفيد ويمكن أن يكون مبرراً بالنسبة لمجموعات مختارة معرضة لخطر أعلى.

ويظل استجهار اللطاخة البلغمية هو التقنية التشخيصية الأولى المستخدمة في الكثير من سياقات عبء السل المرتفع، على الرغم من أن هذا الاستجهار هو اختبار تعوزه الحساسية نسبياً. كما أن حساسية استجهار اللطاخة تقل أكثر لدى المرضى المصابين بالسل غير الرئوي، والأطفال، والأشخاص المعانين من عدوى مشتركة لفيروس الأيدز، حيث إنهم لا ينتجون البلغم كما أن من الصعب استخلاص العينات البيولوجية الأخرى. وعند المرضى المصابين بالسل غير الرئوي، والأطفال فإن جمع العينات للاستجهار يعتبر مسألة عسيرة في الغالب. ولا يمكن لاستجهار العصيات الصامدة للحمض أن يميز جرثومة *M. tuberculosis* عن المتقطرات غير السلية أو بين العضويات العيوشة وغير العيوشة، كما لا يستطيع التمييز بين السلالات الحساسة للأدوية والمقاومة لها. وينبغي أن تستعوض برامج مكافحة السل عن الاستجهار كاختبار تشخيصي أولي بتدابير التشخيص السريع التي توصي بها منظمة الصحة العالمية (مثل اختبارات Xpert MTB/ RIF المستندة إلى تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) أو مقاييسات Ultra) التي تتيح الكشف المتزامن عن السل والسل المقاوم للأدوية مع ظهور النتائج في غضون 24-48 ساعة.24

ويعاني الأطفال عادة من المرض قليل العصيات. ولذلك فإن نتيجة الاختبار السالبة لا تستبعد إصابة الأطفال بالسل. ويعتمد تشخيص السل لدى الأطفال على تقدير شامل لكل البيئات المستخلصة من تاريخ دقيق للتعرض، وفحص سريري، وتحقيقات ذات صلة. ورغم أن التأكيد البكتريولوجي للسل غير ممكن على الدوام فإن من الواجب السعي له حيثما أمكن عبر الاستجهار، أو الزرع، أو اختبار النمط الجيني (الجزئي) (مثل Xpert MTB/ RIF)، أو العينات التنفسية أو غير التنفسية حسبما يشير الاستعلان السريري.³

العدوى الخافية

تُعرّف عدوى السل الخافية (LTBI) على أنها استجابة مناعية مستديمة للتحفيز لمستضدات جرثومة *M. tuberculosis* دون بيّنات على مرض السل الفاعل الظاهر سريرياً. وليس هناك من اختبار أفضل لعدوى السل الخافية. وبالمستطاع استخدام اختبار توبركولين الجلدي (TST) أو مقاييس إطلاق IFN- γ (IGRA) للاختبار المتعلق بعدوى السل الخافية؛ وهذه الاختبارات لا تعتبر شرطاً للشروع في المعالجة الوقائية من السل في المرضى المصابين بفيروس الأيدز أو لدى المخالطين الأسريين من عمر >5 سنوات.25 وتتناول المبادئ التوجيهية لمنظمة الصحة العالمية المتعلقة بعدوى السل الخافية احتمال ترقى مرض السل الفاعل لدى مجموعات المخاطر الخاصة، والخصائص الوبائية الدفينة وعبء السل، وتوافر الموارد، وإمكانية حدوث أثر أوسع على الصحة العمومية.

واستُخدم اختبار TST، عبر الحقن الأدمي لمشتق بروتيني منقى (PPD)، على مدى عقود لتشخيص عدوى السل الخافية. وتعتبر إيجابية الاختبار الجلدي واسماً لفرط تحسس مؤخر موجه نحو مستضدات جرثومة *M. tuberculosis* وبعض المتقطرات ذات الصلة. وتتأثر نوعية الاختبار بالتعرض السابق للقاحات بي سي جي،

وبعض كواشف الاختبار الجلدي، والمتغيرات البيئية. وتتناقص حساسية الاختبار مع العمر واعتلال المناعة الخلوية. ويعتمد تفسير نتائج الاختبار على الوضع الوبائي وكذلك على العمر والصحة العامة للشخص المعني.

وتعتبر مقايسة IGRA طريقة اختبارية أحدث عهداً، وهي تستند إلى المبدأ القائل أن الخلايا التائية المبرمجة لمستضدات جرثومة *M. tuberculosis* ستستجيب لإعادة التحفيز بإطلاق IFN- γ . وعلى عكس اختبار TST فإن مقايسة IGRA تتطلب عينات دم طازجة لاستخلاص المواد الخلوية المناسبة، ومعدات مخبرية متطورة. وفي حين أن مقايسة IGRA تتمتع بنوعية أعلى وتفاعلية متصالبة أدنى إزاء لقاح بي سي جي بالمقارنة مع اختبار TST فإنه لا مقايسة IGRA ولا اختبار TST قادران على أن يتوقعا بدقة خطر الإصابة بمرض السل الفاعل. وهذان الاختباران غير صالحين لتشخيص السل الفاعل.²⁶

الجدام

يعتبر وجود علامة واحدة على الأقل من 3 علامات رئيسية أساسياً في تشخيص الجدام وهي: (1) آفة جلدية مع فقد أكيد للإحساس، أو (2) جذع عصبي مستطرف ثخين، أو (3) لطاخة جلدية إيجابية للعصيات الصامدة للحمض. وتتفاوت بين البلدان نسبة مرضى الجدام ذوي النتائج الإيجابية للعصيات الصامدة للحمض في فحص اللطاخة الجلدية الفلغية و/ أو الفحص المرضي النسيجي للخرزة الجلدية. وفي برامج مكافحة الجدام فإن معظم الحالات تُشخص على أساس سريري فحسب.²⁷ وتقوم بضعة مرافق للرعاية الثالثة منذ فترة وجيزة بتنفيذ تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) على العينات الجلدية لاكتشاف دنا جرثومة *M. leprae*.

قرحة بورولي والعداوى المتفطرية غير السلية الأخرى (NTM)

تتوافر طرق مختلفة مرضية نسيجية، وزرع، وتفاعل البوليميراز المتسلسل لتشخيص قرحة بورولي، كما يمكن تشخيص المرض سريرياً.²⁸ ويتم تشخيص عداوى NTM أساساً عن طريق الزرع.²⁹

المعالجة

السل

تشمل المعالجة العلاج متعدد الأدوية على مدى عدة شهور.³⁰ وبالنسبة للمرضى المعانين من سل رئوي حساس للأدوية فإنه ينبغي استخدام نظام يستند إلى الريفامبيسين على مدى ستة أشهر (شهران من الإيزونيازيد، والريفامبيسين، والبيرازيناميد، والإيثامبوتول، ثم 4 أشهر من الإيزونيازيد والريفامبيسين). وبدون المعالجة المناسبة فإن نسبة 45% في المتوسط من مرضى السل غير المصابين بفيروس الأيدز وقرابة جميع المصابين بفيروس الأيدز المعانين من السل سيقضون نحبهم.³¹

ويرجع السل المقاوم للأدوية المتعددة إلى جرثومة لا تستجيب إلى الدوائين الأشد قوة من أدوية الخط الأول في مكافحة السل، وهما الإيزونيازيد والريفامبيسين. ويمكن معالجة السل المقاوم للأدوية المتعددة والسل المقاوم للريفامبيسين (RR-TB) باستخدام خيارات معالجة الخط الثاني المحدودة من حيث التوافر والنجاعة والتي تتطلب معالجة لفترة أطول بكثير. وبغية العناية بأمر السل المقاوم للريفامبيسين والسل المقاوم للأدوية المتعددة فإن منظمة الصحة العالمية تشجع البلدان على تنفيذ التدابير الخمسة التالية ذات الأولوية: (1) الوقاية من تطور مقاومة الأدوية من خلال المعالجة رفيعة الجودة للسل الحساس للأدوية؛ (2) التوسع في الاختبار السريع والكشف عن الحالات المقاومة للأدوية؛ (3) إتاحة الوصول الفوري إلى المعالجة الفاعلة والرعاية المناسبة؛ (4) الوقاية من السراية بالاعتماد على المكافحة الفاعلة للعدوى؛ (5) تعزيز الالتزام السياسي والتمويل. ويتطلب إجراء المزيد من البحوث لتطوير أدوات جديدة لمعالجة أمر السل المقاوم للأدوية المتعددة استقطاب التأييد والدعم للتدخلات العلاجية المناعية لنهوض بالمعالجة، بما في ذلك استراتيجيات اللقاحات العلاجية.³²

الجدام

توصي منظمة الصحة العالمية بالعلاج متعدد الأدوية لمعالجة الجدام. وتتألف المعالجة المعتادة للبالغين من 6 أشهر من العلاج التوليقي لحالات السل الرئوي و12 شهراً للحالات متعددة العصابات.³³ وكشفت البيانات، المستخلصة من نظام ترصد جارٍ تقوده منظمة الصحة العالمية لتقدير مقاومة الأدوية في الجدام في 18 بلداً موطوناً، أن 6.8% من سلالات *M. leprae* حملت طفرات تتصل بمقاومة المضادات الحيوية للخط الأول والثاني في الفترة 2009-2015. 10

قرحة بورولي والعداوى المتفطرية غير السلية الأخرى (NTM)

تُعالج قرحة بورولي بدورة تستغرق ثمانية أسابيع من الريفامبيسين والكلاريثرومايسين. ولم يتم التبليغ عن أي حالة فشل في المعالجة. وتدعو الحاجة إلى الجراحة في حالات المرض الممتد.³⁴ وتُعالج العداوى المتفطرية غير السلية الأخرى بالاعتماد على الاستخدام المطوّل لتوليفات من المضادات الحيوية؛ وقد يقتضي الأمر إجراء الجراحة عند حدوث مقاومة للأدوية أو فشل المعالجة الدوائية.

الوقاية

السل

تشمل أهداف الأمم المتحدة للتنمية المستدامة وضع نهاية لأوبئة السل بحلول عام 2030 (الهدف 3). وتحقيقاً لهذا الهدف فقد اعتمدت الدول الأعضاء في منظمة الصحة العالمية عام 2015 استراتيجية القضاء على السل التي ترمي إلى الحد من عدد وفيات السل بنسبة 95% بحلول عام 2035 بالمقارنة مع معدلات عام 2015.³⁵

وتتدرج جهود مكافحة انتشار جرثومة *M. tuberculosis* والوقاية من المراضة والوفيات المرتبطة بالسل ضمن 3 ركائز في الاستراتيجية. وتتصب الركيزة 1، بشأن جهود الرعاية والوقاية المتكاملة المتمحورة حول المرضى، على الكشف والمعالجة المبكرين لكل مرضى السل وتوفير الوقاية للمجموعات السكانية المعرضة للخطر. وتوجه الركيزة 2 اهتمامها إلى السياسات والنظم الداعمة لتقوية القطاعات الصحية والاجتماعية بغية الوقاية من السل والقضاء عليه. وتدعو الركيزة 3 إلى تكثيف البحوث والابتكار.³⁵

ويعتبر تطعيم الرضع بلقاحات بي سي جي، عند الولادة أو في أقرب وقت بعد ذلك، من بين المكوّنات الرئيسية للركيزة 1 من استراتيجية القضاء على السل. وتشير التقديرات إلى أن التغطية العالمية العالية (90%) والاستخدام الواسع للقاحات بي سي جي في البرامج الروتينية لتطعيم الأطفال يمكن أن يضمنا تقادي أكثر من 115 000 من حالات الوفاة الناجمة عن السل لكل تربي ولادي في السنوات الخمس عشرة الأولى من العمر.³⁵

الجدام

هناك بيّنات على أن كلاً من الوقاية الكيميائية ولقاحات بي سي جي يمكن أن يوفر درجة من الوقاية الأولية إزاء الجدام. وتشير إحدى الدراسات على تأثير وقاية توليفي عند إعطاء لقاحات بي سي جي عند الولادة يعقبها انقاء بالريفامبيسين بعد التعرض.^{36، 55}

قرحة بورولي والعداوى المتفطرية غير السلية الأخرى (NTM)

تشير البيانات المحدودة إلى أن لقاحات بي سي جي توفر بعض الحماية إزاء قرحة بورولي والعداوى المتفطرية غير السلية الأخرى.³⁷

لقاحات عصيات كالميت غيران (لقاحات بي سي جي)

تتدرج لقاحات بي سي جي في عداد أقدم اللقاحات وقد استُخدمت للمرة الأولى على البشر عام 1921. ولقاح بي سي جي هو لقاح جرثومي موهن حي مشتق من جرثومة *M. bovis* التي تم استئصالها في الأصل عام 1902 من بقرة مسلوقة. 38 وقد زُرعت المستفردة لمدة 13 سنة، وفقدت خلال هذه الفترة فوعتها. ومنذ عشرينات القرن الماضي جرى إمرار سلالة بي سي جي الأصلية في ظل ظروف متباينة في مختبرات مختلفة في أرجاء العالم، مما أدى إلى <10 سلالات تصنيعية. وفي البلدان التي تقوم بتبليغ منظمة الصحة العالمية فإن أكثر السلالات المستخدمة حالياً هي الروسية (Moscow-368)، والسلالة البلغارية الفرعية (Sofia SL222)، وسلالة Tokyo 172-1. 39

وبغية تطبيق التوحيد القياسي على لقاحات بي سي جي فقد طرحت منظمة الصحة العالمية نظاماً لتشغيلات البذور المجفدة عام 1956. ويحتوي اللقاح المستنشأ على عصيات حية وميتة على حد سواء. وقد يتباين عدد العصيات الزروعة لكل جرعة والتكوين البيوكيميائي للقاح تبعاً لطريقة إنتاج السلالة واللقاح. وقد نشرت منظمة الصحة العالمية توصيات لضمان جودة لقاحات بي سي جي، ومأمونيتها، ونجاحتها. 40 وتوصي منظمة الصحة العالمية بأن تتمثل كل لقاحات بي سي جي المستخدمة في برامج التمنيع لمعايير المنظمة.

وفي الوقت الراهن فإن بي سي جي هو اللقاح الوحيد المتاح المضاد للسل. وفي حين أثبت لقاح بي سي جي فعالية ملحوظة في العديد من المجموعات السكانية فإن الوقاية لم تكن متسقة إزاء مختلف أشكال السل وفي جميع المجموعات العمرية. على أنه ليس هناك من بَيّنات على الفعالية حينما يُستخدم لقاح بي سي جي للاتقاء بعد التعرض. 19 ولذلك فإن هناك العديد من اللقاحات المرشحة الجديدة المضادة للسل قيد التطوير، وبعضها يخضع إلى اختبارات سريرية متقدمة. وقد صُمم البعض من هذه اللقاحات لاستخدامه في التطعيم المعزز بعد تطعيم الولدان بلقاح بي سي جي. وبالنسبة للجدام فإن هناك بضعة لقاحات مرشحة قيد التطوير. وليس هناك حالياً لقاحات مرشحة لقرحة بورولي والعداوى المتقطرية غير السلية الأخرى. كما أن لقاح بي سي جي يُستخدم لمعالجة سرطان المثانة.

خصائص اللقاحات، ومحتواها، وجرعتها، وإدارتها، وتخزينها

تتوافر عدة لقاحات بي سي جي، استناداً إلى السلالات المختلفة لبي سي جي، في مختلف أرجاء العالم. وعادة ما تُعطى لقاحات بي سي جي عن طريق الحقن الأدمي. ويُرخص استخدام الحقن بطريق الجلد باستعمال أداة للوخز المتعدد فيما يتعلق ببعض المنتجات. وتتسم التقنية الصحيحة لإعطاء اللقاحات على يد عامل صحي مدرب بالأهمية لضمان الجرعة الصحيحة والنجاعة والمأمونية المثاليين للقاح بي سي جي. ويؤدي تطعيم بي سي جي عادة إلى ندبة عند موضع الحقن نتيجة العمليات الالتهابية الموضعية. على أن تشكل الندبات ليس واسماً للوقاية، ولا تظهر الندبات على نسبة 10% تقريباً من متلقي اللقاح. 41،42

والجرعة المعيارية للقاح المنشأ هو 0.05 مل للرضع من عمر >1 سنة و0،1 مل للرضع من عمر ≤1 سنة. 43 ولا يتوافر لقاح بي سي جي بالتوليف مع اللقاحات الأخرى.

ولا يجوز تعريض اللقاح لضوء الشمس المباشر أو للحرارة وينبغي تخزينه عند درجات حرارة تتراوح بين 2 مئوية و8 مئوية. 40،43

الاستمناع والنجاعة والفعالية

نجاعة وفعالية لقاحات بي سي جي إزاء السل الرئوي - بَيّنات من الاختبارات المعشاة والمنضبطة بالشواهد ومن الدراسات الرصدية

تبين أن نجاعة وفعالية تطعيم بي سي جي إزاء السل تتباين بصورة واسعة بين الدراسات والمجموعات السكانية. وقارن استعراض منهجي واسع وتحليل تلوي لـ 18 اختباراً معشياً ومنضبطاً بالشواهد بين الإصابة بالسل الرئوي عند المشاركين المطعمين وغير المطعمين بلقاح بي سي جي، وجرت دراسة نجاعة اللقاح على امتداد عدد من المجموعات الفرعية الاختبارية المحددة مسبقاً، بما في ذلك العمر عند التطعيم، والإيجابية السابقة لاختبار TST، والمسافة من خط الاستواء، وجودة الدراسات. وأظهر تحليل نتائج الاختبارات في المجموعات الفرعية المختلفة أنه بصورة إجمالية فإن نجاعة اللقاح أعلى في الدراسات ذات الخطر الأدنى لتحيز الكشف التشخيصي. ومن بين المطعمين كولدان فإن الوقاية من السل الرئوي بلغت 59% (الاختطار النسبي: 41.0، فترة ثقة بنسبة 95%: 0.29-0.58). وفي الدراسات التي أُعطي فيها لقاح بي سي جي في فترة الطفولة مع تحر صارم لاختبار TST، كانت نسبة الحماية إزاء السل الرئوي 74% (الاختطار النسبي: 0.26، فترة ثقة بنسبة 95%: 0.18-0.37). وفي الاختبارات المفتقرة إلى التحري الصارم لاختبار TST، انخفضت الوقاية الوسطية من السل الرئوي، حيث أن الدراسات ربما شملت أطفالاً ذوي نتائج إيجابية لاختبار TST أو تعرضوا للمتغيرات. وعند مراعاة هذه العوامل في تحليل إحصائي لنتائج الاختبارات الفردية، انخفضت الوقاية الظاهرة الأعلى إزاء السل الرئوي في السياقات الأبعد من خط الاستواء في التحليل متعدد المتغيرات (قيمة الاحتمال >0.054). وأشار المعدون إلى أن الاستدامة المتبقية لتأثير خط العرض قد تكون راجعة إلى أن تحري اختبار TST قد لا يستبعد التعرض إلى المتغيرات البيئية.⁴⁴

وفي استعراض منهجي وتحليل تلوي لـ 12 دراسة أترابية تبين أن الحماية من السل الرئوي تتراوح بين 44% و99% في 11 دراسة بينما لم تكن هناك أية حماية في دراسة واحدة.⁴⁵ واتضح أن الحماية تتباين حسب العمر، مع توفير تطعيم الولدان لحماية بنسبة 82% من السل الرئوي (الاختطار النسبي: 0.18، فترة ثقة بنسبة 95%: 0.15-0.21). وعند الأطفال في سن المدرسة التي كانت نتائج اختبار TST سلبية لديهم وقر لقاح بي سي جي حماية بنسبة 64% من السل الرئوي (الاختطار النسبي: 0.36، فترة ثقة بنسبة 95%: 0.30-0.42). كما قيّم الاستعراض ذاته 8 دراسات حالات وشواهد مما كشف عن فعالية بنسبة 54% للقاح بي سي جي في صفوف الولدان في 7 دراسات (نسبة الأرجحية (OR): 0.46، فترة ثقة بنسبة 95%: 0.40-0.52)، ولكنه عثر على دراسة حالات وشواهد واحدة فحسب في صفوف الأطفال الأكبر سناً أبلغت عن حماية دنيا. وعلى ذلك فإن هذه الدراسات الرصدية لفعالية اللقاح تدعم النتائج من الدراسات المعشاة والمنضبطة بالشواهد التي تشير إلى حماية عالية من السل الرئوي نتيجة تطعيم الولدان بلقاح بي سي جي، وحماية معتدلة للأطفال في سن المدرسة من ذوي النتائج السلبية لاختبار TST.⁴⁵

نجاعة وفعالية لقاحات بي سي جي إزاء السل السحائي والسل الدخني-بيّنات من الاختبارات المعشاة والمنضبطة بالشواهد ومن دراسات الحالات والشواهد

أشارت البيّنات من التحليل التلوي لـ 6 دراسات معشاة ومنضبطة بالشواهد إلى درجة عالية من نجاعة اللقاح في الحد من السل الوخيم في صفوف الأشخاص المطعمين بلغت 85% (الاختطار النسبي: 0.15، فترة ثقة بنسبة 95%: 0.08-0.31). وكانت الحماية في أقصى درجاتها عند الممنعين خلال الفترة الوليدية، حيث وصلت نسبة الحد من السل الوخيم إلى 90% (الاختطار النسبي: 0.10، فترة ثقة بنسبة 95%: 0.01-0.77)، ولدى الأطفال في سن المدرسة من ذوي النتائج السلبية لاختبار TST حيث وصلت نسبة الحد من المرض الوخيم إلى 92% (الاختطار النسبي: 0.08، فترة ثقة بنسبة 95%: 0.03-0.25). ولم يكشف تطعيم الأطفال في سن المدرسة أو الأشخاص الأكبر سناً الذين لم يخضعوا لتحر صارم لاختبار TST عن كثير من البيّنات فيما يتعلق بالحماية من المرض الوخيم. على أن أعداد حالات السل الوخيم كانت أقل (0-3 حالات) مما أسفر عن فترات ثقة أوسع وتقديرات غير دقيقة.⁴⁴

ودرس استعراض منهجي وتحليل تلوي لـ 14 دراسة حالات وشواهد فعالية لقاح بي سي جي إزاء السل السحائي والدخني.⁴⁶ وكشفت الدراسة أن الإصابة بالسل السحائي انخفضت بنسبة 73% (فترة ثقة بنسبة 95%: 67-87%)

مع حماية أعلى في دراسات أمريكا اللاتينية (فعالية اللقاح: 87٪، فترة ثقة بنسبة 95٪: 78-92٪) بالمقارنة مع السياقات الآسيوية (فعالية اللقاح: 69٪، فترة ثقة بنسبة 95٪: 60-76٪). وانخفضت الإصابة بالسل الدخني بنسبة 77٪ (فترة ثقة بنسبة 95٪: 58-87٪) على نحو ما تم التبليغ عنه في 4 من الدراسات في آسيا وأمريكا اللاتينية. وتدعم هذه الدراسات البيّنات السابقة القائلة بأن تطعيم بي سي جي يضيفي درجة عالية من الحماية إزاء الأنواع الوحيدة من السل.

البيّنات الناشئة عن حماية لقاح بي سي جي من العدوى الأولية بجرثومة *M. tuberculosis*

كان من المفترض حتى فترة قريبة أن لقاح بي سي جي لا يقي من العدوى الأولية بجرثومة *M. tuberculosis* ولو أنه قادر على الحماية من مرض السل الوحيم. غير أن البيّنات حول ذلك شحيحة، وهو ما يرجع أساساً إلى قيود اختبار TST الذي لا يفرق بين الاستجابات الإيجابية الناجمة عن العدوى بجرثومة *M. tuberculosis* أو العدوى بالمتطورات غير السلية. ولذلك فقد أُجري استعراض منهجي وتحليل تلوي لدراسة ما إذا كان لقاح بي سي جي يوفر أي قدر من الحماية إزاء العدوى الأولية بجرثومة *M. tuberculosis* حسب ما هي مقيسة باختبارات IGRA. 47 وتبين للاستعراض أن الإصابة بالعدوى في صفوف الأطفال المطعمين بلقاح بي سي جي المعرضين لأشخاص مصابين بسل رئوي مفتوح تقل بنسبة 19٪ عما هي عليه لدى الأطفال غير المطعمين (فترة ثقة بنسبة 95٪: 8-29). وتفاوتت الحماية إزاء العدوى تبعاً لجودة الدراسة، مع حماية أعلى في الدراسات الأرفع جودة استناداً إلى سلّم نيوكاسل- أوتاوا وفي الدراسات المنفّذة في الأقاليم المعتدلة. وتظهر هذه البيّنات تأثيراً حمائياً متواضعاً لتطعيم بي سي جي إزاء عدوى جرثومة *M. tuberculosis*، وهو ما يمثل فائدة إضافية مهمة للقاح بي سي جي.

نجاعة وفعالية لقاحات بي سي جي إزاء الجذام

خلّلت نجاعة وفعالية لقاحات بي سي جي إزاء الجذام في استعراضين منهجين أُجريا مؤخراً^{48،49} وتبين في 5 دراسات أن لقاح بي سي جي فعال في الوقاية من الجذام، مع اختطار نسبي إجمالي مجمّع قدره 0.45 (فترة ثقة بنسبة 95٪: 0.34-0.56)⁴⁸ غير أنه كانت هناك تبايرية واسعة (12=98٪) على امتداد الاختبارات المنفردة، مع انخفاض في الخطر يتراوح بين 20 إلى 80٪. 48 وتشمل العوامل التي يمكن أن تفسر هذه التبايرية مدة المتابعة، وعدد جرعات لقاح بي سي جي، وخط العرض الذي أُجري فيه الاختبار، وسنة النشر، والسكان المطعمين بلقاح بي سي جي، أو عوامل أخرى. وكانت درجة الحد من الخطر أعلى في تجربة واحدة بشأن مخالطي المجذومين (الاختطار النسبي: 0.20، فترة ثقة بنسبة 95٪: 0.14-0.28)⁵⁰ منها في 5 اختبارات لعموم السكان (الاختطار النسبي: 0.52-0.80). 51، 52، 53، 54 ولم يكن هناك تأثير واضح لسنة النشر، أو عدد الجرعات، أو خط العرض الذي أُجريت فيه الاختبارات على تقديرات نجاعة لقاح بي سي جي. كما أن البيانات كانت محدودة بشأن تأثير العمر على نجاعة التطعيم بلقاح بي سي جي. على أنه تبين أن للقاح بي سي جي تأثير أعظم على الأشخاص المطعمين قبل بلوغ سن الخامسة عشرة بالمقارنة مع أولئك المطعمين في وقت لاحق.

نجاعة وفعالية لقاحات بي سي جي إزاء قرحة بورولي والعدوى المتفطرية غير السلية

جرى مؤخراً تحليل تأثير التطعيم بلقاح بي سي جي على قرحة بورولي والعدوى المتفطرية غير السلية الأخرى في استعراض منهجي.⁵⁵ وتبين أن التطعيم بلقاح بي سي جي يتمتع بنجاعة قدرها ~ 50٪ (الاختطار النسبي: 0.5، فترة ثقة بنسبة 95٪: 0.37-0.69) في السياقات الأفريقية إزاء قرحة بورولي. كما كشف التحليل أن لقاح بي سي جي يوفر الحماية من التهاب العقد اللففية الناجم عن العدوى المتفطرية غير السلية عند الأطفال: فمعدلات الإصابة بالعدوى المتفطرية غير السلية لدى الأطفال في البلدان مرتفعة الدخل أدنى في صفوف الأطفال المطعمين بلقاح بي سي جي (الاختطار النسبي: 0.04، فترة ثقة بنسبة 95٪: 0.01-0.21). وتجيء بيّنات إضافية من البلدان الأوروبية التي أبلغت عن زيادة في العدوى المتفطرية غير السلية بعد إيقاف التطعيم الشامل بلقاح بي سي جي. 55، 56، 57

التأثيرات غير النوعية للقاح بي سي جي

أجريت العديد من الدراسات حول احتمال أن يكون للقاحات بي سي جي تأثيرات غير نوعية، بالإضافة إلى تأثيراتها النوعية على الأمراض المستهدفة. 19 وأشارت الاستنتاجات بشأن التأثيرات المحتملة غير النوعية للقاح بي سي جي على الوفيات الناجمة عن كل الأسباب إلى تأثير مفيد محتمل. وفي 5 اختبارات سريرية ارتبط تلقي لقاح بي سي جي بانخفاض في الوفيات الناجمة عن كل الأسباب (الاختطار النسبي: 0.70، فترة ثقة بنسبة 95%: 0.49-1.01). وبلغ متوسط الاختطار النسبي المستخلص من 9 دراسات رصدية (المتابعة خلال السنة الأولى من العمر في معظمها) 0.47 (فترة ثقة بنسبة 95%: 0.32-0.69؛ $I^2=63\%$)، ولو أن هذه الدراسات اعتُبرت على أنها ذات خطر مرتفع للتحيز. 58، 59 وجرى التبليغ في الدراسات التي تناولت استجابات IFN- γ المختبرية عن وجهة تأثير مستمر تدل على تأثيرات مناعية غير النوعية للقاح بي سي جي. على أن جودة البيانات لا توفر الثقة بطبيعية، أو حجم، أو توقيت التأثيرات المناعية غير النوعية بعد التطعيم بلقاح بي سي جي، ولا بالأهمية السريرية للاستنتاجات. 60، 61، 62 ويتطلب إجراء المزيد من التحليلات تكامل الدراسات الوبائية والمناعية. 63 ويستحق تقدير تأثير لقاح بي سي جي على الوفيات الناجمة عن كل الأسباب في مرحلتي الرضاعة والطفولة مزيداً من البحث. وقد تم تطوير تصاميم دراسات لتقدير مثل هذه المسائل بصراحة وسيجري نشر بروتوكولات البحوث.

مدة الحماية وإعادة التطعيم

خلص استعراض منهجي إلى أن الحماية بعد التطعيم الأولي للرضع بلقاح بي سي جي يمكن أن تستمر لفترة تصل إلى 15 سنة في بعض المجموعات السكانية. 45 وتم الكشف عن مدة أطول لدى الأشخاص الذين كانت نتائج اختبار TST سلبية بالنسبة لهم قبل التطعيم، وعند المتلقين للتطعيم الوليدي بلقاح بي سي جي. على أنه تبين أن الحماية تتخضع مع مضي الوقت. وفي دراسة أجريت في شمال أمريكا الشمالية أوضحت متابعة البالغين الذين تلقوا التطعيم بلقاح بي سي جي في الفترة الوليدية توافر الحماية من جميع حصائل السل بعد 50-60 سنة. 64 كما وفرت البيانات من دراسة استرجاعية في النرويج بيانات على فترة طويلة من الحماية التي انخفضت بعد 20 عاماً. 65 وتأكدت الملاحظة الأخيرة بدراسة رصدية حديثة في إنكلترا وجدت 20 سنة من الحماية إزاء كل حصائل السل لدى الأطفال المطعمين خلال سن المدرسة، وانخفضت الحماية بعد ذلك. 66

ولم تظهر الاختبارات، والدراسات الأترابية، ودراسات الحالات والشواهد أية بيانات على الإطلاق أو قليلاً منها فحسب على تأثير إعادة تطعيم المراهقين والبالغين بلقاح بي سي جي بعد التطعيم الأولي بهذا اللقاح في مرحلة الرضاعة، على الحماية من عدوى جرثومة *M. tuberculosis* أو على مرض السل. 67، 68، 69، 70، 71، 72 وجررت دراسة إعادة التطعيم بلقاح بي سي جي في سياق الانتقاء بعد التعرض للوقاية من الجذام في صفوف مخالطي الحالات، غير أن هذه الدراسات لم توفر بيانات على تحقيق فائدة. ولم تظهر دراسة معشاة ومنضبطة بالشواهد في البرازيل ركزت على الأطفال في سن المدرسة أي تأثير وقائي 73، في حين أنه تبين لدراسة في ملاوي أن إعادة التطعيم بلقاح بي سي جي للأطفال والبالغين تضيف حماية إضافية بنسبة 49% (فترة ثقة بنسبة 95%: 0-75%) 70 وربما تعكس هذه الفوارق بين الدراسات والمجموعات السكانية الأنماط المختلفة للتعرض الطبيعي لطائفة متنوعة من الأنواع المتقطرية.

مأمونية اللقاح

تعاني نسبة تقرب من 95% من متلقي لقاح بي سي جي من تفاعل في موضع الحقن يتسم بخطاطة قد تتطور لتصبح متقرحة مع الشفاء بعد 2-5 أشهر مخلفة ندبة سطحية. ويعتبر ذلك أمراً طبيعياً. وتعتمد الأحداث الضارة بعد

التمنيع (AEFI) بلقاح بي سي جي على عدد من العوامل بما في ذلك السلالة المستخدمة في اللقاح، وعدد العصيات العيوشة في الدفعة، والتغاير في تقنية الحقن. وتشمل أحداث AEFI الوخيمة تفاعلات موضعية مثل خراج في موضع الحقن، وتقرح وخيم أو التهاب قيحي للعقد اللمفية ناجم عادة عن حقن مهمل للقاح تحت الأدمة. وقد يسرّ قدوم الاختبارات الجزيئية تحديد الأحداث النادرة، مثل مرض بي سي جي المنتثر الذي قد يقع بين 1.56 و4.29 حالة لكل مليون جرعة وله معدل إماتة مرتفع للحالات. 74 كما يتباين مرض بي سي جي تبعاً للسلالة ويمكن أن يكون له معدل إصابة يصل إلى 1% من الرضع والأطفال المصابين بفيروس الأيدز. 76،75 ويمكن أن تحدث المضاعفات المرتبطة بلقاح بي سي جي على مبعدة من موضع التلقيح في الجلد، أو في الأمعاء، أو العظام (التهاب العظم)، أو نقي العظام (التهاب العظم والنقي) بعد <12 شهراً من التلقيح. كما تحدث المتلازمة الالتهابية للاستثناء المناعي للقاح بي سي جي (IRIS) بالترابط مع عدوى فيروس الأيدز. وتشمل المتلازمات الملحوظة الأخرى للقاح بي سي جي التهاب العنبيّة، وآفات جلدية مثل الذئبة الشائعة.

ولاحظ تقرير أسترالي 55 عن كل أحداث AEFI التي جرى الإبلاغ عنها بشكل سلبي بعد التطعيم بلقاح بي سي جي في صفوف الأطفال من عمر >7 سنوات أحداثاً شملت، وفقاً للتسلسل النازل للوتيرة، ما يلي: خراج، وتفاعل في موضع الحقن، وتضخم العقد اللمفية. وتضمنت الأحداث الأخرى التي أُبلغ عنها في الوقت ذاته (أي لا تعتبر من أحداث AEFI الناجمة عن لقاح بي سي جي أو لا يتم تقديرها لمعرفة أسبابها) مع لقاح بي سي جي ما يلي: العدوى، وتفاعل الجلد، والطفح، والحُمَامى، واعتلال الشفاء، والسخونة، والخطأ اللقاحي، والألم، وضعف الشهية، ونوبة نقص استجابة- نقص توتر، والتهيج، ومرض كواساكي، والتهاب السحايا والدماغ الهربسي، والتهاب العظم والنقي.

والبينات المتعلقة بمعدلات الأحداث الضارة في أعقاب التطعيم بلقاح بي سي جي محدودة وهي تعتمد أساساً على التقارير السلبية. على أن اختباراً معشياً ومضبوطاً بالشواهد أُجري مؤخراً في الدانمرك أشار إلى معدل للالتهاب الناحي للعقد اللمفية يبلغ 6.1 (فترة ثقة بنسبة 95%: 3.3-10) لكل 1000 من المطعمين. وتعافى كل الأطفال، حتى المصابين بالتقيح، دون عقابيل في غضون 4-6 أشهر بمعالجة تحفظية. غير أنه في بعض الظروف فإن الحاجة قد تدعو إلى الشفط أو الجراحة لمعالجة مثل هذه الحالات. 77 ولوحظ تغاير مرتبط بالدفعات في معدلات حالات AEFI مع توافر بيانات منشورة فيما يتعلق بالسلالة الدانمركية SSI فقط وهي تتراوح بين 0.71 في سنغافورة في الفترة 2009-2010 إلى 10.14 لكل 1000 في المملكة العربية السعودية في الفترة 2007-2010. 78،79،80 ويعتبر التهاب العظم أو التهاب العظم والنقي الناجمين عن لقاح بي سي جي نادرين كما أن مألها جيد. وتتباين المعدلات المنشورة لأحداث AEFI بين 0.01 إلى 30 لكل مليون من المطعمين، وهي تتباين حسب الدفعة. 81 وتم التبليغ أيضاً عن معدل قدره 700 من أحداث AEFI لكل مليون من المطعمين. 82 ويلاحظ مرض بي سي جي المنتثر أساساً لدى الأشخاص المعانين من عوز مناعي أولي (وقد تحدث فاشيات أسرية إذا لم يتم التعرف على هذه المضاعفات قبل إعطاء الجميع لقاح بي سي جي) أو من عدوى فيروس الأيدز. 81 وقُدِّرت الإصابات عند 2-34 لكل مليون على أنه تم التبليغ في فاشية في صفوف السكان الأصليين في كندا (الأمم الأولى الكندية) عن معدل قدره 205 (فترة ثقة بنسبة 95%: 42-600) لكل مليون من المطعمين. 83 وثمة تقارير عديدة بأن تطعيم الأطفال والبالغين بلقاح بي سي جي في المجموعات السكانية الموطونة بالجذام قد يؤدي أحياناً إلى حفز آفات جذامية قليلة العصيات. 84

المجموعات السكانية الخاصة

الحوامل والمرضعات

على الرغم من أنه لم تتم ملاحظة أي تأثيرات مؤذية على الأجنة فإنه ليست هناك من بيانات كافية عن مأمونية التطعيم بلقاح بي سي جي أثناء الحمل.⁴³ وليس هناك من مانع لاستعمال التطعيم بلقاح بي سي جي للمرضعات.^{44،85}

الرضع المصابون بعدوى فيروس الأيدز

تشير البيانات إلى أن الأطفال المصابين بعدوى الأيدز عند الولادة والمطعمين بلقاح بي سي جي عند الولادة، والذين يصابون بعد ذلك بالأيدز، يواجهون خطراً متزايداً للإصابة بمرض بي سي جي المنتشر.² ومع أن لقاح بي سي جي هو لقاح مأمون بالنسبة للأطفال المؤهلين مناعياً فإن أحداث AEFI الوخيمة يمكن أن تقع عند الأطفال المصابين بعدوى فيروس الأيدز. وقد جرى إثبات أن الشروع المبكر في العلاج المضاد للفيروسات القهقرية، قبل التقدم المناعي و/ أو السريري لفيروس الأيدز، يؤدي إلى خفض كبير لخطر الالتهاب الناجم عن المتلازمة الالتهابية للاستتشاء المناعي للقاح بي سي جي.⁸⁶ وأكدت البيانات الرصدية من دراسة أترابية في جنوب أفريقيا انخفاض الخطر: إذ أصيبت نسبة 0.6% فحسب من 12 748 طفلاً من متلقي العلاج المضاد للفيروسات القهقرية الذين جرى تطعيمهم بلقاح بي سي جي بالتهاب العقد اللمفية.^{86،55} وفي بعض البلدان فإن التأخر في تشخيص عدوى فيروس الأيدز لدى الرضع المعرضين لهذا الفيروس يؤدي إلى تأخير التطعيم بلقاح بي سي جي. ولم يتم بعد تحديد أثر حالات التأخير هذه على الأطفال المصابين بفيروس الأيدز وعلى الإصابة بالسل.

الرضع الخدج ومنخفضو الوزن عند الولادة

استناداً إلى البيانات المحدودة المتاحة من الدراسات الرصدية الصغيرة المنفذة في سياقات مختلفة موطونة بشدة بالسل فقد تبين أن تطعيم الأطفال الخدج الأصحاء المولدين بعد 32-36 أسبوعاً من الحمل بلقاح بي سي جي عند الولادة مأمون وفعال.^{55،87،88،89،90،91،92} والبيانات المتعلقة بالرضع ذوي الولادة المبكرة الشديدة والولادة المبكرة الفائقة⁹³ محدودة.

وتشير البيانات المستخلصة من 3 دراسات معشاة ومنضبطة بالشواهد أجريت في السياقات الموطونة بشدة بالسل ذاتها في غرب أفريقيا إلى أن للتطعيم المبكر بلقاح بي سي جي للرضع المنخفضي الوزن عند الولادة الذين ينخفض وزنهم إلى ~ 1500 غ تأثير مفيد على المعدل الإجمالي لوفيات الرضع؛ غير أنه لم يتم التبليغ عن المأمونية والنجاعة.^{55،94،95،96} وبالنسبة لتطعيم الأطفال ذوي الوزن المنخفض الشديد والوزن المنخفض الفائق⁹⁷ بلقاح بي سي جي فليست هناك بيانات كافية لتقدير المأمونية، والاستمناع، والنجاعة.

المسافرون

حظي اكتساب عدوى جرثومة *M. tuberculosis* خلال السفر بتوثيق جيد. وأشارت دراسة واحدة إلى أن الإصابة بتطافر اختبار TST لدى البالغين بعد سفر مطول إلى البلدان ذات المعدل العالي للإصابة بالسل تبلغ 35 في كل 1000 شخص/شهر سفر (فترة ثقة بنسبة 95%: 20-62).⁹⁸ ويعتمد خطر السل المرتبط بالسفر على عوامل عديدة، بما في ذلك معدل الإصابة بالسل في البلد المزار، ومدة السفر، ودرجة الاحتكاك بالسكان المحليين، وكذلك خصوصاً على عمر المسافرين. ويتعرض الذين يزورون أقارب لهم في البلدان ذات المعدلات العالية للإصابة بالسل إلى خطر أعلى. وثمة شح في البيانات عن نجاعة الوقاية المحتملة للتطعيم بلقاح بي سي جي قبل السفر.⁹⁹

الإعطاء المشترك للقاحات

هناك بيّنات على أن من المأمون إعطاء لقاح بي سي جي بصورة مشتركة مع لقاحات الخناق - الكزاز - الشاهوق، وشلل الأطفال، والتهاب الكبد B، والمستدمية النزلية من النمط "ب" (Hib)، والحصبة، والحصبة الألمانية 55،43، وليس هناك من بيّنات تشير إلى انخفاض الاستمناع، كما لم يتم التبليغ عن أية شواغل بشأن المأمونية. 55

المردودية

يشير استعراض التحليلات الاقتصادية للقاح بي سي جي إلى أن التطعيم في مرحلة الرضاعة يتسم بالمردودية في البلدان النامية وفي السياقات التي تصل فيها معدلات الإصابة بالسل إلى $<20/100\ 000$ نسمة أو $<5/100\ 000$ حالة لطاخة إيجابية كل سنة. 100،55 وفي البلدان ذات المعدلات المنخفضة للإصابة بالسل كشفت الدراسات عن أن التطعيم الانتقائي للمجموعات المستهدفة، مثل المهاجرين من البلدان ذات معدلات الإصابة العالية والعاملين في الرعاية الصحية، هو أكثر مردودية من التطعيم الشامل بلقاح بي سي جي. 101،55 على أن التنفيذ الفعال لهذه الاستراتيجية يعتمد على نظام ترصد متين لضمان دقة البيانات والتحديد المتأني لمجموعات المخاطر المرتفعة. وينبغي أن يأخذ التقدير الكامل لمردودية لقاح بي سي جي في الحسبان الاستنتاجات غير المدرجة في الملخص الراهن للبيّنات مثل ما يلي: مدة حماية تزيد على 10 سنوات، والبيّنات الناشئة عن قدر من الحماية إزاء العدوى الأولية، والحماية من الجذام وحالات المتقطرات غير السلية الأخرى. 55 ولم يتم تحديد أية دراسات بشأن مردودية لقاح بي سي جي في الوقاية من الجذام.

موقف منظمة الصحة العالمية

يوصى بالتطعيم بلقاح بي سي جي في البلدان أو السياقات ذات المعدل المرتفع للإصابة بالسل 102 و/ أو العبء المرتفع للجذام. 103 كما يمكن النظر في أمر التطعيم بلقاح بي سي جي في السياقات التي تحدث فيها قرحة بورولي. واللقاحات المؤهنة الحية المتاحة مأمونة وفعالة، ولاسيما في الوقاية من معظم الأشكال الوخيمة من السل مثل التهاب السحايا السلي عند الأطفال ومرض السل الدخني، كما أن هذه اللقاحات توفر الحماية من الجذام.

استراتيجية التطعيم الشامل عند الولادة

في البلدان أو السياقات ذات المعدل المرتفع للإصابة بالسل 102 و/ أو العبء المرتفع للجذام 103 ينبغي إعطاء جرعة منفردة من لقاح بي سي جي لكل الولدان الأصحاء عند الولادة، 104 للوقاية من السل والجذام 105، 106 وفي حال تعذر إعطاء لقاح بي سي جي عند الولادة فينبغي أن يُعطى في أقرب فرصة بعد ذلك وألا يؤخّر هذا، بغية حماية الطفل قبل حدوث تعرض للعدوى.

وإعطاء المشترك للقاح بي سي جي مع الجرعة الولادية من لقاح التهاب الكبد B مأمون ويوصى به بقوة. وبغية تفادي إضاعة فرص التطعيم الوليدي فينبغي فتح واستخدام قوارير متعددة الجرعات من لقاح بي سي جي على الرغم من أي هدر في اللقاح غير المستعمل. وينبغي معالجة أمر تردد العاملين الصحيين إزاء فتح قوارير لقاح بي سي جي وهدر اللقاح.

استراتيجية التطعيم الانتقائي لمجموعات المخاطر عند الولادة 107

قد تختار البلدان ذات المعدل المنخفض للإصابة بالسل 108 أو الجذام تطعيم الولدان بصورة انتقائية في المجموعات المعرضة لخطر عال من الإصابة بالسل و/ أو الجذام. وتشمل مجموعات المخاطر المرتفعة التي يتعين النظر في أمر تطعيمها ما يلي:

- ولدان الآباء والأمهات (أو غيرهم من المخالطين للصيقين/ الأقارب) المصابين حالياً أو الذين سبقت إصابتهم بالسل أو الجذام.
- ولدان الأسر التي لها مخالطون من بلدان ذات معدل مرتفع من الإصابة بالسل و/ أو من العبء المرتفع للجذام

- الولدان في أي مجموعة مخاطر محددة محلياً مصابة بالسل و/ أو بالجذام.

التحول من التطعيم الشامل إلى التطعيم الانتقائي لمجموعات المخاطر عن الولادة

تُحض البلدان ذات المعدلات الأخذة بالانخفاض للسل على تقييم الخصائص الوبائية للسل دورياً والنظر فيما إذا كان من المناسب التحول من التطعيم الشامل إلى التطعيم الانتقائي لمجموعات المخاطر. وقبل التحول إلى التطعيم الانتقائي بلقاح بي سي جي فإن على البلدان أن تنتظر أيضاً في أثر التحول على الوقاية من الجذام. وبما أن الجذام ينحو إلى أن يحدث في مجموعات محددة جغرافياً، فإنه ينبغي إجراء تقدير وبائي على المستويين الوطني ودون الوطني.

وعند دراسة مسألة التحول من التطعيم الشامل إلى التطعيم الانتقائي لمجموعات المخاطر فإنه يوصى بإرساء نظام فعال لترصد المرض قادر على توفير معدلات التبليغ عن حالات السل الرئوي المؤكدة جرثومياً. وسيكون من المفيد للغاية توافر بيانات عن المعدل السنوي الوسطي لالتهاب السحايا السلي عند الأطفال من عمر >5 سنوات.

تطعيم المجموعات الأكبر سناً

قد يوفر إعطاء لقاح بي سي جي لأطفال المدارس غير المطعمين وذوي النتائج السلبية لاختبار TST أو IGRA حماية طويلة الأجل (تصل إلى 20 سنة أو أطول). ويوصى بتطعيم المجموعات الأكبر سناً بلقاح بي سي جي فيما يتعلق بما يلي:

- الأطفال، والمراهقون، والبالغون غير المطعمين وذوي النتائج السلبية لاختبار TST أو IGRA في السياقات ذات المعدلات المرتفعة للإصابة بالسل و/ أو العبء المرتفع للجذام
- الأطفال الأكبر سناً، والمراهقون، والبالغون غير المطعمين وذوي النتائج السلبية لاختبار TST أو IGRA المنتقلون من سياقات ذات معدلات منخفضة للإصابة بالسل/ عبء الجذام إلى سياقات ذات معدلات مرتفعة
- الأشخاص غير المطعمين وذوي النتائج السلبية لاختبار TST أو IGRA الذين يواجهون خطر تعرض وظيفي في المناطق ذات المعدلات المنخفضة والمرتفعة للإصابة بالسل (مثل العاملين في الرعاية الصحية، والعاملين في المختبرات، وطلبة الطب، والعاملين في السجون، وغيرهم من الأشخاص من ذوي التعرض الوظيفي)

المهاجرون - ينبغي إخضاع المهاجرين القادمين من البلدان ذات المعدل المرتفع للإصابة بالسل إلى البلدان ذات المعدل المنخفض، إن لم يكونوا مطعمين بالفعل، لاختبار للتحري عن عدوى جرثومة *M. tuberculosis*. ولا حاجة هناك للتطعيم. غير أنه إذا كان هؤلاء سيعودون إلى بلد المنشأ فإنه ينبغي التماس المشورة فيما إذا كانوا بحاجة إلى التطعيم بلقاح بي سي جي.

إعادة التطعيم 109

لم تظهر الدراسات أية بيّنات على الإطلاق أو قليلاً منها فحسب على أي فائدة إضافية من تكرار التطعيم بلقاح بي سي جي إزاء السل أو الجذام. ولذلك لا يوصى بإعادة التطعيم حتى لو كان تفاعل اختبار TST أو نتائج اختبار IGRA سلبين. ولا يعني عدم وجود ندبة للقاح بي سي جي بعد التطعيم أن هناك افتقاراً إلى الحماية كما أنه لا يدل على ضرورة إعادة التطعيم.

تطعيم المجموعات السكانية الخاصة، والموانع، والاحتياطات

يُمنع التطعيم بلقاح بي سي جي للأشخاص المعروف بأنهم يعانون من فرط التحسس إزاء أي مكون من مكونات اللقاح.

الحوامل والمرضعات - كتدبير احتياطي، وفي غياب بَيِّنَات كافية عن المأمونية، فإنه لا يوصى بالتطعيم بلقاح بي سي جي أثناء الحمل. ومع أن البيانات المتعلقة بمأمونية واستمناع لقاحات بي سي جي عند المرضعات محدودة فإنه يمكن إعطاء هذه اللقاحات لهن.

منقوصو المناعة والمصابون بعدوى فيروس الأيدز 110- يُمنع التطعيم بلقاح بي سي جي للأشخاص المعانين من عوز المناعة الخلوي الجيني المنشأ أو عوز المناعة التوليفي الوخيم، أو متلازمات عوز المناعة (الأيدز وفيروسه، أو عوز المناعة الجيني المنشأ المعروف أو المشتبه به، أو ابيضاض الدم، أو الورم اللمفي، أو مرض خبيث آخر) وللمرضى الخاضعين لمعالجة كابطة للمناعة (مثل الكورتيكوستيرويدات، والعوامل المؤككلة، ومعدلات الاستجابة البيولوجية، ومضادات المستقلب، والإشعاع). ولا يجوز إعطاء التطعيم بلقاح بي سي جي للرضع الذين تعرضوا للمعالجة الكابطة للمناعة في الرحم أو عبر الرضاعة الطبيعية.

ويواجه الأطفال المصابون بعدوى فيروس الأيدز عند تطعيمهم بلقاح بي سي جي عند الولادة خطراً متزايداً من الإصابة بمرض لقاح بي سي جي المنتشر. على أنه إذا ما كان الأشخاص المصابون بعدوى فيروس الأيدز، بما في ذلك الأطفال، يتلقون العلاج المضاد للفيروسات القهقرية، ويتمتعون بعافية سريرية واستقرار مناعي ($CD4 < 25\%$) للأطفال من عمر > 5 سنوات أو عدد $CD4 \leq 200$ إذا كان العمر ≤ 5 سنوات)، فإنه ينبغي أن يتلقوا التطعيم بلقاح بي سي جي.

وبصورة عامة فإن المجموعات السكانية ذات المعدل المرتفع لعدوى فيروس الأيدز تعاني أيضاً من العبء الأكبر للسُّل؛ وفي هذه المجموعات فإن المخاطر المرتبطة باستخدام لقاح بي سي جي تفوق الفوائد المتمثلة في الوقاية المحتملة من السُّل الوخيم عبر التطعيم عند الولادة. ولذلك يوصى بالنسبة لمثل هذه المجموعات السكانية بما يلي:

- ينبغي تطعيم الولدان من أبناء النساء ذوات الحالة غير المعروفة لفيروس الأيدز حيث إن فوائد التطعيم بلقاح بي سي جي تفوق المخاطر.
- ينبغي تطعيم الولدان ذوي الحالة غير المعروفة لفيروس الأيدز والمولودين لأمهات مصابات بهذا الفيروس إذا لم تكن هناك بَيِّنَات سريرية بشأنهم تشير إلى عدوى بغير فيروس الأيدز، بغض النظر عما إذا كانت الأم تتلقى العلاج المضاد بالفيروسات القهقرية.
- على الرغم من أن البيِّنَات محدودة فإن ينبغي تأخير تطعيم الولدان ذوي العدوى بفيروس الأيدز المؤكدة باختبار فيرولوجي مبكر إلى حين الشروع بالعلاج المضاد للفيروسات القهقرية والتثبيت من أن الرضيع مستقر مناعياً ($CD4 < 25\%$).

المسافرون - ينبغي النظر في إجراء تقدير فردي للمخاطر بالاستناد إلى مدة السفر، ومعدل الإصابة بالسُّل في البلد المُزار، قبل تطعيم المسافرين غير المطعمين من ذوي النتائج السلبية لاختبار TST أو IGRA القادمين من بلدان غير موطونة بالسُّل إلى بلدان ذات معدل مرتفع للإصابة به، ولاسيما الذين يُحتمل أن يسافروا بصورة متكررة خلال مرحلة الطفولة.

الرضع الخدج وناقصو الوزن عند الولادة - على الرغم من أن البيِّنَات محدودة فإنه يمكن للرضع ذوي الولادة المعتدلة إلى المتأخرة (العمر الحلمي < 31 أسبوعاً) والرضع من ناقصي الولادة عند الولادة (> 2500 غ) المتمتعين بالصحة والاستقرار السريري أن يتلقوا التطعيم بلقاح بي سي جي عند الولادة، أو في موعد أقصاه الخروج من قسم الولدان إلى المجتمع المحلي. وينبغي إعطاء جرعة رضية عادية من لقاح بي سي جي وإعادة التطعيم إن دعت الحاجة. وسيحدد التقدير الفردي للحالة السريرية للرضع الآخرين من ناقصي الوزن عند الولادة، ولاسيما الرضع من ذوي الوزن المنخفض الشديد والوزن المنخفض الفائق، النقطة الزمنية المثلى للتطعيم.

الولدان المولودين لأمهات مصابات بالسُّل الرئوي - ينبغي أن يتلقى الولدان عديمو الأعراض المولودون لأمهات يعانين من السُّل الرئوي المؤكد بكتيرياً المعالجة الوقائية في حال استبعاد الإصابة بالسُّل، وأن تتم متابعتهم بانتظام

للتثبت من عدم وجود هذا المرض. وإذا ما ظل الرضيع من عديمي الأعراض، ولم تكن هناك بَيِّنات مناعية للإصابة بالسل عند نهاية المعالجة الوقائية، وإذا ما كان غير مصاب بفيروس الأيدز، فإنه يتعين إعطاء التطعيم بلقاح بي سي جي باستخدام جرعة رضية عادية.

إعطاء لقاحات بي سي جي

بما أن لقاح بي سي جي المستنشأ لا يحتوي على مادة حافظة فإن من الواجب التخلص من كل قوارير الجرعات المتعددة المفتوحة في نهاية جلسة التطعيم، أو في غضون 6 ساعات، أيهما حل أولاً. والجرعة المعيارية للقاح بي سي جي هي 0.05 مل من اللقاح المستنشأ للرضع من عمر > 1 سنة، و 0.1 مل لمن هم في عمر ≤ 1 سنة. ومن الواجب إعطاء لقاحات بي سي جي عبر الحقن الأدمي. ويمكن التثبت من الإعطاء الأدمي الصحيح بالاستناد إلى تشكل الفقاعات. وينبغي إعطاء لقاح بي سي جي في منطقة صحيحة ونظيفة من الجلد. ويُفضل إعطاء اللقاح في الجانب الوحشي من العضد. وليست هناك من بيانات منشورة عن النجاعة/الفعالية والمأمونية للمواضع التشريحية الأخرى لإعطاء اللقاح. ومن بين العديد من المنتجات المتاحة للقاح بي سي جي فليس هناك من منتج مفضل للاستعمال في أي من مجموعات العمر أو المخاطر.

الإعطاء المشترك مع اللقاحات الأخرى

يمكن إعطاء لقاح بي سي جي بصورة مأمونة مع اللقاحات الروتينية الأخرى لمرحلة الطفولة.

الرصد

يجري حالياً التبليغ عن حالات سل الأطفال إلى منظمة الصحة العالمية ضمن مديين عمريين هما: 0-4 سنوات و 5-14 سنة. وتوخياً لفهم أفضل لفعالية التطعيم بلقاح بي سي جي عند الأعمار المختلفة فإنه يُحض على التبليغ عن حالات السل حسب العمر بالسنوات، وإذا أمكن بالأشهر فيما يتعلق بالرضع من عمر > 1 سنة. ويتعين تسجيل وضع التطعيم بلقاح بي سي جي في صفوف حالات السل، ومن الأفضل أن تُرفق بذلك معلومات عن المنتج المستخدم/الدفعة المستخدمة. ويُحث على القيام بتبليغ مماثل بشأن حالات الجذام.

أولويات البحوث

يندرج تطوير لقاحات جديدة ضمن الأولويات المتقدمة للبحوث. وثمة حاجة إلى لقاحات توفر قدراً من الحماية يفوق ما يوفره لقاح بي سي جي، بحيث تقي من كل أشكال السل بما في ذلك السل المقاوم للأدوية، وكذلك من استنشاق السل، وتكون فعالة في كل المجموعات العمرية بما في ذلك الأشخاص المصابون بعدوى فيروس الأيدز، بالإضافة إلى اتساق أدائها في جميع المجموعات السكانية. كما يُحض على تطوير لقاحات أكثر فعالية إزاء الجذام.

وينبغي رصد تنفيذ التطعيم بلقاح بي سي جي في صفوف الأطفال المصابين بعدوى فيروس الأيدز، بما في ذلك متلقو العلاج المضاد بالفيروسات القهقرية، بغية توليد المزيد من البيانات بشأن المأمونية والفعالية.

وتدعو الحاجة إلى مزيد من البَيِّنات عن استراتيجيات النهوض بحسن توقيت التطعيم بلقاح بي سي جي، وعن الحد من هدر اللقاح في المستحضرات متعددة الجرعات. ويمكن للدراسات طويلة الأجل أن تستطلع بصورة مفيدة فعالية لقاح بي سي جي، ومدة الحماية المتأتمية من هذا اللقاح، ولاسيما في سياقات المناخ المعتدل، وتأثير التطعيم بلقاح بي سي جي على الوفيات والمراضات الناجمة عن كل الأسباب.

- 2 انظر : Nº 21, 2007, pp. 181-196.
- 3 WHO. Guidance for national TB programmes on the management of tuberculosis in children: second edition, 2014. Available at <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s21535en/s21535en.pdf>, accessed December 2017.
- 4 Houben RM et al. The Global Burden of Latent Tuberculosis Infection: A Re-estimation Using Mathematical Modelling. *PLoS Med.* 2016;13(10):e1002152.
- 5 WHO. Global TB Report 2017. Available at http://www.who.int/tb/publications/global_report/en/, accessed November 2017.
- 6 Marais BJ et al. The clinical epidemiology of childhood pulmonary tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004;8(3):278–285.
- 7 Jenkins HE et al. Mortality in children diagnosed with tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(3):285–295.
- 8 WHO. Global Leprosy Strategy 2016-2020-Accelerating towards a leprosy free world. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208824/14/9789290225096_en.pdf, accessed October 2017.
- 9 انظر : .No 35, 2017, pp. 501–520.
- 10 Cambeau E et al. Results of the global antimicrobial resistance surveillance network for leprosy 2009–2015: a call for vigilance for all communicable diseases, 2018. [In press]
- 11 Walker SL et al. The clinical immunological features of leprosy. *Br Med Bull.* 2006;77/78:103–121.
- 12 WHO. Fact Sheet Buruli ulcer. Available at <http://www.who.int/buruli/en/>, accessed October 2017.
- 13 أستراليا وبنن والكاميرون وكوت ديفوار وجمهورية الكونغو الديمقراطية وغابون وغانا واليابان ونيجيريا وتوغو وبابوا غينيا الجديدة.
- 14 Röltgen K and Pluschke G. Epidemiology and disease burden of Buruli ulcer: a review. *Research and Reports in Tropical Medicine*, November 2015.
- 15 Debacker M et al. Risk factors for Buruli ulcer, Benin. *Emerg Infect Dis.* 2006;12(9):1325–1331.
- 16 van Ingen J. Diagnosis of nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(1):103–109.
- 17 Johnson M and Odell J. Nontuberculous mycobacterial pulmonary infections. *J Thorac Dis.* 2014; 6(3): 210–220.
- 18 Kendall BA and Winthrop KL. Update on the epidemiology of pulmonary nontuberculous mycobacterial infections. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(1):87–94.
- 19 Hanekom W et al. Tuberculosis (and Leprosy), in Plotkin; *Vaccines 7th edition*, 2017.
- 20 Antonucci G et al. Risk factors for tuberculosis in HIV-infected persons. A prospective cohort study. The Gruppo Italiano di Studio Tubercolosi e AIDS (GISTA). *JAMA.* 1995;274(2):143–148.
- 21 Guirado E and Schlesinger LS. Modeling the Mycobacterium Tuberculosis Granuloma- the Critical Battlefield in Host Immunity and Disease. *Front Immunol.* 2013;4:98.
- 22 Godal T et al. Subclinical infection in leprosy. *Br. Med. J.* 1973;3(5880):557–559.

| | |
|--|----|
| Ridley DS et al. Classification of leprosy according to immunity. A five group system. <i>Int. J. Lepr. Other Mycobat. Dis.</i> 1966;34(3):255–273. | 23 |
| WHO. Compendium of WHO guidelines and associated standards: ensuring optimum delivery of the cascade of care for patients with tuberculosis. 2017. Available at http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/259180/1/9789241512572-eng.pdf , accessed November 2017. | 24 |
| WHO. Updated and Consolidated Guidelines on the Programmatic Management of Latent Tuberculosis Infection, 2018. [In press] | 25 |
| WHO. Policy statement: Use of tuberculosis interferon-gamma release assays (IGRAs) in low- and middle-income countries. 2011. Available at: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44759/1/9789241502672_eng.pdf?ua=1&ua=1 , accessed October 2017. | 26 |
| WHO. Global Leprosy Strategy 2016–2020. Available at http://www.searo.who.int/entity/global_leprosy_programme/documents/global_leprosy_strategy_2020/en/ , accessed October 2017. | 27 |
| WHO. Buruli ulcer - Diagnosis of <i>Mycobacterium ulcerans</i> disease. Available at http://www.who.int/buruli/information/diagnosis/en/ , accessed October 2017. | 28 |
| Yon JR et al. Diagnosis and Treatment of Nontuberculous Mycobacterial Lung Disease: Clinicians' Perspectives. <i>Tuberc Respir Dis (Seoul)</i> . 2016;79(2):74–84. | 29 |
| WHO. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care (2017 update). Available at http://www.who.int/tb/publications/2017/dstb_guidance_2017/en/ , accessed October 2017. | 30 |
| Tiemersma EW et al. Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. <i>PLoS One</i> . 2011;6(4):e17601. | 31 |
| WHO. Treatment of drug-resistant TB: Resources. Available at http://www.who.int/tb/areas-of-work/drug-resistant-tb/treatment/resources/en/ , accessed October 2017. | 32 |
| WHO. Guidelines for Leprosy treatment, 2018. [In press] | 33 |
| WHO. Role of specific antibiotics in <i>Mycobacterium ulcerans</i> (Buruli ulcer) management. Available at http://www.who.int/buruli/information/antibiotics/en/ , accessed October 2017. | 34 |
| WHO. The End TB Strategy. 2015 Available at: http://www.who.int/tb/strategy/end-tb/en/ , accessed October 2017. | 35 |
| Schuringa RP et al. Protective effect of the combination BCG vaccination and rifampicin prophylaxis in leprosy prevention. <i>Vaccine</i> . 2009; 27:7125–7128. | 36 |
| Zimmermann P et al. Does BCG vaccination protect against non-tuberculous mycobacterial infection? A systematic review and meta-analysis. 2017, personal communication (Department of Paediatrics, The University of Melbourne, Parkville, Australia). | 37 |
| Luca S et al. History of BCG Vaccine. <i>MAEDICA- a Journal of Clinical Medicine</i> . 2012;8(1):53–58. | 38 |
| WHO. V3P database (Data 2017). Available at http://www.who.int/immunization/programmes_systems/procurement/v3p/platform/en/ , accessed November 2017. | 39 |

-
- WHO. Recommendations to assure the quality, safety and efficacy of BCG vaccines. Available at http://who.int/biologicals/areas/vaccines/TRS_979_Annex_3.pdf?ua=1, accessed October 2017. 40
- Dhanawade SS et al. Scar formation and tuberculin conversion following BCG vaccination in infants: A prospective cohort study *J Family Med Prim Care*. 2015;4(3): 384–387. 41
- Rani SH et al. Cell mediated immunity in children with scar-failure following BCG vaccination. *Indian Pediatr*. 1998;35(2):123–127. 42
- WHO. Prequalified Vaccines. Available at: https://extranet.who.int/gavi/PQ_Web/, accessed October 2017. 43
- Mangtani P et al. Protection by BCG vaccine against tuberculosis: A systematic review of randomized controlled trials. *Clin Infect Dis*. 2014;58(4):470–480. 44
- Abubakar I et al. Systematic review and metaanalysis of the current evidence on the duration of protection by bacillus Calmette–Guérin vaccination against tuberculosis. *Health Technol Assess* 2013;17(37). 45
- Trunz BB et al. Effect of BCG vaccination on childhood tuberculosis meningitis and miliary tuberculosis worldwide: a meta-analysis and assessment of cost-effectiveness. *Lancet*. 2006;367(9517):1173–1180. 46
- Roy A et al. Effect of BCG vaccination against Mycobacterium tuberculosis infection in children: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014;349(aug04_5):g4643. 47
- Merle CS et al. BCG vaccination and leprosy protection: review of current evidence and status of BCG in leprosy control. *Expert Rev Vaccines*. 2010;9(2):209–222. 48
- Poobalan A et al. Systematic review on the effectiveness and efficacy of BCG against leprosy. 2017, published summary in the SAGE BCG working Group report. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/october/1_BCG_report_revised_version_online.pdf, accessed November 2017. 49
- Stanley SJ et al. BCG vaccination of children against leprosy in Uganda: final results. *J Hyg (Lond)*. 1981;87(2):233–248. 50
- Bagshawe A et al. BCG vaccination in leprosy: final results of the trial in Karimui, Papua New Guinea, 1963–1979. *Bull World Health Organ*. 1989;67(4):389–399. 51
- Lwin K et al. BCG vaccination of children against leprosy: fourteen-year findings of the trial in Burma. *Bull World Health Organ*. 1985;63(6):1069–1078. 52
- Tripathy SP. The case for B.C.G. *Ann Natl Acad Med Sci*. 1983;19(1):11–21. 53
- Gupte MD et al. Comparative leprosy vaccine trial in south India. *Indian J Lepr*. 1998;70(4):369–388. 54
- WHO. BCG Working Group Report, SAGE meeting October 2017. Available at http://www.who.int/entity/immunization/sage/meetings/2017/october/1_BCG_report_revised_version_online.pdf?ua=1, accessed October 2017. 55
- Romanus V et al. Atypical mycobacteria in extrapulmonary disease among children. Incidence in Sweden from 1969 to 1990, related to changing BCG-vaccination coverage. *Tubercle and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 1995;76(4):300–310. 56

- Trnka L et al. Six years' experience with the discontinuation of BCG vaccination. 4. Protective effect of BCG vaccination against the Mycobacterium avium intracellulare complex. *Tubercle and lung disease: the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 1994;75(5):348–352. 57
- Higgins JPT. Association of BCG, DTP, and measles containing vaccines with childhood mortality: systematic review. *BMJ*. 2016; 355: i5170. 58
- SAGE meeting of April 2014: Background documents. Session: Non-specific effects of vaccines on mortality in children under 5 years of age. Available at http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_NSE_Backgroundpaper_final.pdf?ua=1, accessed January 2018. 59
- .No. 89, 2014, pp. 221–236 : انظر 60
- .No. 92, 2017, pp. 301–320 : انظر 61
- YounG FY. Non-specific effects of childhood vaccines. *BMJ*. 2016;355:i5434. 62
- Kandasamy R. Non-specific immunological effects of selected routine childhood immunisations: systematic review. *BMJ*. 2016; 355:i5225. 63
- Aronson N et al. Long-term Efficacy of BCG Vaccine in American Indians and Alaska Natives: A 60-Year Follow-up Study. *JAMA*. 2004;291(17):2086–2091. 64
- Nguipdop-Djomo P et al. Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16:219–226. 65
- Mangtani P et al. The duration of protection of school-aged BCG vaccination in England: a population – based case-control study. *Int J Epidemiol*, 31 August 2017. 66
- Leung CC et al. A strong tuberculin reaction in primary school children predicts tuberculosis in adolescence. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31(2):150–153. 67
- Tala-Heikkila MM et al. Bacillus Calmette-Guerin revaccination questionable with low tuberculosis incidence. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(4 Pt 1):1324–1327. 68
- Sepulveda RL et al. Case-control study of the efficacy of BCG immunization against pulmonary tuberculosis in young adults in Santiago, Chile. *Tuber Lung Dis*. 1992;73(6):372–377. 69
- Karonga Prevention Trial Group. Randomised controlled trial of single BCG, repeated BCG, or combined BCG and killed Mycobacterium leprae vaccine for prevention of leprosy and tuberculosis in Malawi. *Lancet*. 1996;348(9019):17–24. 70
- Rodrigues LC et al., Effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Lancet*. 2005;366(9493):1290–1295. 71
- Barreto ML et al. Evidence of an effect of BCG revaccination on incidence of tuberculosis in school-aged children in Brazil: Second report of the BCG-REVAC cluster-randomised trial. *Vaccine*. 2011;29(31):4875–4877. 72
- Cunha SS et al. BCG revaccination does not protect against leprosy in the Brazilian Amazon: a cluster randomised trial. *PLoS Negl Trop Dis*. 2008;2(2). 73

-
- Lotte A et al. Second IUATLD study on complications induced by intradermal BCG vaccination. 74
Bulletin of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease. 1988;63(2):47–59.
- Hesseling AC et al. Disseminated bacille Calmette–Guérin disease in HIV-infected South African 75
infants. Bull World Health Organ. 2009; 87(7):505–511.
- Azzopardi P et al. Bacille Calmette-Guérin vaccine-related disease in HIV-infected children: a 76
systematic review. Int J Tuberc Lung Dis. 2009;13(11):1331–1344.
- Nissen TN et al. Adverse reactions to the Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccine in new-born 77
infants-an evaluation of the Danish strain 1331 SSI in a randomized clinical trial. Vaccine.
2016;34(22):2477–2482.
- Alrabiaah AA et al. Outbreak of Bacille Calmette-Guérin-related lymphadenitis in Saudi children at a 78
university hospital after a change in the strain of vaccine. Ann Saudi Med. 2012;32(1):4–8.
- Engelis A et al. BCG-SSI(®) vaccine-associated lymphadenitis: Incidence and management. 79
Medicina (Kaunas). 2016;52(3):187–191.
- Soh SB et al. Investigations into an outbreak of suppurative lymphadenitis with BCG vaccine SSI(®) 80
in Singapore. Vaccine. 2014;32(44):5809–5815.
- Lotte A et al. A bibliography of the complications of BCG vaccination. A comprehensive list of the 81
world literature since the introduction of BCG up to July 1982, supplemented by over 100 personal
communications. Adv Tuberc Res. 1984;21:194–245.
- Romanus V. First experience with BCG discontinuation in Europe. Experience in Sweden 15 years 82
after stopping general BCG vaccination at birth. Bull Int Union Tuberc Lung Dis. 1990;65(2-3):32–35.
- Talbot EA et al. Disseminated bacille Calmette-Guérin disease after vaccination: case report and 83
review. Clin Infect Dis. 1997;24(6):1139–1146.
- Richardus RA, et al. Clinical manifestations of leprosy after BCG vaccination: an observational study 84
in Bangladesh. Vaccine. 2015;33(13):1562–1567.
- National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on 85
immunization --- recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR
Recomm Rep. 2011;60(2):1–64.
- Rabie H et al. Early antiretroviral treatment reduces risk of bacille Calmette-Guérin immune 86
reconstitution adenitis. Int J Tuberc Lung Dis. 2011;15(9):1194–1200.
- Saroha M et al. Immunogenicity and safety of early vs delayed BCG vaccination in moderately 87
preterm (31–33 weeks) infants. Hum Vaccin Immunother. 2015;11(12):2864–2871.
- Dawodu AH et al. Tuberculin conversion following BCG vaccination in preterm infants. Acta Paediatr 88
Scand. 1985;74(4):564–567.
- Thayyil-Sudhan S et al. Safety and effectiveness of BCG vaccination in preterm babies. Arch Dis 89
Child Fetal Neonatal Ed. 1999;81(1):F64-6.
- Camargos P et al. Tuberculin skin reactivity after neonatal BCG vaccination in preterm infants in 90
Minas Gerais, Brazil, 2001–2002. Rev Panam Salud Publica. 2006.
- Sedaghatian MR and Kardouni K. Tuberculin response in preterm infants after BCG vaccination at 91
birth. Arch Dis Child 1993;69:309–311.

- Sedaghatian MR et al. BCG vaccination and immune response in preterm infants: The role of gestational age. *Emirates Med J* 2009;27:25–28. 92
- منظمة الصحة العالمية. تعريف الولادة المبكرة: ولادة مبكرة معتدلة إلى متأخرة: 32 إلى > 37 أسبوعاً؛ ولادة مبكرة شديدة: 28 إلى > 32 أسبوعاً؛ ولادة مبكرة فائقة > 28 أسبوعاً. متاح على العنوان الإلكتروني التالي: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>, accessed November 2017 (تم الاطلاع في تشرين الثاني/نوفمبر 2017). 93
- Roth A et al. Low birth weight infants and Calmette-Guérin bacillus vaccination at birth: community study from Guinea-Bissau. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(6):544–550. 94
- Biering-Sørensen S et al. Early BCG-Denmark and Neonatal Mortality Among Infants Weighing <2500 g: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. 2017; 65(7): 1183–1190. 95
- Biering-Sørensen S et al. Rapid Protective Effects of Early BCG on Neonatal Mortality Among Low Birth Weight Boys: Observations From Randomized Trials. *J Infect Dis*. 2018;217(5):759–766. 96
- منظمة الصحة العالمية. تعريف الوزن عند الولادة: وزن منخفض > 2500 غ؛ وزن منخفض شديد: > 1500 غ؛ وزن منخفض فائق: > 1000 غ. متاح على العنوان الإلكتروني التالي: <http://www.who.int/whosis/whostat2006NewbornsLowBirthWeight.pdf> (تم الاطلاع في تشرين الثاني/نوفمبر 2017). 97
- Cobelens FG et al. Risk of infection with Mycobacterium tuberculosis in travellers to areas of high tuberculosis endemicity. *Lancet*. 2000;356(9228):461–465. 98
- Ritz N et al. To BCG or not to BCG? Preventing travel-associated tuberculosis in children. *Vaccine*. 2008;26:5904–5909. 99
- Tu H-AT et al. A review of the literature on the economics of vaccination against TB. *Expert Rev Vaccines*. 2012;11(3):303–317. 100
- Pereira SM et al. Effectiveness and cost-effectiveness of first BCG vaccination against tuberculosis in school-age children without previous tuberculin test (BCG-REVAC trial): A cluster-randomised trial. *Lancet Infect Dis Elsevier Ltd*. 2012;12(4):300–306. 101
- البلدان ذات المعدل المرتفع للإصابة بالسل هي البلدان التي يبلغ فيها معدل التبليغ عن السل < 40 حالة سل (كل الأشكال) لكل 100 000 نسمة في السنة. 102
- نظراً لاتسام الجذام بالتجمع فإن من المتعذر تحديد العبء المرتفع له على مستوى البلد بأكمله، ومن ثم فإن الأمر يتطلب تقدير هذا العبء على المستوى دون الوطني. 103
- WHO. Evidence to recommendation table: Need for vaccination at birth vs at 6 weeks. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_vaccination_birth_vs_6weeks.pdf, accessed January 2018. 104
- WHO. Evidence to recommendation table: BCG efficacy against TB. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_efficiency_tb.pdf, accessed January 2018. 105
- WHO. Evidence to recommendation table: BCG efficacy against leprosy. Available at http://www.who.int/entity/immunization/policy/position_papers/bcg_efficiency_leprosy.pdf, accessed January 2018. 106

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

108 البلدان ذات المعدل المنخفض للإصابة بالسل هي البلدان التي يبلغ فيها معدل التبليغ عن السل >10 حالات سل (كل الأشكال) لكل 100 000 نسمة في السنة.

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

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