Обзорная статья

АДЬЮВАНТНЫЙ И ДРУГИЕ ЭФФЕКТЫ ВАКЦИНЫ БЦЖ И ЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ЭПИДЕМИОЛОГИЮ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ БОЛЕЗНИ COVID-19**Я. В. Ивашкевич ¹, Л. Ю. Козачевская ¹, А. В. Петяева ¹, Л. П. Чурилов ^{1,2}**¹ Санкт-Петербургский государственный университет

Россия, 199034 г. Санкт-Петербург, Университетская наб., 7-9

² Научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии МЗ РФ,

Россия, 191036 г. Санкт-Петербург, Лиговский просп., 2-4

✉ Ивашкевич Яна Валерьевна – ivashkevichspb@gmail.com

Живая вакцина БЦЖ, вызывая комплексный ответ как врожденного, так и клеточного/гуморального адаптивного иммунитета, служит биологическим адъювантом. Она выступает триггером «тренированной» реакции иммунной системы, характеризующейся активацией моноцитов, макрофагов, естественных киллеров, а также лимфоидных клеток врожденных популяций. Это способствует скорейшей активации неантигенспецифических защитных программ организма в борьбе с рядом вирусных, грибковых, протозойных инфекций и неоплазией. Одной из таких инфекций может быть COVID-19. Патогенез развития острой интерстициальной пневмонии/респираторного дистресс-синдрома, вызванных COVID-19, характеризуется запуском избыточного системного действия медиаторов воспаления, в частности – цитокинов, при нарушении его фокальных барьеров. Гамма-интерферон, вырабатываемый лимфоцитами после вакцинации БЦЖ, модулирует активность ряда интерлейкинов, что, в свою очередь, может способствовать менее тяжелому течению COVID-19 за счет снижения активности ИЛ-12 и ИЛ-18-зависимых реакций. Между возбудителями микобактериозов и COVID-19 существует антигенный перекрест из-за гомологии белков. В отличие от многих адъювантов, неоднозначно влияние БЦЖ на разные аутоиммунные заболевания (провокация одних и протективное действие при других), как и на риск возникновения лимфом (БЦЖ его снижает, тогда как многие адъюванты повышают). Это, видимо, связано с назначением БЦЖ в очень ранний период, при незрелой иммунной системе и отражает симбиотный характер взаимодействия штамма БЦЖ и организма хозяина. Приведены по странам данные о связи исторической практики применения вакцинации БЦЖ и текущей заболеваемости новой коронавирусной инфекцией и смертности от нее. Рассмотрены в историческом ключе медико-социальные причины разной национальной политики органов здравоохранения в отношении применения вакцины БЦЖ.

Ключевые слова: адъювант, аутоиммунитет, вакцинация БЦЖ, острый респираторный дистресс-синдром, перекрестная антигенная специфичность, тренированный иммунитет, коронавирус, SARS-CoV-2, коронавирусная болезнь, COVID-19, цитокины.

Финансирование: Работа выполнена в рамках реализации постановления Правительства Российской Федерации 220 и поддержана грантом Правительства РФ для государственной поддержки научных исследований, проводимых под руководством ведущих ученых, договор 14.W03.31.0009.

Review article

ADJUVANT AND OTHER EFFECTS OF BCG VACCINE AND ITS INFLUENCE ON THE EPIDEMIOLOGY OF NEW CORONAVIRUS DISEASE COVID-19**Ya. V. Ivashkevich ¹, L. Kazacheuskaya ¹, A. V. Petyaeva ¹, L. P. Churilov ^{1,2}**¹ Saint Petersburg State University

7-9 Universitetskaya Emb., 199034 Saint Petersburg, Russia

² St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology, Health Ministry of Russia,

2-4, Ligovskiy Ave., 191036 Saint Petersburg, Russia

✉ Ivashkevich Yana – ivashkevichspb@gmail.com

The live BCG vaccine, causing a complex response of both innate and cellular as well as humoral adaptive immunity, is a biological adjuvant. It serves as a trigger for a "trained" immune system response, characterized by the activation of monocytes, macrophages, natural killer cells, and lymphoid elements of inborn populations, all contribute to the early activation of non-antigen-specific protective programmes of the body fight against a number of viral, fungal, protozoan infections and neoplastic clones. One of the infections, altered by BCG vaccination, may be COVID-19. The pathogenesis of the development of acute interstitial pneumonia/respiratory distress syndrome caused by COVID-19 is characterized by the triggering of excessive systemic action of inflammatory mediators, in particular, cytokines, due to violation of the focal inflammatory barriers. Gamma-interferon, produced by lymphocytes after BCG vaccination, modulates the activity of a number of interleukins, which in turn may attenuate course of COVID-19 by reducing the activity of IL-12 and IL-18-dependent reactions. There is an antigenic cross-reaction between the peptides from causative agents of mycobacterioses and SARS-CoV2 because of their proteins' homology. Unlike many adjuvants, BCG decreases the incidence of lymphoid malignancies and its effect on various autoimmune pathologies is different, not necessarily harmful. The peculiar character of BCG vaccination effect may be related to its very early impact on immature immune system and symbiotic character of host-BCG interactions. Geo-epidemiological data on the relationship between the historical practice of using BCG vaccination in different countries and the current incidence of new coronavirus infection and mortality from it are presented. Historically, the medical and social reasons for the different national policies of health authorities regarding the use of the BCG vaccine are considered.

Keywords: adjuvant, autoimmunity, BCG vaccination, acute respiratory distress syndrome, antigen cross-specificity, trained immunity, coronavirus, SARS-CoV-2, coronavirus disease, COVID-19, cytokines.

Funding: The work was carried out within the framework of the implementation of Decree of the Government of the Russian Federation 220 and supported by the grant from the Government of the Russian Federation for state support of scientific research conducted under the guidance of leading scientists, contract 14.W03.31.0009.

Введение: уроки медицинской географии.

Молниеносно распространившееся острое респираторное заболевание, вызванное коронавирусом 2 (SARS-CoV-2) на конец августа 2020 г. было подтверждено почти в 2,5 млн случаев по всему миру. Зарегистрировано более 850 тыс. летальных случаев.

Отмечено, что заболеваемость COVID-19 и смертность от этой причины связаны с наличием/отсутствием вакцинации бациллами Кальметта-Герена (БЦЖ) в национальном календаре прививок и охватом ею населения (смертность оказалась значительно ниже в тех странах, где ввиду эпидемиологической ситуации долго осуществлялись и/или продолжают массовые национальные программы иммунизации этой вакциной – например, в Восточной Европе и ряде стран, ранее входивших в СССР, в Китае, Японии, Корее, Финляндии, в Южной Азии, некоторых странах Африки) [37, 53, 60]. Напротив, смертность от COVID-19 была значительно выше в странах, где БЦЖ вакцинация не входит и не входила в национальный календарь прививок или прекращена задолго до 2000 г. (США, Италия, Нидерланды, Бельгия, Испания, Швеция и др.), либо показана только пациентам в группе высокого риска.

Так, в близких по социально-экономическим условиям, уровню жизни, плотности населения, развитию здравоохранения, этническим стереотипам поведения и климато-географической характеристике Швеции, Финляндии и Норвегии ситуация весьма различается. В Финляндии, которая до 2006 г. обязательно прививала всех новорожденных, практически все взрослое население страны привито БЦЖ, группы риска прививают до сих пор, а смертность от COVID-19 составляет 60 на млн, при заболеваемости 1451 на млн. В Норвегии, практиковавшей обязательную прививку БЦЖ до 1995 г., и остающейся одной из 16 стран мира, применяющей ревакцинацию контингентов риска, заболеваемость COVID-19 чуть выше и составляет 1946 на млн, при смертности 49 на млн. В Швеции, отка-

завшейся от обязательной вакцинации БЦЖ еще в 1975 г. и после 1986 г. никому не практиковавшей ревакцинацию, заболеваемость в 4,5 раза выше, чем у ближайших скандинавских соседей (8305 на млн), а смертность выше на порядок (576 на млн)! Могут возразить те, кто считает, что дело в тактической ошибке шведских медико-санитарных экспертов, по совету которых эта страна не ввела таких жестких карантинных мер, как соседи.

Но взглянем на другой конец Европы, где рядом находятся столь же близкие по социально-экономическим, культурно-этническим, природным и историческим условиям Португалия и Испания, придерживавшиеся сходной политики карантинных мер. В Португалии, которая всех прививала БЦЖ с 1965 до 2017 г. и продолжает прививать группы риска заболеваемость COVID-19 составляет 5600, а смертность – 178 случаев на млн, а в Испании, никогда не практиковавшей обязательной вакцинации БЦЖ и прекратившей рекомендованную в 1981 г. (в Каталонии – еще ранее, в 1974 г.), – заболеваемость COVID-19 на сегодня составила 9744 случаев на млн населения, а смертность – 620 на млн (причем, именно в Каталонии эпидситуация крайне сложна).

Среди полутора дюжин стран с наивысшей смертностью от COVID-19, мы находим практически все те, где массовая вакцинация БЦЖ никогда не практиковалась или давно отменена (Сан-Марино и Бельгия (1 и 3 места печального мартиролога), Андорра и Испания (4-5 места), Италия (7-е), Швеция (9-е), США (11-е), остров Син-Маартен (16), Нидерланды (19-е). Читатель не должен воспринимать иронически включение нами в этот список совсем небольших государств.

Авторы придерживаются точки зрения, что все жизни имеют значение. Тем более, что изучение медицинской географии COVID-19 в карликовых государственных образованиях дает интереснейший материал.

Небольшой карибский микроархипелаг Святого Мартина исторически разделили между

собой две колониальные державы – Франция и Нидерланды. При почти полной идентичности антропогенных и природных факторов на этом острове, законы и медико-санитарные нормы там действовали разные, такие же как в метрополиях. В Сен-Мартéне, как и во Франции, на родине вакцины БЦЖ, по закону эта прививка была обязательна для всех в течение 57 лет, а для работников здравоохранения – целых 63 года, причем до 1990 г. проводили и ревакцинации, а стала она рекомендательной только в 2010 г. Но на расстоянии нескольких миль – в Син-Мартéне все было как в Голландии: никогда не существовало ни обязательного вакцинирования БЦЖ, ни даже рекомендации применять эту вакцину. И вот, в настоящее время на нидерландской части территории показатель заболеваемости COVID-19 равен 10337, а смертности – 396 на млн, а на французской, соответственно, 5494 и 129 на млн – и это при открытой в течение многих лет границе и взаимной миграции населения с разным прививочным анамнезом [94].

Германия – совсем не географический карлик, а флагман Евросоюза. В этой стране, где население в этно-культурном отношении распределено равномерно и повсеместно имеет в настоящее время равный доступ к медицинской помощи одинакового качества, медико-социальная политика в отношении профилактики туберкулеза кардинально отличалась между ее восточной и западной частями, вплоть до ее объединения в 1990 г. В ГДР массовая иммунизация БЦЖ началась с 1951 г. и была обязательной с 1953 до 1991 г., а рекомендованной оставалась в восточно-германских землях до 1998 г. В ФРГ лишь относительно короткий период времени практиковалась рекомендованная вакцинация БЦЖ (1955-1998), причем в 1975-77 гг. недобровольная вакцинация была законодательно исключена, а добровольная сведена к минимуму под влиянием выступлений в масс-медиа сторонников антипрививочного движения на фоне кардинально снизившейся пораженности

населения туберкулезом. В результате, охват вакцинацией БЦЖ соответствующих поколений немцев на востоке был более 99%, а на западе – в наиболее активные годы не превышал 20% и падал до 7%. Опубликованный J. Hauer et al. в разгар эпидемии в конце апреля 2020 г. региональный анализ заболеваемости и смертности от COVID-19 в разных федеральных землях Германии [40] показал с высокой степенью статистической значимости, что в восточно-германских землях заболеваемость новой коронавирусной инфекцией в 2,5 раза ниже, чем в западно-германских ($p < 0,0183$), и это при одном из самых широких в мировой практике охватах населения тестированием на COVID-19. Что же касается смертности от этой причины, то она на востоке страны ниже, чем на западе более чем в 2 раза ($p < 0,0337$). При этом демографически население территорий, составлявших ранее ГДР, старше, чем население западно-германских земель, а доля лиц старше 64 лет, считающихся группой риска по осложнениям COVID-19, в населении восточных земель Германии выше, чем западных.

Похожее исследование, сравнивающее бремя новой коронавирусной инфекции в разных частях мононациональной страны с регионально различным охватом детей вакцинацией БЦЖ только что опубликовано в Японии, и дало аналогичные немецким результаты [44].

Конечно, не все так просто и однозначно. Природа человека биосоциальна, а смертность и заболеваемость зависят и от многих факторов, не связанных с прививочным анамнезом: в обязательно прививавшей БЦЖ до 2015 г. Ирландии заболеваемость COVID-19 (5778 на млн) даже выше, чем в отказавшейся от обязательной вакцинации в 2005 г. Великобритании (4881 на млн). Но и в этом случае частота смертельных случаев в Ирландии (359) почти в 2 раза меньше, чем у соседей (611).

Соседние географически Ливан и Израиль по политике в области применения БЦЖ про-

тивоположны. В первом эта вакцина никогда не применялась в обязательном порядке и не рекомендовалась к применению. Во втором вакцинирование БЦЖ было обязательным между 1955 и 1981 гг. и рекомендовано в группах риска поныне, к тому же существенная часть населения Израиля родилась и провела детство в странах, где была обязательная вакцинация БЦЖ. Тем не менее, зарегистрированные заболеваемость COVID-19 (2289 против 12177 на млн) и смертность от этого заболевания (соответственно, 22 и 97 на млн) – выше в стране, более приверженной применению БЦЖ, что говорит о важной роли иных факторов.

P. David и Y. Shoenfeld, анализируя ситуацию, указывают, что когортные исследования молодых людей в Израиле не подтвердили, что вакцинирование БЦЖ снижает риск заражения SARS-CoV-2, однако вакцинация БЦЖ, по их мнению, может снижать тяжесть течения новой коронавирусной болезни [27].

Наверху антирейтинга стран с самой высокой смертностью и заболеваемостью COVID-19 оказались и латиноамериканские государства, несмотря на то, что там действуют общенациональные программы иммунизации БЦЖ. Канада и США, хотя обе страны никогда не имели обязательной общенациональной БЦЖ-вакцинации и находятся вверху антирейтинга смертности, обусловленной данным недугом, существенно отличаются и по смертности от новой коронавирусной инфекции (241 на млн в Канаде – 27 место в мире, и более, чем в 2 раза больше – 561 на млн в США – 11 место в мире), и по заболеваемости (3362 и 18386 на млн, соответственно). Впрочем, в Канаде очень разная региональная политика применения БЦЖ в разных провинциях и общинах, с обязательностью в северных районах страны и декретированным применением БЦЖ во франкофонном Квебеке до середины 1970-х годов, а медицина США исторически отличалась наибольшим скептицизмом по отношению к БЦЖ, разная в этих странах также система организации

и степень равнодоступности квалифицированной медицинской помощи.

Декретированное применение БЦЖ и ревакцинация практиковались во всех государствах, входивших в СССР, в течение многих лет. Но сегодня они, например, Россия и Армения, сильно отличаются по рассматриваемым показателям (в Армении заболеваемость 14 659 на млн при смертности 293, в России – 6718 и 116 на млн, соответственно).

Эпидемиологические исследования в полиэтнических сообществах и больших городах с многорасовым населением, в целом, указывают на некоторую роль генетических, в частности – этноспецифических факторов в определении резистентности к новой коронавирусной инфекции и степени риска ее тяжелого осложненного течения. В большинстве речь идет о том, что при проживании на одной территории и одинаковых уровнях развития местной медицинской помощи и прививочном календаре – для азиатских этносов риск чуть меньше, чем для европеоидов, а для негроидов и представителей этнических меньшинств он повышен. Обзор на эту тему был опубликован только что [72]. Возможно играют роль и разнонаправленная козволюция коронавирусов и человека на территориях с разной фауной и более или менее длительными традициями сельскохозяйственной деятельности, мутации вируса, культурные традиции и гормонально-метаболические особенности представителей разных этносов [90].

Таким образом, сложное взаимодействие ряда факторов затушевывает, казалось бы, явные различия, и нерешенным актуальным остается вопрос о том, существует ли причинно-следственная связь между вакцинацией БЦЖ и уменьшением уровня смертности от COVID-19 [29]. Некоторые публикации на данную тему чрезмерно упрощают ситуацию, настаивая на безусловно позитивном эффекте вакцинации БЦЖ и не принимая во внимание очевидных различий в практике применения и используемых штаммах БЦЖ там, где эта вакцина внедрена в практику, и в сроках, про-

шедших с момента отказа от нее, там, где она более не находится в арсенале здравоохранения, а также не комментируя явные различия эпидемиологической ситуации по COVID-19 в странах со сходной тактикой в отношении использования этой вакцины. Примером служит недавняя индийская публикация на эту тему, где подбор фактов широк, но статистическая доказательность недостаточна [81].

В обзоре, вышедшем в начале мая 2020 года, представлен анализ 13 статей по вопросу возможной корреляции вакцинации БЦЖ и тяжести течения пневмонии, вызванной COVID-19. Результат не предоставляет убедительных данных в пользу существенной корреляции, поскольку представленный анализ сводится к определению уровня смертности и сравнению календаря национальных прививок [34].

Однако работа A. Miller et al. [60], где страны были проранжированы по давности введения обязательной вакцинации БЦЖ, выявила убедительную обратную линейную зависимость: чем более ранние поколения жителей той или иной страны подвергались иммунизации БЦЖ, тем ниже зарегистрированные заболеваемость и смертность от COVID-19 в этом государстве. Это и понятно, если учесть, что именно для лиц старших возрастных групп данная инфекция представляет, по многим наблюдениям [80, 91], наивысшую опасность.

Турецкие авторы, сопоставив заболеваемость новой коронавирусной болезнью, смертность в популяции от нее и летальность среди заболевших ею по странам, практикующим или до недавнего времени практиковавшим массовую вакцинацию БЦЖ и по государствам, не делавшим этого – в мире, в Европе, а также раздельно по Северному и Южному полушариям, пришли к выводу о статистически значимом протективном влиянии этой вакцинации. Интересно, что в странах Южного полушария, где естественный контакт с микобактериями более обычен, чем в странах Северного полушария Земли, влияние БЦЖ на заболеваемость COVID-19 не было статисти-

чески значимым, но и здесь проявлялось значимое снижение летальности у заболевших COVID-19 [71].

Наиболее, с нашей точки зрения, комплексное и взвешенное геоэпидемиологическое исследование с применением математических подходов, позволяющих учесть или нивелировать те различия между странами, которые не относятся к доминирующей в них практике применения БЦЖ, опубликовала совсем недавно международная группа исследователей M. Berg et al. [15].

Их вывод однозначен: применение БЦЖ приводит к уплощению кривых нарастания заболеваемости новой коронавирусной инфекцией и смертности от COVID-19 в тех странах, где это делалось, а декретированное обязательное применение – к еще большему уплощению этих кривых на самом раннем этапе нарастания данных показателей. Страны, где прививка БЦЖ долго входила или входит в календарь обязательных национальных прививок, показали более низкий уровень заболеваемости и меньшее количество смертей от COVID-19, подтверждая гипотезу о том, что вакцина может служить триггером неспецифически усиленного иммунитета и способна повлиять на вероятность развития и тяжесть течения нового коронавирусного заболевания [15, 52].

Вакцина БЦЖ как адъювант и понятие «тренированного иммунитета». БЦЖ – живая аттенуированная вакцина, а это означает, что ее штамм персистирует в клетках вакцинированного индивида и способен, в отличие от многих убитых и синтетических вакцин, мобилизовать оба известных пути процессинга и презентации антигенов – и свойственный эндоцеллюлярным антигенам, зависящий от белков главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) 1-го класса, и типичный для антигенов, поступающих в антиген-представляющие клетки экзоцеллюлярно, и зависящий от белков ГКГС 2-го класса [4]. В результате и клеточный, и гуморальный специфический иммунитет активируются.

С момента введения в практику в 1921 году [17], БЦЖ является самой распространенной вакциной от *Mycobacterium tuberculosis*. Это единственная вакцина в мире с доказанной эффективностью против туберкулеза, во всяком случае – диссеминированного, а также туберкулезного менингита. Наряду с противотуберкулезным действием, БЦЖ оказывает ряд других неспецифических эффектов широкого спектра: от повышения устойчивости к иным микобактериям (например, лепры и язвы Бурули) и патогенам не микобактериальной природы, до уменьшения количества аллергических реакций и стимуляции противоопухолевого иммунитета (например, при раке мочевого пузыря) [52].

Биологические субстраты подобных эффектов опосредованы, отчасти, различными механизмами адаптивного иммунного ответа, а также влиянием на иницирование врожденного иммунитета через эпигенетические механизмы, то есть индукцией так называемого «тренированного иммунитета» [65, 69, 91]. Тренированный иммунитет – новый термин, приобретающий популярность, но, возможно, – избыточный для медицинского тезауруса. По сути, он отражает не что иное, как разновидность адьювантного эффекта: свойства того или иного вещества или фактора усиливать иммунные ответы на широкий круг антигенов, вне его собственной антигенной специфичности (от латинского *adjuvare* – помогать, содействовать). Основным направлением осуществления адьювантного эффекта служит модификация взаимодействий между иммунокомпетентными клетками, безотносительно к их клональной принадлежности [39].

Это обуславливает определенный паттерн неспецифического ответа иммунной системы, запущенный патогенами в ответ на вакцинацию БЦЖ.

Нет ничего нового под Луной, поэтому понятна отсылка комментирующих этот термин авторов к старым работам 1960-1970-х годов, где то же самое явление, еще не изученное с точки зрения его молекулярно-клеточных

механизмов, именовали эффектом «сердитых макрофагов» [77]. Тренированный иммунитет как разновидность адьювантного эффекта имеет свои особенности. Прежде всего, этот термин адресуется не любым адьювантным, а очень ранним и продолжительным воздействиям на формирующуюся иммунную систему, что и обеспечивает неонатальное введение живой вакцины БЦЖ, создающее, по сути, симбиоз организма хозяина и вакцинного штамма микобактерий. Благодаря этому происходят эпигенетические изменения в регуляции экспрессии генома миелоидных клеток-предшественниц (а возможно, и других клеток иммунной системы – в частности, лимфоидных элементов врожденных пулов и диффузных неинкапсулированных лимфоидных скоплений в слизистых оболочках), меняющие ход их дифференцировки. Триметилирование гистона 3 в ядрах этих клеток по 4-му лизиновому остатку в области хроматина, где локализованы гены, регулирующие NOD2-зависимые реакции врожденного иммунитета, ведет к большей доступности соответствующих генов для биорегуляторов, и перепрограммированию клеток на более эффективную продукцию ИЛ-6, ИЛ-1β и ФНОα, а также повышенную экспрессию рецепторов, распознающих облигатные патогенные молекулярные паттерны, что меняет в дальнейшем дебютную фазу противоинфекционной защиты и способствует более активному интерфероновому ответу со стороны лимфоцитов [9, 56, 36, 46, 65, 69, 77]. Вместе с тем, под влиянием вакцинации БЦЖ продукция цитокинов Т-регуляторов, в частности ИЛ-10, тоже возрастает [36, 87], что, по нашему мнению, особенно важно для сдерживания возможного стимулирующего влияния БЦЖ как адьюванта на аутоиммунитет (см. ниже).

«Тренированный иммунитет» может обеспечить антиген-независимую защиту от широкого спектра патогенов. Так, например, было доказано, что вакцина БЦЖ уменьшает смертность детей от инфекций, не связанных с микобактериями туберкулеза [24]. Сводку

подобных данных, накопленных за годы применения вакцины БЦЖ в отношении разных «неадресных» патогенов, дает Р. К. Gupta [35]. Применение вакцины БЦЖ связано с общим снижением детской смертности, безотносительно к снижению частоты детского туберкулеза [91]. В недавнем двойном слепом плацебо-контролируемом эксперименте на добровольцах вакцинация БЦЖ снижала вирусную нагрузку и повышала резистентность при заражении желтой лихорадкой, изменяя соответствующим образом цитокиновый профиль вакцинированных лиц [9]. Она оказалась и действенным средством повышения противомаларийной резистентности как у детей стран Тропической Африки, так и в экспериментах на мышах [16].

Вакцина БЦЖ — классический адъювант. Недаром, именно убитые микобактерии туберкулеза в минеральном масле использовали создатели вошедшего в практику экспериментальной иммунологии полного адъюванта Фройнда, Юлеш Фройнд и Кэтрин МакДермотт — для получения сильного и выраженного неспецифического усиливающего иммунные ответы эффекта в своей прорывной работе 1942 г., представляющей веху в учении об адъювантах [32].

Вакцина БЦЖ запускает также адаптивный иммунный ответ и способствует развитию иммунологической памяти, которая состоит из антиген-специфических долгоживущих клонов Т- и В-лимфоцитов [8].

В связи с этим важно отметить, что между антигенами ее микобактерий и нового штамма коронавируса найден не просто антигенный перекрест, а настолько выраженная гомология белка капсида вируса SARS-CoV-2 и микобактериального антигена, общего для штамма *M. bovis* БЦЖ и ряда других микобактерий, что антитела к этому вирусному белку в 100% исследованных проб локализовали в тканях микобактериальные антигены, а специфичность распознавания микобактерий туберкулеза с помощью этих антител к возбудителю COVID-19 оказалась даже выше, чем

у стандартного микробиологического теста окрашивания карболовым фуксином по Цилю-Нильсену, которым с XIX века выявляют микобактерии [66]!

Следовательно, не только тренированный врожденный иммунитет или адъювантный эффект БЦЖ, но и прямая реакция системы адаптивного иммунитета на иммунизацию вакциной, содержащей гомолог патогенетически значимого антигена SARS-CoV-2 вносит вклад в протективный эффект БЦЖ при новой коронавирусной инфекции.

Если в прошлом понятие иммунологической памяти связывали лишь с клетками, обладающими соматическим гипермутированием и высоким клональным разнообразием антиген-распознающих молекул, то есть лимфоцитами [11], то ныне ставится вопрос о существовании «смутной», то есть не столь прицельно дифференцированной иммунологической памяти и у клеток, обладающих лишь ограниченным клональным разнообразием и относящихся к системе врожденного иммунитета. Именно такая «память» при повторной инфекции патогенами со сходными патоген-ассоциированными молекулярными паттернами (PAMP) может усиливать ответ подобных клеток-носителей PAMP-рецепторов. К этому механизму, скорее всего, и обращается в некоторых своих эффектах, связанных с иммунитетом к немикобактериальным возбудителям, вакцина БЦЖ [74].

Помимо эпигенетической модификации репрессорных белков хроматина, важным аспектом «тренированного иммунитета» может оказаться индукция живым персистирующим в макрофагах штаммом БЦЖ стойких метаболических изменений в клетках системы врожденного иммунитета. Давно известно, что для эффективной противомикробной защиты эти клетки нуждаются в метаболической активации, прежде всего — энергетического обмена, основанного на реакциях гликолиза и липидного метаболизма. Именно поэтому инсулинозависимый сахарный диабет 1-го типа, вызывающий энергетическую

и субстратную депривацию клеток, располагающих исключительно или преимущественно инсулинозависимыми транспортерами глюкозы, в частности – мезенхимальных элементов иммунной системы – всегда характеризуется «синдромом ленивых фагоцитов» и иммунодефицитом (и служит фактором риска при COVID-19). Отчасти с этим же связан иммуностимулирующий эффект традиционных богатых липидами диет народов Крайнего Севера, в известной степени поддерживавший у аборигенов при традиционном образе жизни повышенную резистентность к респираторным инфекциям, что недооценивалось при попытках «осовременить» быт и питание этих народов в начальный период активного освоения советского и канадского севера [4]. В применении к рассматриваемой теме, важно отметить, что вакцина БЦЖ способствует именно таким метаболическим сдвигам в макрофагальных клетках (активации гликолиза, биосинтеза холестерина и трансформации глутамата в фумарат), которые участвуют и в метаболической активации этих клеток при противомикробной защите, и в M2-поляризации макрофагов [35]. Тренированный адъювантными воздействиями иммунитет инициирует защиту от ряда вирусов [9]. Большое значение в этом имеет палеоиммунная ветвь иммунитета, то есть врожденный иммунный ответ, в частности, защитные реакции, обеспечиваемые моноцитами, макрофагами, естественными киллерами. Этот тип иммунного ответа является неспецифическим, может проявляться в ответ на тот или иной инфекционный агент и относительно независим от ответа клонально-специфических по отношению к патогену Т- и В-лимфоцитов, хотя влияет и на их функции [69].

Подобная «натренированность» иммунитета позволяет клеткам отвечать быстрее и эффективнее, особенно – в ранней фазе, на ряд инфекционных агентов, включая бактерии, грибы, вирусы, простейшие [25, 69]. Вакцина БЦЖ – не единственная форма воздействия, позволяющая «рассердить» или «натрени-

ровать» клетки палеоиммунитета. Аналогичные эффекты есть у поливакцины против кори-свинки-краснухи, вакцины от японского клещевого энцефалита, а также галектинов и, предположительно – противоплиомиелитной живой вакцины [77, 90].

В экспериментах на мышках тренированный иммунитет доказал свою эффективность против *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Citrobacter rodentum*, *Pseudomonas aeruginosa*. У человека тренированные моноциты показали увеличение продукции интерлейкина-1бета, фактора некроза опухоли альфа, гамма-интерферона после стимулирования микобактериями туберкулеза, *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans*. В экспериментальной модели желтой лихорадки индукция тренированного иммунитета значительно снизила уровни виремии. Основную роль в опосредовании этого эффекта играл прирост продукции ИЛ-1бета [9, 24].

Существуют исследования, доказывающие, что вакцина БЦЖ эффективна для предотвращения инфекций верхних дыхательных путей у людей пожилого возраста, в частности, на индонезийских когортах испытуемых [86]. Эта вакцина, способствуя Th1-зависимым ответам лимфоцитов, в противовес Th2-зависимым, также ассоциируется с уменьшением числа приступов аллергической бронхиальной астмы и других симптомов атопии у взрослых, чья иммунореактивность характеризуется наклонностью к продукции реактинов [48].

Ряд специалистов доказали, что вакцинация БЦЖ индуцирует перекрестно-реактивный иммунитет против нетуберкулезных заболеваний бронхолегочного аппарата и может использоваться для их профилактики и / или лечения в качестве средства профилактики или иммунотерапии [5]. Рекомбинантный вариант на основе БЦЖ rBCG-S1 может быть использован в качестве кандидата живой векторной вакцины против NIBV-вируса инфекционного бронхита [13].

Интраназальное назначение вакцины БЦЖ оказывало протективный эффект при инфек-

ции вирусами гриппа. При этом эффект «тренированности» иммунокомпетентных клеток может длиться до 3 месяцев после вакцинации. Однако он практически полностью ослабевает через год после вакцинации [24]. С этим можно увязать меньшую восприимчивость к новой коронавирусной инфекции и меньшее число ее тяжелых случаев у детей, особенно – раннего возраста. Эта особенность всесторонне рассмотрена в недавнем обзоре иранских педиатров [64]. Считается, что, помимо особенностей онтогенетического становления иммунной системы, как иммунизация БЦЖ и некоторыми другими вакцинами, так и ранний контакт с микобактериями животных в соответствующей среде обитания могут обеспечивать повышение резистентности к COVID-19, но именно детям с их формирующейся иммунной системой и только на определенный период [55, 64, 74].

Важно в свете этого, что исследование [15] показало, что уплощение кривых распространения новой коронавирусной инфекции и роста смертности от нее сильнее всего сказывается в странах, практикующих именно ревакцинации БЦЖ.

Так, и в Иране, и в Белоруссии, Казахстане, Узбекистане, Туркмении, Таджикистане – вакцинация БЦЖ после рождения входит в обязательный национальный календарь прививок. Но Иран еще в 1990 г. отменил ревакцинацию БЦЖ в 4-6 лет, Таджикистан перестал ревакцинировать БЦЖ в 1992 г., а Белоруссия и Узбекистан (в 7 и 14 лет), как и Казахстан (в 6 и 12 лет), и Туркмения (в 6-7 и 15 лет) до 2011 г. практиковали по 2 ревакцинации БЦЖ, в дополнение к проводимой после рождения. Стран, рекомендующих 3 вакцинации БЦЖ, в мире на 2011 г. оставалось всего 4 (вышеназванные). При этом в Узбекистане, в XX веке стоявшем в авангарде мировой борьбы с туберкулезом, до 1997 г. после неонатальной прививки ревакцинаций БЦЖ проводили целых 5 (в 12, 15, 20, 25 и 30 лет) [93]. Таким образом, в странах, ранее входивших в СССР, особенно – в названных, существует мощная

прослойка лиц, многократно ревакцинированных БЦЖ, среди взрослого населения. Из таблицы 1, сравнивающей эпидемиологические показатели пандемии COVID-19 в вышеназванных государствах и стране сравнения, никогда не применявшей БЦЖ, можно видеть, как это отразилось на эпидситуации. Впрочем, и здесь действуют, вероятно, и иные разнонаправленные факторы, чтобы это продемонстрировать, мы включили исторически близкий к другим республикам Средней Азии, а этнокультурно и в области тактики применения БЦЖ – близкий к Ирану Таджикистан, где эпидемиологические показатели пандемии COVID-19, тем не менее, намного лучше иранских.

Вспоминается положение одного из основоположников медицинской географии – академика А.П. Авцына [3], настаивавшего, что в области изучения реактивности человека односторонний социологизаторский подход бесплоден. Именно такой подход, на наш взгляд, часто имеет место при сравнении геоэпидемиологии новой коронавирусной инфекции в разных регионах в публикациях масс-медиа и даже в оценках тех экспертов, которые трактуют ту или иную картину в определенной стране в зависимости от имиджа этой страны в их глазах. Характерным примером служит письмо итальянских специалистов, которые посчитали ранние сообщения о протективной роли вакцинации БЦЖ, по их собственному выражению, спекулятивным «шумом из ничего», на том лишь основании, что активно применявшие вакцинацию европейские страны – это «за исключением Португалии, Восточная Европа», а там и население моложе, и путешествуют меньше, и меньше как плотность населения, так и степень урбанизации [18].

Между тем, тактика здравоохранения, будучи социальным процессом, имеет долгосрочные объективные биологические последствия, о которых не надо забывать, даже если эксперт по разным причинам не склонен доверять национальной статистике того или

Таблица 1

Тактика применения вакцинации БЦЖ и эпидемиологические показатели пандемии COVID-19 в некоторых странах, по данным [93-96].

Страна	Тактика применения БЦЖ в прошлом	Тактика применения БЦЖ на 2011 г. (и позже — при доступности сведений)	Заболеваемость COVID-19, случаев на млн населения	Смертность от COVID-19, случаев на млн населения
США	Никогда не применялась	Не применяется	18386	561
Иран	Вакцинация на 1 году жизни, 1 ревакцинация (до 1999 г.).	Вакцинация на 1 году жизни, <i>без реакций</i>	4395	252
Белоруссия	Вакцинация в неонатальный период, 2 ревакцинации	Вакцинация в неонатальный период, 2 <i>ревакцинации</i>	7551	71
Казахстан	Вакцинация в неонатальный период, 2 ревакцинации	Вакцинация в неонатальный период, 2 <i>ревакцинации</i>	5603	81
Узбекистан	Вакцинация в неонатальный период, 5 ревакцинаций (до 1997 г.)	Вакцинация в неонатальный период, 2 <i>ревакцинации</i>	1214	9
Таджикистан	Вакцинация в неонатальный период, 1 ревакцинация (до 1992 г.)	Вакцинация в неонатальный период	886	7
Туркменистан	Вакцинация в неонатальный период, 2 ревакцинации	Вакцинация в неонатальный период или на 1 году жизни, 2 <i>ревакцинации</i> (с 2017 г. — одна)	0	0

иного государства или критически оценивает его медико-санитарную политику.

Поскольку эффект тренированного иммунитета быстро развивается и длится ограниченное количество времени, он представляет собой хороший инструмент для запуска неспецифической защиты от патогенов, в моменты, когда специфическая вакцина недоступна или не разработана, например, во времена начала пандемии [8]. Но ряд исследований показал, что неонатальная вакцинация БЦЖ уменьшает у подростков вероятность

трансформации аллергического ринита в atopическую бронхиальную астму, что говорит об относительной долгосрочности неспецифического влияния БЦЖ на иммунореактивность. Кроме того, вакцинация БЦЖ при рождении коррелирует с уменьшением патологической пораженности взрослых бронхиальной астмой [24].

Учитывая, что вакцина БЦЖ индуцирует неспецифический тренированный иммунитет, можно определить ее роль как немаловажную в более благоприятном развитии эпи-

демического процесса при пандемии новой коронавирусной инфекции в ряде стран [15, 24-26, 60].

БЦЖ, аутоиммунитет и COVID-19: неоднозначное взаимодействие. Следует помнить, что адъюванты усиливают иммунные реакции в широком диапазоне, не исключая и аутоиммунитет. Поэтому под адъювантными воздействиями усиливаются и аутоиммунные процессы, причем у генетически предрасположенных лиц они при этом могут выходить за рамки естественного физиологического аутоиммунитета и обусловить риск аутоиммунных заболеваний [27]. В 2011 г. введено понятие «аутоиммунный синдром, вызванный адъювантами», и с тех пор международный регистр случаев этого синдрома расширился и включает на 2019 г. более 500 случаев [87].

БЦЖ как адъювант не является исключением. Еще в 1988 г. И. Шенфельд и Д. А. Айзенберг, рассмотрев вопрос о взаимоотношениях микобактерий и аутоиммунитета, пришли к выводу, что и возбудитель туберкулеза человека, и вакцинный штамм БЦЖ способны перекрестно индуцировать аутоиммунные взаимодействия, повышать уровень аутоантител к ряду неорганоспецифических антигенов, включая ядерные антигены и ревматоидные факторы, коллаген, белки цитоскелета, а также к тироглобулину, сперматозоидам и эритроцитам, что особенно значимо для генетически наклонных к усиленным иммунным ответам лиц. Отмечена провокация артрита с аутоиммунным компонентом как при туберкулезе, так и у некоторых применявших БЦЖ для лечения рака мочевого пузыря пациентов, моноклональные антитела к двуспиральной ДНК человека перекрестно взаимодействуют с гликолипидами и фосфолипидами микобактерий [82]. Было описано несколько случаев явных аутоиммунных заболеваний, в частности – артритов и синдрома Рейтера, спровоцированных лечением рака мочевого пузыря с помощью БЦЖ-терапии [80]. Казалось бы, в свете накопленных за 2020 г. сведений о явном и патогенетически значимом участии

аутоиммунных процессов в развитии тяжелых форм COVID-19, подытоженных в недавнем обзоре, содержащем, помимо обширной сводки клинических случаев, и оригинальные данные авторов об антигенном перекресте вируса SARS-CoV-2 и некоторых аутоантигенов человека, и полученные ими при аутопсии доказательства лимфоцитарной инфильтрации ряда органов, в том числе – жизненно важных – у жертв тяжелого COVID-19 [29], цитированные выше ранние публикации о провокации аутоиммунитета вакциной БЦЖ и микобактериями должны свидетельствовать о несостоятельности предложений о протективном применении этой вакцины при новой коронавирусной болезни. Однако с тех пор появились сведения, позволяющие заключить, что взаимоотношения БЦЖ и аутоиммунитета далеко не так однозначны, как у ряда других адъювантов, всегда провоцирующих практически любые аутоиммунные процессы. БЦЖ в контексте влияния на аутоиммунные заболевания – это «палка о двух концах». У нее, как и у содержащего микобактерии туберкулеза полного адъюванта Фройнда, выявлены в эксперименте и клинике как провоцирующие, так и защитные, и даже лечебные эффекты при разных аутоиммунопатиях! Это детально рассмотрено в недавнем обзоре [91]. В частности, изучаются лечебные и протективные эффекты БЦЖ при экспериментальном и клиническом аутоиммунном сахарном диабете 1-го типа и рассеянном склерозе. Причем, если у людей результаты противоречивы, то в эксперименте на грызунах защитное и лечебное действие БЦЖ при вышеуказанных аутоиммунопатиях доказано [48]. Характерно, что и здесь прослежен значимо больший анти-риск эффект ревакцинаций БЦЖ, по сравнению с однократной вакцинацией – по отношению к развитию инсулинозависимого сахарного диабета – в только что завершенном эпидемиологическом исследовании на когортах израильских девушек-призывников [45]. Вместе с тем, не опровергнута и роль БЦЖ как провокатора некоторых других ауто-

иммунопатий: так, несомненна возможность индукции БЦЖ-зависимых артритов и остеоита, а также патогенетическое родство эритемы при БЦЖ-вакцинации и проявлений аутоиммунной болезни Kawasaki [91].

Еще более убедительные данные, начиная с середины 1990-х годов, накоплены о защитном и лечебном действии содержащего микобактерии полного адьюванта Фройнда при аутоиммунном экспериментальном инсулинозависимом сахарном диабете: он предохраняет NOD-мышей и крыс линии BB от развития спонтанного аутоиммунного инсулита с участием ряда цитокинов и естественных киллеров, вероятно, уничтожающих аутореактивные клоны, а также способствует регенерации островков Лангерганса, тормозя апоптоз их бета-клеток [30, 41, 51]. В последнее время показано, что полный адьювант Фройнда может перенаправлять пути миграции аутореактивных Т-лимфоцитов из ЦНС в лимфоузлы при экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите, препятствуя развитию и этого аутоиммунного недуга, модели рассеянного склероза [68]. При этом не следует забывать, что описаны случаи тяжелых мультисистемных аутоиммунных поражений у лиц, случайно инъецировавших себе полный адьювант Фройнда [88].

Выше упоминалось о вероятном наличии в патогенезе COVID-19 аутоиммунных звеньев. Видимо, и в отношении новой коронавирусной инфекции действие БЦЖ на аутоиммунные звенья патогенеза может оказаться не патогенным, а саногенным.

Существует обширная литература, доказывающая, что многие аутоиммунные заболевания повышают риск развития онкологических болезней, прежде всего – исходящих из самих лимфоидных клонов, то есть лимфом и лимфолейкозов. С точки зрения общей патологии, здесь воспроизводится типовой для многошагового канцерогенеза путь от гиперплазии клонов, через их дисплазию при дополнительном соматическом мутировании – к неоплазии, в том случае, если такое мути-

рование затрагивает экспрессию онкогенов и антионкогенов. Увы, но чтобы осуществлять противоопухолевый иммунитет лимфоциты сами должны гипермутировать (в том числе, на стадии конечной антиген-зависимой дифференцировки), подвергаясь риску неоплазии, а это классический «голливудский» случай, когда эффективный шериф, гоняющий плохих парней, сам вынужден быть немного плохим парнем. Многие химические адьюванты, в том числе – силикон, минеральные масла, тяжелые металлы увеличивают риск аутоиммунных заболеваний, в том числе и тех, которые приводят к лимфомам, и описаны многочисленные клинические случаи лимфом после воздействия адьювантов (в том числе – вакцинных), на фоне спровоцированных последними аутоиммунопатий. Существует даже редкая разновидность лимфомы (крупноклеточная В-лимфома), описываемая, как правило, у лиц, имеющих силиконовые протезы. Небезгрешны в этом отношении и некоторые живые патогены, оказывающие адьювантоподобный эффект и запускающие поликлональную иммуностимуляцию, например – вирус Эпштейна-Барр, связанный с риском лимфомы Ходжкина. Сводку этих фактов и развернутый анализ связи между аутоиммунными и опухолевыми процессами мы дали в недавних статьях [3, 89].

Но вакцина БЦЖ и в этом отношении проявляет отличия от других адьювантов. В ряде исследований на большом материале в европейских, американских и североафриканских популяциях показано, что неонатальная вакцинация БЦЖ снижает риск развития лимфобластного лейкоза у детей. Этот феномен изучается уже почти полвека. Лимфобластный лейкоз и лимфомы чаще встречаются у не вакцинированных БЦЖ детей, чем у вакцинированных. В контексте рассмотренной выше геоэпидемиологии COVID-19 в восточной и западной частях Германии, упомянем публикации, где показано, что частота лимфолейкоза у детей в ГДР была ниже, нежели в ФРГ, а за 30 лет после объединения немец-

ких государств и унификации политики применения БЦЖ восточные федеральные земли, к сожалению, повысили частоту педиатрического лимфопейкоза до уровня, свойственного западным землям [40, 63, 76, 83].

Итак, вакцина БЦЖ – адъювант, но по взаимоотношениям с аутоиммунитетом – не вполне обычный. По неясным причинам, возможно, в силу комплексности своего воздействия и «симбиотического» характера взаимоотношений живых бактерий и организма, обращаясь к механизмам контроля иммунного ответа, в том числе – Т-регуляторным лимфоцитам и цитокиновой сети (см. ниже), она не просто усиливает все виды иммунитета, а модулирует его. При этом риск некоторых аутоиммунитетов от вакцинации БЦЖ не повышается, а снижается, то же можно сказать в отношении лимфоидных неопластических процессов. Для других адъювантов это не характерно.

Возможные саногенные механизмы действия БЦЖ. На основе опыта вакциноотерапии БЦЖ в онкологии, известной с 1976 г., предполагается, что вакцинация БЦЖ может влиять на патогенез и тяжесть течения COVID-19 через те же звенья, которые участвуют в ее противоопухолевом действии [67].

При раке мочевого пузыря вакцина БЦЖ уже более 40 лет используется местно для лечения злокачественной опухоли и стала препаратом выбора. В моче у пациентов, получающих лечение, были обнаружены моноциты/макрофаги и Т-лимфоциты, которые являлись показателями текущего иммунного ответа в стенке мочевого пузыря. После внутривезикулярного введения вакцины БЦЖ была обнаружена местная иммунологическая реакция в виде повышения количества гранулоцитов, моноцитов, макрофагов и Т-лимфоцитов [28].

Как исполняя программу, диктуемую вирусом, так и находясь под влиянием онкогенов и онкобелков, зараженные вирусной инфекцией, либо неопластически трансформируемые клетки имеют метаболически и информационно много общего, что принципиально обосновывает идею «перенацеливания» не-

которых лекарств из арсенала онкологии на противостояние новой коронавирусной инфекции, причем терапевтическое применение БЦЖ расценивается как один из самых многообещающих примеров такого перенацеливания [22].

Предположительно, наиболее выраженные саногенные эффекты вакцины БЦЖ вне физиологической патологии связаны с активацией врожденной иммунной системы, в частности, ее клеточного звена [56]. Иницирование местного мукозального иммунного ответа вакциной БЦЖ особенно эффективно для защиты от инфекционных заболеваний, при которых входные ворота и патогенез связаны со слизистыми оболочками (сальмонеллез, ВИЧ-инфекция, туберкулез, ОРВИ). У морских свинок были изучены иммунные ответы после вакцинации БЦЖ через верхние дыхательные пути и при интрадермальных инъекциях. Результаты показали, что аэрогенные пути введения БЦЖ вызвали более эффективную активацию бронхоальвеолярных макрофагов и последовательно улучшали защитные механизмы против вирулентной нагрузки *Mycobacterium tuberculosis*. Респираторный, а в особенности оральный путь вакцинации (который, кстати, был исторически первым, избранным авторами вакцины), провоцировали не только системный, но и существенно более явный местный иммунный ответ, по сравнению с интрадермальным. Иммунизация мышей рекомбинантной вакциной БЦЖ инициировала продукцию иммуноглобулина А, который был определен, как в сыворотке крови, так и в секрете тонкого кишечника [33].

Для инфекции, вызванной COVID-19, входными воротами также служат верхние дыхательные пути. Следовательно, иницирование иммунного ответа на слизистых с помощью клеточного иммунитета, активированного вакциной БЦЖ, может стать одним из факторов резистентности и способствовать облегчению течения заболевания. На сегодня эти и подобные механизмы усиления иммун-

ного ответа вакциной БЦЖ изучаются как защитные при инфекции COVID-19 [50].

При раке развивается иммунодефицит и снижается продукция гамма-интерферона. Но, и у здоровых доноров, и на фоне онкологического заболевания — цитоскелет БЦЖ, по данным исследования [59], оказался в состоянии через Toll-подобные рецепторы 2-го и 4-го типов активировать дифференцировку моноцитов в макрофаги и незрелых дендритных клеток — в зрелые антиген-представляющие. При этом повышалась, хотя и не до уровня группы контроля, продукция гамма-интерферона, снижалась продукция иммуносупрессорного ИЛ-10, а соотношение ИЛ-12 и ИЛ-18 изменялось в сторону первого, что расценивается как проявление опосредованной стимуляции интерферонообразования в лимфоцитах, через цитокины клеток врожденного иммунитета. Таким образом, вакцина БЦЖ через стимулирование Toll-подобных рецепторов может опосредованно, через макрофаги и антигенпредставляющие клетки способствовать индукции гамма-интерферона лимфоцитами, что немаловажно с точки зрения патогенеза COVID-19, при котором вирусом блокируются защитные механизмы интерферонообразования в клетках-мишенях [53].

Патогенез острого респираторного дистресс-синдрома и интерстициальной пневмонии, вызванной COVID-19, характеризуется гиперактивацией макрофагов без должного интерферонового ответа лимфоцитов, что ведет к нарушению барьерности воспаления и развитию избыточного системного действия его медиаторов, в частности, цитокинов, факторов комплемента и других элементов сторожевой полисистемы крови, к гиперферритинемии, системному избытку ряда провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-17, ИЛ-18), нарушению под их влиянием реологических свойств крови и микроциркуляции, в частности — перфузии легких, а также формированию диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Эффективность дыхания в шоковом легком резко падает, формируются гипоксия и полиорганная недостаточность. Все это усугубляется способностью вируса напрямую повреждать эндотелий и источники сурфактанта — альвеоциты [58, 80, 91]. Учитывая патогенез тяжелого течения COVID-19, с его цитокиновым штормом и синдромом гиперактивации макрофагов, можно полагать, что вакцинация БЦЖ, за счет индукции гамма-интерферона, модулируя цитокиновые взаимодействия, способна снизить вероятность фатального развития событий.

Несколько исследований вакцины БЦЖ на мышах определили возможные нейроиммунные аспекты ее иммуномодулирующего влияния. После интраперитонеальной инъекции БЦЖ, спустя 13 дней, у мышей в правом и левом полушариях мозга были определены уровни норадреналина, дофамина и серотонина. Норадреналин определялся в обоих полушариях, но значительное увеличение его количества наблюдалось только в правом. Степень нарастания уровня норадреналина коррелировала со способностью лимфоцитов пролиферировать [26], что кажется патогенетически значимым ввиду наличия лимфопении, связанной с тяжелым течением COVID-19 [91]. В другом исследовании мышей вакцинировали БЦЖ, а затем заражали различными вирусами. В большинстве случаев мыши, вакцинированные БЦЖ, проявляли значительно более высокую устойчивость к этим инфекциям, чем контрольные мыши (общая выживаемость у контрольных составила 18%; а у мышей, вакцинированных БЦЖ, — 41%). Повышение резистентности после вакцинации БЦЖ было особенно заметно при инфекциях вирусами энцефаломиокардита, простого герпеса типа 1 и гриппа А2. Интеркуррентное заражение БЦЖ-инокулированных мышей несмертельными дозами вирусов не отменяло их устойчивости к последующему заражению летальными дозами неродственного вируса [31]. Последнее заставляет предположить участие неспецифической, вероятнее

всего – интерфероновой противовирусной защиты, что вполне корреспондируется с гипотезой о неспецифическом защитном эффекте БЦЖ-вакцинации при новой коронавирусной инфекции.

Активация иммунной системы была отмечена в ответ на вакцинацию БЦЖ детей в возрасте от рождения до 1,5 месяцев – происходило усиление клеточного иммунитета и выработки гамма-интерферона [85].

Ряд исследований говорит о том, что микобактерии вакцины БЦЖ напрямую активируют классический лектиновый и альтернативный пути комплемента, в результате чего фактор С3b фиксируется на поверхности микобактерии [19].

В некоторых южноафриканских исследованиях при сопоставлении ответа клеток иммунной системы у новорожденных, защищенных от туберкулеза прививкой БЦЖ и заболевших туберкулезом, несмотря на вакцинацию, было замечено, что вакцина БЦЖ способствует индукции CD8+ Т-лимфоцитов у прививаемых ею новорожденных, а также стимуляции дифференцировки FoxP3+ Т-регуляторных клеток (что важно в аспекте аутоиммунных звеньев патогенеза COVID-19 и объяснения отличий эффектов БЦЖ при аутоиммунопатиях от других адъювантов – см. выше). При этом ответ детей с успешно созданным противотуберкулезным иммунитетом отличался либо активацией продукции гамма-интерферона, либо продукта Т-регуляторов ИЛ-10, и эти реакции наступали альтернативно, а не в сочетании [38]. Было также доказано, что вакцина БЦЖ стимулировала производство лимфоцитами гранулизына и перфорина [78]. Все названные механизмы представляются потенциально саногенными при новой коронавирусной инфекции, ввиду вышеупомянутых особенностей ее патогенеза.

БЦЖ и медицинское сообщество разных стран: уроки истории. Как и многие великие медицинские прорывы, создание вакцины БЦЖ стало результатом смелых эмпирических поисков, не имевших детального теоретиче-

ского обоснования. Это детище медицины континентальной Европы, недооцененное в свое время за пределами евразийского континента. Автор самой идеи ослабить туберкулезных бактерий, чтобы получить вакцину – военно-морской врач Леон Шарль Альбер Кальметт (1863-1933) и ветеринар Жан-Мари Камиль Герен (1872-1961) (рисунок 1) начали работу над созданием живой вакцины на основе аттенуирования штамма *Mycobacterium bovis* в филиале Института Пастера во французском Лилле еще в 1900 г., перевивая штамм на картофельно-глицериновом агаре.

Рисунок 1. Жан-Мари Камиль Герен (слева) и Леон Шарль Альбер Кальметт.

© Wellcome Images [99]

После нескольких лет относительно безуспешных попыток снизить его вирулентность (по некоторым данным – под влиянием идеи, которой поделился с ними норвежский ветеринар Кристиан Фейер Андворд (1855-1934), ранее заметивший, что контакт с больными коровами дает у людей слабоположитель-

ную туберкулиновую пробу без клинически значимой инфекции туберкулезом), в 1908 г. ученые добавили в среду культивации бычью желчь, что позволило к 1913 г. получить штамм с сильно сниженной вирулентностью. Дальнейшую работу и клинические испытания сильно задержали Первая Мировая война, немецкая оккупация Лилля и экономические трудности с дефицитом сырья для приготовления этой среды, но благодаря организационной помощи коллег: немецких военных ветеринаров к 1919 г., после 230 пересеваний искомая культура, не вызывавшая туберкулеза у животных, была получена. В 1921 г. сотрудники Кальметта и Герена – Бенджамен Вейль-Галлэ (1875-1958) и Раймон Тюрпен (1895-1988) на свой страх и риск, не скованные решениями отсутствовавших в ту эпоху этических комитетов – применили впервые вакцину БЦЖ, изначально разработанную для ветеринарной практики, у человека: с целью профилактики туберкулеза у новорожденного, родившегося от больной туберкулезом матери, умершей в родах [17, 54, 98]. Уже в 1927 г. шведский педиатр Карл Нёслунд показал на большом статистическом материале, что вакцинация БЦЖ снижала в несколько раз детскую смертность, чем способствовал ее общественному признанию [34]. Ввиду этих исторических обстоятельств, именно Франция и скандинавские страны, с доверием отнесшиеся к первым статистическим данным авторов об эффективности и безопасности вакцины, стали ее активно применять.

Поскольку ключевой фигурой в Институте Пастера до 1916 г. был российский ученый Илья Ильич Мечников (1849-1916), плеяда российских учеников которого прошла школу этого учреждения [2], сильные научно-профессиональные и личные связи французских и российских сподвижников И. И. Мечникова предопределили тот факт, что СССР в лице одного из ближайших учеников И. И. Мечникова, создателя и председателя Комиссии Наркомздрава по вакцинам и сывороткам Льва Александровича Тарасевича (1868-1927),

получил лично от А. Кальметта оригинальный прототипный штамм БЦЖ уже в 1925 г. В нашей стране он известен, как БЦЖ-1, затем на его основе был создан штамм БЦЖ-М. Внимание Советской власти к профилактической медицине и новаторский дух советской научной, культурной и общественной жизни конца 1920-х годов предопределили начало массового применения БЦЖ в СССР уже в 1928 г., а к 1962 г. СССР стал страной с декретированной обязательной неонатальной вакцинацией БЦЖ, повлияв в этом отношении на все евразийские государства, находившиеся в сфере его культурно-политического влияния – от ГДР до Китая, и передав после своего самороспуска эту тактику применения БЦЖ на то или иное время всем постсоветским странам [98].

Между тем, поскольку вакцина БЦЖ никогда не была клонирована и не представляет собой стандартного моноантигена, а генетическая стабильность живого аттенуированного штамма не абсолютна, в мире применяется несколько разных штаммов БЦЖ, в том числе и полученных после 1925 г. Они отличаются генетически, а также неодинаковы по иммуногенности и спектру побочных реакций. Так, «старые», то есть возникшие до 1925 г. штаммы – российский, японский, болгарский и бразильский-Моро имеют генетический регион RD-2, а более молодые – современный пастеровский, копенгагенский, Глаксо-Эванс и другие – его утратили. Наиболее широко в мире распространены российско-болгарская, датская и японская версии вакцинного штамма БЦЖ. Вопрос о том, какой из них в большей или меньшей мере влияет на резистентность к COVID-19 остается открытым, но гетерогенность применяемой вакцины БЦЖ, безусловно, вносит дополнительную сложность в межрегиональные сравнения ее влияния на течение коронавирусной пандемии [54, 98].

Вероятно, в силу различий применявшихся в разное время и в разных местах версий вакцины, а еще более – под влиянием субъективных и случайных факторов, а также ненаучных

обстоятельств, влияющих на общественное мнение, социальное признание БЦЖ во многих частях мира сильно задержалось или не произошло вообще.

В Британии ко всему, исходящему из-за Ла-Манша (то есть, конечно же, Английского Канала!), всегда относились со здоровым скептицизмом, не стала исключением и французская вакцина. Ее введению в практику помешала позиция авторитетного микробиолога М. Гринвуда, выступившего в 1928 г. с резкой критикой методологии статистических исследований А. Кальметта в «высоко-импактном», как сказали бы в наше время, «British Medical Journal» [34].

В Германии последствия Великой войны тоже не способствовали сохранению связей с французской наукой, тем более, что именно немецкие ученые исторически были весьма активными оппонентами как Л. Пастера, так и И. И. Мечникова, создателей того института, откуда пришла новая вакцина [2]. Фатальным для административно-общественной репутации БЦЖ в Германии стал инцидент 1930 г. в Любеке, где из-за халатности двух врачей местной лаборатории препарат вакцины был загрязнен вирулентными микобактериями, и 250 привитых БЦЖ новорожденных заболели туберкулезом, причем 73 из них погибли в первый же год. Разбирательство шло 2 года. Оправдавшее разработчиков и производителей БЦЖ решение комиссии уже не смогло повлиять на мнение масс, а ксенофобские интерпретации этого ужасного события после 1932 г. закрепила нацистская пропаганда.

В США С. А. Петрофф и соавторы в крупнейшем фтизиатрическом центре – Санатории Трюдо, анализируя в 1929 г. образец, присланный А. Кальметтом, нашли в нем вирулентные бактерии туберкулеза [73], что практически похоронило перспективы скорого внедрения новинки за океаном. К вопросу ее массового внедрения в англо-саксонском мире вернулись только после II Мировой войны. И вновь данные когортных исследований оказались разными в разных странах, свидетельствуя

о значительной эффективности в Великобритании и о ее отсутствии – в США. Предполагается, что так получилось в силу методологических различий (разные штаммы вакцины, более строго подобранный по возрасту британский контингент, использование в американском исследовании популяций, проживающих в регионах, где население нередко имеет естественный контакт с животными-источниками микобактерий) [54]. В период «холодной войны» скептицизм американских властей в отношении БЦЖ мог подогревать и факт ее популярности у идеологических антиподов – в СССР и его странах-сателлитах.

Задуманное Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) широкомасштабное когортное проспективное исследование эффективности БЦЖ у детей в районах Индии с разным бременем туберкулеза (на юге и на севере) в 1970-х годах, фактически, было редуцировано из-за сложной социально-политической обстановки на севере полуострова Индостан и не дало научно состоятельных результатов, вероятно, из-за методологических погрешностей при сопоставлении групп [54].

Так или иначе, но сложилась разная политика национальных систем здравоохранения по отношению к БЦЖ, так никогда и не унифицированная усилиями ВОЗ. И теперь мы можем полагать, что это имело далеко идущие и неожиданные последствия для хода пандемии совсем другой инфекции в разных частях мира.

Руководивший созданием вакцины БЦЖ А. Кальметт номинировался на соискание Нобелевской премии за период с 1907 по 1933 гг. целых 77 раз, но так ее и не был удостоен, а его соавтор К. Герен за период 1928-1950 гг. выдвигался на соискание премии 6 раз – и тоже ее не получил [98].

Возможно, сложись иначе социальная судьба изобретения А. Кальметта и К. Герена в некоторых странах, задававших тон в мировой медицине на протяжении последних 100 лет, эти врачи стали бы Нобелевскими лауреатами.

ми, а почти через столетие были бы спасены от новой коронавирусной болезни десятки тысяч прервавшихся жизней...

Среди семи смертных грехов медицины, на которые указал в своей знаменитой критической статье британский ученый-медик Ричард Эшер (1912-1969) – «обскурантизм, леность и заурядная тупость» [10]. Не исключено, что история применения и отвержения БЦЖ и ход пандемии COVID это еще раз проиллюстрируют...

Сейчас часто приходится слышать мнение, что пандемия COVID-19 приведет к ломке многих социальных стереотипов, общественных догм и мифологем. На наш взгляд, одна из догм, которые рухнут при общественном осознании ее хода и последствий – это неколебимая уверенность, что в странах золотого миллиарда все, связанное с человеком, его потребностями и охраной его здоровья всегда лучше, чем в развивающихся странах. Те системы здравоохранения, которые привыкли гордиться своими достижениями, должны посмотреть на себя критически, а опыт тех стран, которые в цивилизационном отношении развивались иначе, чем ведущие державы евро-атлантического мира, содержит ряд ценных непреходящих достижений.

Многое в отношении практики применения БЦЖ в «коронавирусную» эпоху определяют результаты клинических испытаний эффектов, оказываемых БЦЖ-вакцинацией на подверженность COVID-19.

Клинические испытания специфических вакцин от COVID-19, вероятно, должны учитывать наличие или отсутствие в прививочном анамнезе испытуемых контингентов вакцинации и ревакцинации БЦЖ и ограничиваться III фазой для экономии времени [9, 10]. Россия, является одним из всего нескольких крупнейших производителей этой вакцины в мире [98]. Спрос на БЦЖ в мире существенно растет. Нидерландские авторы провели исследование, показавшее, что недавняя вакцинация БЦЖ у взрослых безопасна и не ведет к какому-либо ухудшению течения COVID-19

у тех вакцинированных, кто SARS-CoV-2 заразился, снижая выраженность ряда симптомов новой коронавирусной инфекции, особенно – утомляемости и общего недомогания, хотя аносмия как ранний симптом у вакцинированных наблюдалась даже чаще [62].

На момент подачи этой статьи в печать уже проводятся или организуются около полутора десятков полномасштабных клинических исследований противокоронавирусной активности вакцины БЦЖ и ее рекомбинантного аналога-кандидата, причем некоторые авторы опасаются нехватки вакцины и повышения цен на нее на фоне ее растущей популярности у населения и использования в медицине [12]. Первыми были начаты 2 клинических испытания БЦЖ как средства предупреждения новой коронавирусной инфекции в контингентах риска у взрослых: в не применяющих для профилактики туберкулеза вакцинацию БЦЖ Нидерландах (1500 человек контрольной группы и 147 работников медицинской сферы, которые предположительно должны быть вакцинированы БЦЖ как экспериментальная группа) и в прекратившей применение БЦЖ во фтизиатрической профилактике с середины 1980-х годов Австралии – 4000 участников и 148 волонтеров, которые желают вакцинироваться БЦЖ [14, 25, 84].

Выводы

1) Входными воротами острого респираторного инфекционного заболевания, вызванного SARS-CoV-2, являются слизистые оболочки. Вакцина БЦЖ активирует местный иммунный ответ на слизистых оболочках.

2) Вакцина БЦЖ обладает адъювантным эффектом и запускает тренированный иммунитет, характеризующийся активацией моноцитов, макрофагов и натуральных киллеров. Эти клетки и их цитокины способствуют более мобильной активации неспецифических защитных сил организма в борьбе с рядом различных вирусных, грибковых, протозойных инфекций, а также действуют противопухоловому иммунитету. Одной из острых респираторных инфекций,

с которой помогает справиться неспецифический тренированный иммунитет, может оказаться COVID-19.

3) Гамма-интерферон и другие медиаторы, вырабатываемые лимфоцитами после вакцинации БЦЖ, а также метаболические изменения, наступающие под ее влиянием в клетках системы врожденного иммунитета, модулируют активность ряда интерлейкинов (ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-10 и др.), что, в свою очередь, может способствовать более легкому течению острого респираторного заболевания, вызванного SARS-CoV-2, патогенез которого основывается на сдерживании вирусом интерферонообразования и развязывании гиперактивации макрофагов, с избыточным системным действием медиаторов воспаления, включая цитокиновый шторм. Помимо адъю-

вантного эффекта и тренировки врожденного иммунитета, для БЦЖ характерна гомология белков с SARS-CoV-2, что делает возможным перекрестный приобретенный иммунитет.

4) Вакцина БЦЖ, будучи адъювантом, отличается от других адъювантов более сложным и не всегда пагубным действием на аутоиммунитет и на риск лимфоидной неоплазии. Она уже применяется при экспериментальных аутоиммунопатиях и может иметь саногенное значение при COVID-19 ввиду наличия в его патогенезе аутоиммунных звеньев.

5) Ошибки организаторов здравоохранения обходятся человечеству дороже ошибок отдельных врачей, так как имеют масштабные далеко идущие, лишь со временем осознаваемые и только частично поправимые последствия для населения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П. *Адаптация и дизадаптация с позиции патолога* // Клин. мед. **1974**. № 5. С. 3-15. [Avtsyn AP. *Adaptation and desadaptation from the viewpoint of pathologist*. Clin. med. **1974**;5:3-15. (in Russ)].
2. Поземковская М., Чурилов Л.П. *Илья Ильич Мечников и всемирное значение его наследия* // Клин. патофизиол. **2016**. Т. 22. № 3. С. 3-28. [Pozemkovska M, Churilov LP. *Elie Metchnikoff and the global importance of his legacy*. Clin. Pathophysiol. **2016**;22(3):3-28. (in Russ)].
3. Рябкова В.А., Чурилов Л.П., Шенфельд И. *Гиперстимуляция иммунной системы как причина аутоиммунных заболеваний* // Вестник РАМН. **2020**. Т. 75. № 3. С. 204-213. [Ryabkova VA, Churilov LP. *Shoenfeld Y. Hyperstimulation of the immune system as a cause of autoimmune diseases*. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. **2020**;75(3):204-213. (in Russ)]. DOI: 10.15690/vramn1276.
4. Чурилов Л.П. *Общая патофизиология с основами иммунопатологии*. Изд-е 5-е, дополн., СПб.: ЭЛ-БИ-СПб, **2015**. [Churilov LP. *General Pathophysiology with the Fundamentals of Immunopathology*. 5th ed., amended. ELBI-SPb Publisher: Saint Petersburg, **2015**. (in Russ)].
5. Abate G, Hamzabegovic F, Eickhoff CS, et al. *BCG Vaccination Induces M. avium and M. abscessus Cross-Protective Immunity*. Front Immunol. **2019**;10:234. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00234.
6. Abbas AM, AbouBakr A, Bahaa N, et al. *The effect of BCG vaccine in the era of COVID-19 pandemic*. Scand J Immunol. **2020**;e12947. DOI: 10.1111/sji.12947.
7. Ambrosch F, Krepler P, Wiedermann G. *Zur Frage des Einflusses der BCG-Neugeborenen-Impfung auf die Leukämie-Häufigkeit*. MMW Munch Med Wochenschr. **1978**;120(8):243-246.
8. Angelidou A, Diray-Arce J, Conti MG, et al. *BCG as a Case Study for Precision Vaccine Development: Lessons From Vaccine Heterogeneity, Trained Immunity, and Immune Ontogeny*. Front Microbiol. **2020**;11:332. DOI: 10.3389/fmicb.2020.00332.
9. Arts RJW, Moorlag SJCFM, Novakovic B, et al. *BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity*. Cell Host Microbe. **2018**;23(1):89-100.e5. DOI: 10.1016/j.chom.2017.12.010.

10. Asher R. *The seven sins of medicine*. Lancet. **1949**;2(6574):358-360. DOI: 10.1016/s0140-6736(49)90090-2.
11. Ayoub BM. *COVID-19 vaccination clinical trials should consider multiple doses of BCG*. Pharmazie. **2020**;75(4):159. DOI: 10.1691/ph.2020.0444.
12. Aziz AB, Dembinski JL, Jahan Y. *Debate on Bacille Calmette-Guérin vaccination against COVID-19: Is it worth performing clinical trials?* Biosaf Health. **2020**;10.1016/j.bshealth.2020.07.001. DOI: 10.1016/j.bshealth.2020.07.001.
13. Bai JN, Bian YQ, Zhao BH. *Construction of recombinant BCG bearing S1 glycoprotein of nephropathogenic IBV and study on its immunogenicity on chickens*. Wei Sheng wu xue bao = Acta Microbiologica Sinica. **2007**;47(2):324-328.
14. Barneoud P, Rivet JM, Vitiello S, et al. *Brain norepinephrine levels after BCG stimulation of the immune system*. Immunol Lett. **1988**;18(3):201-4. DOI: 10.1016/0165-2478(88)90019-3. Erratum in: Immunol Lett 1988;19(4):351.
15. Berg MR, Yu QG, Salvador CE, et al. *Mandated Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination predicts flattened curves for the spread of COVID-19*. Sci. Adv. **2020**;6:eabc1463. DOI: 10.1126/sciadv.abc1463.
16. Berendsen ML, van Gijzel SW, Smits J, et al. *BCG vaccination is associated with reduced malaria prevalence in children under the age of 5 years in sub-Saharan Africa*. BMJ Glob. Health. **2019**;4:e001862.
17. Calmette A, Guérin C, Weill-Halle B, et al. *Essai d'immunisation contre l'infection tuberculeuse*. Bull Acad Med. (Paris);**1924**;91:787-796.
18. Caminati M, Furci F, Senna G, et al. *BCG vaccination and COVID-19: Much ado about nothing?* Med Hypotheses. **2020**;144:110109. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110109.
19. Carroll MV, Lack N, Sim E, et al. *Multiple routes of complement activation by Mycobacterium bovis BCG*. Mol Immunol. **2009**;46(16):3367-3378. DOI: 10.1016/j.molimm.2009.07.015.
20. Charoenlap S, Piromsopa K, Charoenlap C. *Potential role of Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination in COVID-19 pandemic mortality: Epidemiological and Immunological aspects*. Asian Pac J Allergy Immunol. **2020**;10.12932/AP-310520-0863. DOI: 10.12932/AP-310520-0863.
21. Checcucci E, Piramide F, Pecoraro A, et al. *The vaccine journey for COVID-19: a comprehensive systematic review of current clinical trials in humans*. Panminerva Med. **2020**;10.23736/S0031-0808.20.03958-0. DOI: 10.23736/S0031-0808.20.03958-0.
22. Ciliberto G, Mancini R, Paggi MG. *Drug repurposing against COVID-19: focus on anticancer agents*. J Exp Clin Cancer Res. **2020**;39(1):86. DOI: 10.1186/s13046-020-01590-2.
23. Chopra KK, Arora VK, Singh S. *COVID 19 and tuberculosis*. Indian J Tuberc. **2020**;67(2):149-151. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.06.001.
24. Covián C, Retamal-Díaz A, Bueno SM, et al. *Could BCG Vaccination Induce Protective Trained Immunity for SARS-CoV-2?* Front Immunol. **2020**;11:970. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00970.
25. Curtis N, Sparrow A, Ghebreyesus TA, et al. *Considering BCG vaccination to reduce the impact of COVID-19*. Lancet. **2020**;395(10236):1545-1546. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31025-4.
26. Das G, Mukherjee N, Ghosh S. *Neurological Insights of COVID-19 Pandemic*. ACS Chem Neurosci. **2020**;11(9):1206-1209. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00201.
27. David P, Shoenfeld Y. *Bacillus Calmette-Guérin (BCG) as a Protective Factor for COVID-19?* Isr Med Assoc J. **2020**;8(22):448-449.
28. Desouky E. *BCG versus COVID-19: impact on urology*. World J Urol. **2020**;1-5. DOI: 10.1007/s00345-020-03251-7.
29. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, et al. *Covid-19 and autoimmunity*. Autoimmun Rev. **2020**;19(8):102597. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102597.
30. Faustman DL. *Permanent reversal of diabetes in NOD mice*. Science. **2007**;317(5835):196. DOI: 10.1126/science.317.5835.196a.

31. Floc'h F, Werner GH. *Increased resistance to virus infections of mice inoculated with BCG (Bacillus calmette-guérin)*. Ann Immunol (Paris). **1976**;127(2):173-186.
32. Freund J, McDermott K. *Sensitization to horse serum by means of adjuvants*. Proc Soc Exp Biol Med. **1942**;49(4):548-553. DOI: 10.3181/00379727-49-13625.
33. Gheorghiu M. *BCG-induced mucosal immune responses*. Int J Immunopharmacol. **1994**;16(5-6):435-444. DOI: 10.1016/0192-0561(94)90033-7.
34. Greenwood M. *Professor Calmette's Statistical Study of BCG Vaccination*. BMJ. **1928**;1:793-795.
35. Gupta PK. *New disease old vaccine: Is recombinant BCG vaccine an answer for COVID-19?* Cell Immunol. **2020**;356:104187. DOI: 10.1016/j.cellimm.2020.104187.
36. Jain VK, Iyengar K, Vaish A, et al. *Differential mortality in COVID-19 patients from India and western countries*. Diabetes Metab Syndr. **2020**;14(5):1037-1041. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.06.067.
37. Johnson S, Laloraya M. *A cytokine super cyclone in COVID-19 patients with risk factors: the therapeutic potential of BCG immunization*. Cytokine and Growth Factor Reviews, **2020**;preprint. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.014.
38. Hanekom WA. *The immune response to BCG vaccination of newborns*. Ann N Y Acad Sci. **2005**;1062:69-78. DOI: 10.1196/annals.1358.010.
39. Harandi AM. *Systemic analysis of human vaccine adjuvants*. Semin Immunol. **2018**;39:30-34.
40. Hauer J, Fischer U, Auer F, Borkhardt A. *Regional BCG vaccination policy in former East- and West Germany may impact on both severity of SARS-CoV-2 and incidence of childhood leukemia*. Leukemia. **2020**;34:2217-2219. DOI: 10.1038/s41375-020-0871-4.
41. Hegarty PK, Sfakianos JP, Giannarini G, et al. *COVID-19 and Bacillus Calmette-Guérin: What is the Link?* Eur Urol Oncol. **2020**;3(3):259-261. DOI: 10.1016/j.euo.2020.04.001.
42. Huszarik K, Wright B, Keller C, et al. *Adjuvant immunotherapy increases beta cell regenerative factor Reg2 in the pancreas of diabetic mice*. J Immunol. **2010**;185(9):5120-5129. DOI: 10.4049/jimmunol.1001596.
43. Kantor IN. *¿BCG versus COVID-19?* Medicina (B Aires). **2020**;80(3):292-294.
44. Kinoshita M, Tanaka M. *Impact of routine infant BCG vaccination in young generation on prevention of local COVID-19 spread in Japan*. J Infect. **2020**;S0163-4453(20)30547-8. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.013.
45. Klein BY. *Newborn BCG vaccination complemented by boosting correlates better with reduced juvenile diabetes in females, than vaccination alone*. Vaccine. **2020**;S0264-410X(20)31008-2. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.07.066.
46. Kleinnijenhuis J, Quintin J, Preijers P, et al. *Netea, Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes*. Proc Natl Acad Sci U S A. **2012**;109:17537-17542.
47. Koti M, Morales A, Graham CH, et al. *BCG vaccine and COVID-19: implications for infection prophylaxis and cancer immunotherapy*. J Immunother Cancer. **2020**;8(2):e001119. DOI: 10.1136/jitc-2020-001119.
48. Kowalewicz-Kulbat M, Loch C. *BCG and protection against inflammatory and auto-immune diseases*. Expert Rev Vaccines. **2017**;16(7):1-10. DOI: 10.1080/14760584.2017.1333906.
49. Kumar J, Meena J. *Demystifying BCG Vaccine and COVID-19 Relationship*. Indian Pediatr. **2020**;57(6):588-589. DOI: 10.1007/s13312-020-1872-0.
50. Lawton G. *Trials of BCG vaccine will test for covid-19 protection*. New Sci. **2020**;246(3280):9. DOI: 10.1016/S0262-4079(20)30836-8.
51. Lee IF, van den Elzen P, Tan R, et al. *NKT cells are required for complete Freund's adjuvant-mediated protection from autoimmune diabetes*. J Immunol. **2011**;187(6):2898-2904. DOI: 10.4049/jimmunol.1002551.
52. Lenfant L, Seisen T, Lorient Y, et al. *Adjustments in the Use of Intravesical Instillations of Bacillus Calmette-Guérin for High-risk Non-muscle-invasive Bladder Cancer During the COVID-19 Pandemic*. Eur Urol. **2020**;78(1):1-3. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.04.039.

53. Li X, Geng M, Peng Y, et al. *Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19*. J Pharm Anal. **2020**;10(2):102-108. DOI: 10.1016/j.jpha.2020.03.001.
54. Luca S, Mihaescu T. *History of BCG Vaccine*. Maedica (Bucharest). **2013**;8(1):53-58.
55. Lyu J, Miao T, Dong J, et al. *Reflection on lower rates of COVID-19 in children: Does childhood immunizations offer unexpected protection?* Med Hypotheses. **2020**;143:109842. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109842.
56. Macedo A, Febra C. *Relation between BCG coverage rate and COVID-19 infection worldwide*. Med Hypotheses. **2020**;142:109816. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.109816.
57. Marimuthu Y, Nagappa B, Sharma N, et al. *COVID-19 and tuberculosis: A mathematical model based forecasting in Delhi, India*. Indian J Tuberc. **2020**;67(2):177-181. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.05.006.
58. Mastaglio S, Ruggeri A, Risitano AM, et al. *The first case of COVID-19 treated with the complement C3 inhibitor AMY-101*. Clin Immunol. **2020**;215:108450. DOI: 10.1016/j.clim.2020.108450.
59. Matsumoto M, Seya T, Kikkawa S, et al. *Interferon gamma-producing ability in blood lymphocytes of patients with lung cancer through activation of the innate immune system by BCG cell wall skeleton*. Int Immunopharmacol. **2001**;1(8):1559-1569. DOI: 10.1016/s1567-5769(01)00071-6. Erratum in: Int Immunopharmacol **2002**;2(5):731.
60. Miller A, Reandelar MJ, Fasciglione K, et al. *Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study*. MedRxiv. **2020**;preprint. DOI: 10.1101/2020.03.24.20042937.
61. Miyasaka M. *Is BCG vaccination causally related to reduced COVID-19 mortality?* EMBO Mol Med. **2020**;12(6):e12661. DOI: 10.15252/emmm.202012661.
62. Moorlag SJCFM, van Deuren RC, van Werkhoven CH, et al. *Safety and COVID-19 Symptoms in Individuals Recently Vaccinated with BCG: a Retrospective Cohort Study*. Cell Rep Med. **2020**;1(5):100073. DOI: 10.1016/j.xcrm.2020.100073.
63. Morra ME, Kien ND, Elmaraezy A, et al. *Early vaccination protects against childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis*. Sci Rep. **2017**;7:15986.
64. Naserghandi A, Saffarpour R, Allameh SF. *Exploring the causes of mild COVID-19 involvement in pediatric patients*. New Microbes and New Infections. **2020**;37:100741. DOI: 10.1016/j.nmni.2020.100741.
65. Netea MG, van Crevel R. *BCG-induced protection: effects on innate immune memory*. Semin Immunol. **2014**;26(6):512-517. DOI: 10.1016/j.smim.2014.09.006.
66. Nuovo G, Tili E, Suster D, et al. *Strong homology between SARS-CoV-2 envelope protein and a Mycobacterium sp. antigen allows rapid diagnosis of Mycobacterial infections and may provide specific anti-SARS-CoV-2 immunity via the BCG vaccine*. Ann Diagn Pathol. **2020**;48:151600. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151600.
67. O'Connor E, Teh J, Kamat AM, et al. *Bacillus Calmette Guérin (BCG) vaccination use in the fight against COVID-19 – what's old is new again?* Future Oncol. **2020**;16(19):1323-1325. DOI: 10.2217/fon-2020-0381.
68. O'Connor RA, Li X, Blumerman S, et al. *Adjuvant immunotherapy of experimental autoimmune encephalomyelitis: immature myeloid cells expressing CXCL10 and CXCL16 attract CXCR3+CXCR6+ and myelin-specific T cells to the draining lymph nodes rather than the central nervous system*. J Immunol. **2012**;188(5):2093-2101. DOI: 10.4049/jimmunol.1101118.
69. O'Neill LAJ, Netea MG. *BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19?* Nat Rev Immunol. **2020**;20(6):335-337. DOI: 10.1038/s41577-020-0337-y.
70. Osama El-Gendy A, Saeed H, Ali AMA, et al. *Bacillus Calmette-Guérin vaccine, antimalarial, age and gender relation to COVID-19 spread and mortality*. Vaccine. **2020**;38(35):5564-5568. DOI: 10.1016/j.vaccine.2020.06.083.
71. Özdemir C, Kucuksezer UC, Tamay ZU. *Is BCG vaccination affecting the spread and severity of COVID-19?* Allergy. **2020**;75(7):1824-1827. DOI: 10.1111/all.14344.

72. Pan D, Sze S, Minhas JS, et al. *The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review*. *EClinicalMedicine*. **2020**;23:100404. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100404.
73. Petroff SA, Branch A, Steenken W. *A Study of Bacillus Calmette-Guerin (B.C.G.)*. *Am Rev Tuberc*. **1929**;19: 9-46.
74. Raghav Mohapatra P, Mishra B, Behera B. *BCG vaccination induced protection from COVID-19*. *Indian Journal of Tuberculosis*. **2020**;preprint. DOI: 10.1016/j.ijtb.2020.08.004.
75. Riccò M, Gualerzi G, Ranzieri S, Bragazzi NL. *Stop playing with data: there is no sound evidence that Bacille Calmette-Guérin may avoid SARS-CoV-2 infection (for now)*. *Acta Biomed*. **2020**;91(2):207-213. DOI: 10.23750/abm.v91i2.9700.
76. Rosenthal SR, Crispen RG, Thorne MG, et al. *BCG vaccination and leukemia mortality*. *J Am Med Assoc*. **1972**;222:1543-1544.
77. Sehrawat S, Rouse BT. *Does the hygiene hypothesis apply to COVID-19 susceptibility?* *Microbes Infect*. **2020**;S1286-4579(20)30127-1. DOI: 10.1016/j.micinf.2020.07.002.
78. Semple PL, Watkins M, Davids V, et al. *Induction of granulysin and perforin cytolytic mediator expression in 10-week-old infants vaccinated with BCG at birth*. *Clin Dev Immunol*. **2011**;2011:438463. DOI: 10.1155/2011/438463.
79. Sharma AR, Batra G, Kumar M, et al. *BCG as a game-changer to prevent the infection and severity of COVID-19 pandemic?* *Allergol Immunopathol (Madrid)*. **2020**;S0301-0546(20)30106-3. DOI: 10.1016/j.aller.2020.05.002.
80. Shoenfeld Y. *Corona (COVID-19) time musings: Our involvement in COVID-19 pathogenesis, diagnosis, treatment and vaccine planning*. *Autoimmun Rev*. **2020**;19(6):102538. DOI: 10.1016/j.autrev.2020.102538.
81. Shoenfeld Y, Aron-Maor A, Tanai A, Ehrenfeld M. *BCG and autoimmunity: another two-edged sword*. *J Autoimmun*. **2001**;16(3):235-240. DOI: 10.1006/jaut.2000.0494.
82. Shoenfeld Y, Isenberg DA. *Mycobacteria and autoimmunity*. *Immunol. Today*. **1988**;9(6):178-182. DOI: 10.1016/0167-5699(88)91294-7.
83. Spix C, Eletr D, Blettner M, Kaatsch P. *Temporal trends in the incidence rate of childhood cancer in Germany 1987-2004*. *Int J Cancer*. **2008**;122:1859-1867.
84. Ten Doesschate T, et al. *Correction to: Two Randomized Controlled Trials of Bacillus Calmette-Guerin Vaccination to reduce absenteeism among health care workers and hospital admission by elderly persons during the COVID-19 pandemic: A structured summary of the study protocols for two randomised controlled trials*. *Trials*. **2020**;21(1):555.
85. Van Rie A, Madhi SA, Heera JR, et al. *Gamma interferon production in response to Mycobacterium bovis BCG and Mycobacterium tuberculosis antigens in infants born to human immunodeficiency virus-infected mothers*. *Clin Vaccine Immunol*. **2006**;13(2):246-252. DOI: 10.1128/CVI.13.2.246-252.2006
86. Wardhana A, Datau EA, Sultana A, et al. *The efficacy of Bacillus Calmette-Guerin vaccinations for the prevention of acute upper respiratory tract infection in the elderly*. *Acta Med. Indones*. **2011**;43:185-190.
87. Watad A, Quaresma M, Brown S, et al. *Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome) – An update*. *Lupus*, **2017**;26(7):675-681. DOI: 10.1177/0961203316686406.
88. Watad A, Bragazzi NL, Shoenfeld Y. *Immunologist's Little Dirty Secret Finger: A Case Report of Polyautoimmunity Following an Accidental Self-injection of Complete Freund's Adjuvant*. *Isr Med Assoc J*. **2020**;22(6):393-394.
89. Wu J, Li X, Song W, et al. *The roles and applications of autoantibodies in progression, diagnosis, treatment and prognosis of human malignant tumours*. *Autoimmun Rev*. **2017**;16(12):1270-1281. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.10.012.
90. Yamamoto N, Bauer G. *Apparent difference in fatalities between Central Europe and East Asia due to SARS-COV-2 and COVID-19: Four hypotheses for possible explanation*. *Med Hypotheses*. **2020**;144:110160. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110160.

91. Yamazaki-Nakashimada MA, Unzueta A, Berenise Gámez-González L, et al. *BCG: a vaccine with multiple faces*. Hum Vaccin Immunother. **2020**;29:1-10. DOI: 10.1080/21645515.2019.1706930.
92. Zhou G, Chen S, Chen Z. *Advances in COVID-19: the virus, the pathogenesis, and evidence-based control and therapeutic strategies*. Front Med. **2020**;14(2):117-125. DOI: 10.1007/s11684-020-0773-x.
93. Zwerling A, Behr MA, Verma A, et al. *The BCG World Atlas: A Database of Global BCG Vaccination Policies and Practices*. PLoS Med. **2011**;8(3):e1001012. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001012.
94. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus>
95. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/BCG_vaccine#Europe
96. URL: https://apps.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countres?countrycriteria%5Bcountry%5D%5B%5D=TJK
97. URL: <https://www.whonamedit.com/synd.cfm/2816.html>
98. URL: <https://www.nobelprize.org/nomination/archive>
99. *Portrait of Jean Marie Camille Guerin with Leon Charles Albert Calmette* // Wellcome Library, London. Wellcome Images. <http://catalogue.wellcomelibrary.org/record=b1349948>

Поступила в редакцию: 07.08.2020

После доработки: 23.08.2020