

COVID-19 И ВАКЦИНАЦИЯ БЦЖ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ?

И.В. Лядова^{1,2}, А.А. Стариков¹

¹ ФГБУН Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова Российской академии наук, Москва, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Резюме. Распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 делает актуальным поиск новых эффективных путей предупреждения инфекции. В качестве одного из возможных подходов недавно было предложено проведение вакцинации уязвимых групп населения вакциной БЦЖ. БЦЖ (*Mycobacterium bovis*, Bacillus Calmette–Guérin), живая вакцина против туберкулеза, применяется во многих странах с высоким бременем туберкулеза и увеличивает протекцию у детей, в первую очередь, от миллиарного туберкулеза и туберкулезного менингита. Вопрос, может ли вакцина от туберкулеза увеличить уровень протекции против COVID-19, является предметом научных споров. В обзоре рассматриваются научные предпосылки возможного влияния БЦЖ на протективный иммунитет против вируса, вызывающего COVID-19. Вакцина БЦЖ способна индуцировать гетерологичный и «тренированный» иммунитет, ее способность стимулировать противовирусный иммунный ответ показана в экспериментах на животных и в клинических исследованиях. Проведенное нами сравнение динамики роста заболеваемости и смертности от COVID-19 в странах с разной политикой по вакцинации БЦЖ показало более благоприятное течение COVID-19 (более медленную динамику роста заболеваемости и смертности) в странах с обязательной БЦЖ-вакцинацией всего населения. Однако ассоциация между вакцинацией БЦЖ и более мягким течением COVID-19 может быть непрямой. В статье обсуждаются другие факторы, которые могут обуславливать наличие этой ассоциации, такие как уровень тестирования, жесткость и скорость принятия карантинных мер и другие. Важным аргументом против участия БЦЖ в протекции против COVID-19 является то, что вакцина используется в детстве и вряд ли может обеспечивать длительное поддержание иммунитета. Поскольку политика обязательной БЦЖ-вакцинации применяется в странах с высоким бременем ТБ и поскольку в этих странах распространена латентная туберкулезная инфекция, мы предлагаем гипотезу, согласно которой в поддержание гетерологичного/тренированного противовирусного иммунитета в странах с обязательной политикой БЦЖ-вакцинации может вносить вклад латентная туберкулезная инфекция. В четырех странах недавно были начаты клинические исследования по изучению возможности повышения уровня протекции против COVID-19 в уязвимых группах населения путем вакцинации БЦЖ. Результаты этих исследований, а также эпидемиологическое моделирование COVID-19 помогут оценить влияние БЦЖ на уровень противовирусного иммунитета. Проведение подобных клинических исследований в России представляется целесообразным и научно обоснованным.

Ключевые слова: COVID-19, вакцина БЦЖ, гетерологичный иммунитет, тренированный иммунитет, вакцинация.

Адрес для переписки:

Лядова Ирина Владимировна
119334, Россия, Москва, ул. Вавилова, 26,
ФГБУН Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН.
Тел.: 8 (499) 135-87-80. Факс: 8 (499) 135-80-12.
E-mail: ivlyadova@mail.ru

Contacts:

Irina V. Lyadova
119334, Russian Federation, Moscow, Vavilova str., 26,
Koltzov Institute of Developmental Biology.
Phone: +7 (499) 135-87-80. Fax: +7 (499) 135-80-12.
E-mail: ivlyadova@mail.ru

Библиографическое описание:

Лядова И.В., Стариков А.А. COVID-19 и вакцинация БЦЖ: есть ли связь? // Инфекция и иммунитет. 2020. Т. 10, № 3. С. 459–468.
doi: 10.15789/2220-7619-CAB-1472

Citation:

Lyadova I.V., Staricov A.A. COVID-19 and BCG vaccine: is there a link? // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2020, vol. 10, no. 3, pp. 459–468. doi: 10.15789/2220-7619-CAB-1472

Выполнено в рамках раздела Государственного задания ИБР РАН 2020 года № 0108-2019-0004
The work was conducted under the IDB RAS Government basic research program in 2020 No. 0108-2019-0004

COVID-19 AND BCG VACCINE: IS THERE A LINK?

Lyadova I.V.^{a,b}, Staricov A.A.^a

^a Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation

^b Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. The spread of the novel coronavirus infection (COVID-19) makes the search for new approaches to prevent the infection of great importance. As one of the relevant approaches, the vaccination of risk groups with BCG vaccine has recently been suggested. BCG (*Mycobacterium bovis*, Bacillus Calmette–Guérin) is a live vaccine for tuberculosis, which is used in many countries with a high tuberculosis prevalence and helps preventing childhood tuberculosis, primarily, military disease and tuberculosis meningitis. Whether BCG may be used to increase the protection against COVID-19 is currently a question of debates. The review considers scientific background underlying possible impact of BCG in increased protection against COVID-19. BCG is able of inducing the heterologous and trained immunity, and its capacity to stimulate antiviral immune response has been demonstrated in experimental animals and humans. Our comparison of the dynamics of COVID-19 morbidity and mortality in countries with different BCG vaccination policies has demonstrated a milder course of COVID-19 (i.e., a slower increase in disease cases and mortality) in countries where BCG vaccination is mandatory for all children. However, an association between BCG vaccination and a milder COVID-19 course is not obligatory direct. Other factors that may affect the association, such as the level of virus testing, the rigidity and the speed of quarantine implementation and others are discussed. An important argument against a role of BCG in the protection against COVID-19 is that BCG is given in childhood and may hardly induce long-lasting immunity. Because mandatory BCG vaccination is implemented in countries with high TB burden and because in these countries latent tuberculosis infection is widely spread, we suggest a hypothesis that latent tuberculosis infection may contribute to the maintenance of heterologous/trained antiviral immunity in countries with mandatory BCG vaccination. Four countries have recently initiated clinical trials to investigate whether BCG vaccination can increase the level of protection against COVID-19 in risk groups. The results of these studies, as well as COVID-19 epidemiological modeling will help understanding the impact of BCG in the level of the protection against COVID-19. Performing analogous clinical trials in Russia seems appropriate and scientifically sound.

Key words: COVID-19, BCG vaccine, heterologous immunity, trained immunity, vaccination.

В последнее время в научных и общественных кругах широко дискутируется вопрос о возможном вкладе вакцинации БЦЖ в защиту от новой коронавирусной инфекции COVID-19 (заболевание, вызываемое коронавирусом-19, coronavirus disease 2019), вызываемой коронавирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). В статье рассматриваются литературные данные, результаты собственного анализа, а также иммунологические предпосылки к способности вакцины БЦЖ влиять на противовирусный иммунитет и возможные практические выводы.

**Эпидемиологические данные.
Различная динамика заболеваемости
и смертности в странах с разной
политикой БЦЖ-вакцинации**

Имеющиеся к настоящему времени сведения о заболеваемости и смертности от COVID-19 в разных странах [7] и о страновой политике по вакцинации БЦЖ [24] позволяют провести анализ взаимосвязи между этими показателями. Рядом авторов [1, 19; Barteneva, Lyadova, Vorobjev, подана в печать] была показана более низкая заболеваемость и смертность от COVID-19 в странах с политикой обязательной БЦЖ-

There is currently a lively debate across research and public communities regarding a possible contribution of the BCG vaccination towards protection against the new COVID-19 coronavirus infection (coronavirus disease 2019), caused by the coronavirus SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). This article discusses the research data available in this area, the results of our own analysis, as well as the immunological prerequisites for the ability of the BCG vaccine to affect antiviral immunity and possible practical conclusions.

**Epidemiological data. Different dynamics
of morbidity and mortality in countries
with different BCG vaccination policies**

The currently available data on COVID-19 morbidity and mortality in different countries [7] and on the respective national BCG vaccination policies [24] allow us to analyze the relationship between these indicators. A number of authors [1, 19; Barteneva, Lyadova, Vorobjev, submitted for publication] showed a lower COVID-19 morbidity and mortality in countries with a mandatory BCG vaccination policy for the entire population (BCG⁺ countries), compared to countries using the BCG vaccination for certain population groups only

вакцинации всего населения (страны БЦЖ⁺) по сравнению с другими странами — применяющими БЦЖ-вакцинацию только для отдельных групп населения (страны БЦЖ⁻) или ранее применявшими обязательную БЦЖ-вакцинацию всего населения, но отменившими ее (страны БЦЖ^{+/-}). В частности, Miller и соавт. [19] показали более высокую смертность от COVID-19 в странах БЦЖ⁻ по сравнению со странами БЦЖ⁺. А. Илларионов [1] проанализировал заболеваемость и смертность в группах стран, объединенных по общим принципам политики БЦЖ-вакцинации. Предполагая, что уровень заболеваемости связан с уровнем популяционного иммунитета, а смертности — с уровнем индивидуального иммунитета, автор на основе проведенного анализа сделал заключение, что обязательная вакцинация БЦЖ, проводимая в настоящем, обеспечивает наиболее высокий уровень популяционного и индивидуального иммунитета; обязательная иммунизация населения, проводимая в прошлом, но затем прекращенная, не создает устойчивого иммунитета для всей популяции, но обеспечивает определенный уровень индивидуального иммунитета, а селективная вакцинация только отдельных групп населения, проводимая в настоящем, не создает устойчивого иммунитета ни на популяционном, ни на индивидуальном уровне.

Мы провели анализ динамики заболеваемости и смертности от COVID-19 индивидуально по странам. В анализ были включены страны, в которых общее количество случаев COVID-19, зарегистрированных по состоянию на 21 апреля 2020 г., достигало 2000 и более (59 стран, [7]). Данные по заболеваемости и смертности в разных странах были нормированы относительно первого дня, в который количество зарегистрированных случаев COVID-19 превысило 0,7 на 1 млн населения («нормированный день 0»). Относительно этого дня были проанализированы кривые заболеваемости и смертности. В анализ включали данные, полученные в течение 24 дней от нормированного дня 0, что позволило обеспечить одинаковую длительность наблюдения за всеми странами (исключение составил Бангладеш, для которого по состоянию на 21 апреля 2020 г. имелись наблюдения только в течение 16 дней от нормированного дня 0). Анализ кривых заболеваемости показал, что медленная динамика прироста количества заболевших отмечалась только в странах БЦЖ⁺ (за исключением Австралии, которая также характеризовалась медленной динамикой роста заболеваемости, но в которой обязательная БЦЖ-вакцинация была прекращена в 1985 г., рис., А, вклейка, с. III). Средний темп роста заболеваемости отмечался почти исключительно в странах БЦЖ⁺

(BCG⁻ countries) or countries previously applying a mandatory BCG vaccination to the entire population, but subsequently canceling this policy (BCG^{+/-} countries). In particular, Miller et al. [19] showed a higher COVID-19 mortality rate in BCG⁻ countries compared to BCG⁺ countries. A. Illarionov [1] analyzed morbidity and mortality in groups of countries united by the general principles of their respective BCG vaccination policies. Assuming that the morbidity rate is related to the level of population immunity and that the mortality rate is linked to the level of individual immunity, the author concluded, on the basis of his analysis, that a mandatory BCG vaccination currently administered provides the highest level of population and individual immunity; a mandatory immunization of the population in the past, which was subsequently terminated, does not create a stable immunity for the entire population, but provides a certain level of individual immunity; while a selective vaccination of specific population groups only, currently carried out, does not create a stable immunity either at the population level or at the individual level.

We have analyzed the dynamics of COVID-19 morbidity and mortality for individual countries. The analysis included countries in which the total number of COVID-19 cases recorded as of April 21, 2020 reached 2,000 or more (59 countries, [7]). Data on morbidity and mortality in different countries were normalized relative to the first day on which the number of reported cases of COVID-19 exceeded 0.7 per one million people (“normalized day 0”). In relation to this day, the morbidity and mortality curves were analyzed. The analysis included data obtained within 24 days from normalized day 0, which allowed for the same monitoring period for all countries (with the exception of Bangladesh, for which, as of April 21, 2020, there were data only for 16 days from normalized day 0). An analysis of the morbidity curves showed that a slow increase in the number of disease cases was observed only in BCG⁺ countries (with the exception of Australia, which was also characterized by a slow morbidity growth, but in which the mandatory BCG vaccination was discontinued in 1985, fig., A, color plate, p. III). A moderate morbidity growth was observed almost exclusively in BCG⁺ and BCG^{+/-} countries. Almost all the countries of the BCG⁻ group had a fast morbidity growth (4 out of 5 countries, Canada was classified as a BCG⁻ country, although a mandatory BCG vaccination was used in some of its provinces before 1965). Similar results were obtained when analyzing the dynamics of the increase in COVID-19 mortality (fig., B, color plate, p. III).

The obtained results convincingly indicate the existence of a relationship between a relatively low COVID-19 morbidity and mortality and a mandatory BCG vaccination policy (hereinafter referred to as the COVID-BCG association). However, mor-

и БЦЖ^{+/-}. Почти все страны группы БЦЖ⁻ имели быстрый темп роста заболеваемости (4 из 5 стран, Канада была отнесена к странам БЦЖ⁻, хотя до 1965 г. в части ее провинций применялась обязательная БЦЖ-вакцинация). Близкие результаты были получены и при анализе динамики увеличения смертности от COVID-19 (рис., Б, вклейка, с. III).

Полученные результаты убедительно свидетельствуют о существовании связи между относительно низким уровнем заболеваемости и смертности от COVID-19 и политикой обязательной БЦЖ-вакцинации (далее обозначено как ассоциация «COVID-BCG»). Однако заболеваемость и смертность являются многофакторными показателями. Вероятно существование ряда других факторов, влияющих на заболеваемость и смертность от COVID-19, которые могут быть косвенно связаны с политикой по БЦЖ вакцинации и создавать видимость ассоциации «COVID-BCG».

Одним из таких факторов является уровень и качество тестирования на SARS-CoV-2. Многие страны, в которых БЦЖ-вакцинация входит в Национальные календари прививок, относятся к странам с низким и ниже среднего уровнем дохода на душу населения. Это может находить отражение в более низком охвате тестированием и создавать видимость более благополучной ситуации по COVID-19 в странах БЦЖ⁺. Это объяснение, однако, не может лежать в основе медленной динамики заболеваемости и смертности в таких странах, как, например, Сингапур, где охват тестированием на 1 млн населения сопоставим с таковым в США и Бельгии [7] и не подтверждается данными Miller и соавт. [19].

Другим важным фактором является скорость принятия и жесткость карантинных мер. Нельзя исключить наличие связи между этим показателем и политикой по БЦЖ-вакцинации, поскольку оба показателя зависят от исторически сложившихся особенностей организации эпидемиологических служб и систем здравоохранения.

Еще одним фактором могут являться межстрановые различия по распространенности коморбидных заболеваний, влияющих на течение COVID-19, в частности, ожирения, сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний [5, 17]. Для части этих заболеваний (например, для онкологических) показана зависимость распространенности от уровня дохода на душу населения (ассоциированного с распространенностью туберкулеза, а следовательно, и с политикой по БЦЖ-вакцинации) [22], что косвенно может вносить вклад в зависимость «COVID-BCG». Связь других заболеваний с уровнем дохода более сложная [12].

morbidity and mortality are multifactorial indicators. It is likely that there are a number of other factors affecting COVID-19 morbidity and mortality, which may be indirectly related to BCG vaccination policies and which may merely present the appearance of a COVID-BCG association.

One of such factors is constituted by the level and quality of testing for SARS-CoV-2. Many countries where the BCG vaccination is included in National Vaccination Calendars are countries with low and lower middle per capita income. This may be reflected in a lower test coverage and create the appearance of a more favorable COVID-19 situation in BCG⁺ countries. This explanation, however, cannot underlie the slow dynamics of morbidity and mortality in countries such as, for example, Singapore, where test coverage per million people is comparable to that in the USA and Belgium [7] and is not supported by data from Miller et al. [19].

Another important factor is constituted by the speed and rigor with which quarantine measures are implemented. It cannot be ruled out that there is a connection between this indicator and BCG vaccination policy, since both indicators depend on the historical features of the way epidemiological services and health systems are organized.

Another factor may be cross-country differences in the prevalence of comorbid conditions that affect the course of COVID-19, in particular, obesity, as well as cardiovascular and oncological diseases [5, 17]. For some of these conditions (for example, for oncological diseases), the prevalence is shown to be dependent on per capita income (the latter is associated with the prevalence of tuberculosis and, therefore, with BCG vaccination policy) [22], which may indirectly contribute to the COVID-BCG association. The relationship between other diseases and income is more complex [12].

In general, there is a clear connection between a mandatory BCG vaccination policy and a more favourable COVID-19 course. Does BCG play a direct role in the formation of antiviral immunity? Clinical trials (CT), mathematical modeling of the epidemiological process with the inclusion of various factors, in addition to the BCG vaccination, as well as an analysis of fundamental data on the effect of BCG on the immune response are of great importance in answering this question.

Scientific background. The effect of BCG on antiviral immunity

It is well known that the protective ability of vaccines results from the induction of the formation of antigen-specific immune memory cells, which ensure the development of a faster and more pronounced immune response during a subsequent infection of the host with the corresponding pathogen.

В целом, прослеживается четкая связь между политикой обязательной БЦЖ-вакцинации и более благоприятным течением COVID-19. Играет ли БЦЖ непосредственную роль в формировании противовирусного иммунитета? Большое значение для ответа на этот вопрос имеет проведение клинических исследований (КИ), математическое моделирование эпидемиологического процесса с включением в модель разнообразных факторов, помимо БЦЖ-вакцинации, а также анализ фундаментальных данных о влиянии БЦЖ на иммунный ответ.

Научные предпосылки. Влияние БЦЖ на противовирусный иммунитет

Хорошо известно, что протективная способность вакцин обусловлена индукцией образования антигенспецифичных клеток иммунологической памяти, обеспечивающих развитие более быстрого и выраженного иммунного ответа при последующем инфицировании организма соответствующим патогеном. Однако исследования последних лет показывают, что вакцины (и предшествующие инфекции) могут влиять на иммунный ответ и изменять течение инфекционных заболеваний, вызванных другими, «посторонними» патогенами, то есть индуцировать так называемый гетерологичный иммунный ответ. В основе гетерологичного иммунитета могут лежать разные механизмы. На уровне Т-лимфоцитов они включают кросс-реактивность образуемых Т-лимфоцитов, изменение иерархии иммунодоминантных эпитопов при последующем инфицировании, фоновую («bystander») цитокинопосредованную и TCR-независимую активацию лимфоцитов, специфичных к «посторонним» антигенам [18]. Все перечисленные эффекты описаны для БЦЖ. БЦЖ обладает выраженным адъювантным эффектом и способностью смешать иммунный ответ в сторону Т-хелперного ответа 1 типа. Это является основой для «фоновой» стимуляции Т-лимфоцитов посторонней специфичности. Показано, что БЦЖ может индуцировать образование лимфоцитов Th1 и Th17, специфичных к «посторонним» патогенам [6, 14]; у мышей вакцинация БЦЖ индуцировала гетерологичный иммунитет по отношению к инфекции *Vaccinia virus*, который проявлялся в снижении вирусной нагрузки при инфицировании животных вирусом и был опосредован IFN γ -продуцирующими лимфоцитами CD4 [18].

Другим механизмом является индукция так называемого тренированного иммунитета (trained immunity) [21]. Концепция тренированного иммунитета определяет его как

However, various studies of recent years show that vaccines (and previous infections) can affect the immune response and change the course of infectious diseases caused by other, “unrelated” pathogens, i.e. induce a so-called heterologous immune response. Heterologous immunity can be based on different mechanisms. At the level of T-lymphocytes, these mechanisms include cross-reactivity of the formed T-lymphocytes, a change in the hierarchy of immunodominant epitopes upon subsequent infection, and background (bystander) cytokine-mediated and TCR-independent activation of lymphocytes specific for “unrelated” antigens [18]. All of these effects have been described for BCG. BCG has a pronounced adjuvant effect and the ability to shift the immune response towards the type 1 T helper response. This is the basis for a “background” stimulation of T-lymphocytes of unrelated specificity. It was shown that BCG can induce the formation of Th1 and Th17 lymphocytes specific for “unrelated” pathogens [6, 14]; in mice, the BCG vaccination induced a heterologous immunity against a *Vaccinia virus* infection. This type of immunity manifested itself in a decrease in viral load upon the infection of the animals with the virus and was mediated by IFN γ -producing CD4 lymphocytes [18].

Another mechanism is the induction of the so-called trained immunity [21]. The concept of trained immunity is defined as the body’s ability to develop an enhanced immune response mediated by cells of innate immunity in a secondary infection caused by the same or another microorganism. It has been shown that in adults after BCG vaccination, monocytes acquire the characteristics of “trained” cells, which is manifested in the form of an increased expression of a number of surface markers (CD14, TLR4) and the production of pro-inflammatory cytokines [4, 9, 15, 27]. In experimental mice models, BCG provided a protective response to “unrelated” infections [15, 27], although not to all of them [9]. An increase in the level of pro-inflammatory cytokine production after the BCG vaccination has also been shown for NK cells [16]. It is customary to associate these effects of BCG with epigenetic reprogramming of innate immune cells, in particular, with the modification of histones associated with TNF α , IL-6, IL-1 β and TLR4 genes, as well as with metabolic shifts in cells, in particular, with a shift in metabolism from oxidative phosphorylation to aerobic glycolysis [3, 6]). In clinical studies, the BCG vaccine reduced the viral load upon infection with an attenuated strain of the yellow fever virus. The protective effect was associated with epigenetic reprogramming of innate immune cells and the induction of a “trained” immunity; a decrease in viremia was associated with an increased production of IL-1 β [4].

Epidemiological studies provide evidence for the ability of BCG to increase the level of protection

способность организма развивать усиленный иммунный ответ, опосредованный клетками врожденного иммунитета, при вторичной инфекции, вызванной тем же или другим микроорганизмом. Показано, что у взрослых людей после вакцинации БЦЖ моноциты приобретают характеристики «тренированных» клеток, что проявляется в виде повышения экспрессии ряда поверхностных маркеров (CD14, TLR4) и продукции провоспалительных цитокинов [4, 9, 15, 27]. В экспериментальных моделях на мышах БЦЖ оказывала протективный ответ по отношению к «посторонним» инфекциям [15, 27], хотя и не ко всем [9]. Повышение уровня продукции провоспалительных цитокинов после вакцинации БЦЖ показано также для НК-клеток [16]. Эти эффекты БЦЖ принято ассоциировать с эпигенетическим репрограммированием клеток врожденного иммунитета, в частности, с модификацией гистонов, ассоциированных с генами TNF α , IL-6, IL-1 β , TLR4, а также с метаболическими сдвигами в клетках, в частности, со смещением метаболизма от окислительного фосфорилирования к аэробному гликолизу [3, 6]. В клинических исследованиях вакцина БЦЖ снижала вирусную нагрузку при инфицировании аттенуированным штаммом вируса желтой лихорадки. Протективный эффект был связан с эпигенетическим репрограммированием клеток врожденного иммунитета и индукцией «тренированного» иммунитета; снижение виремии было ассоциировано с повышенной продукцией IL-1 β [4].

Эпидемиологические исследования свидетельствуют в пользу способности БЦЖ увеличивать уровень протекции против «посторонних» патогенов, поскольку показывают, что БЦЖ-вакцинация новорожденных снижает детскую смертность [2, 8, 10]. Имеются сведения о снижении риска развития меланомы и лейкемии у детей, вакцинированных БЦЖ [20].

Таким образом, способность БЦЖ индуцировать гетерологичный и тренированный иммунитет показана во многих исследованиях. Ключевым вопросом, однако, является вопрос о длительности БЦЖ-индуцированной протекции и способности БЦЖ-вакцины, примененной в детстве, влиять на уровень протекции против вирусной инфекции через много лет.

БЦЖ представляет собой живую вакцину и потенциально способна к персистенции. Однако длительность персистенции БЦЖ и поддержания БЦЖ-индуцированного иммунитета точно не известны. С одной стороны, показано поддержание БЦЖ-индуцированного Т-клеточного ответа в течение 14 лет после вакцинации, а с другой — его существенное уменьшение в период от 3 месяцев до года и за-

against “unrelated” pathogens, since they show that administering the BCG vaccination to newborns reduces infant mortality [2, 8, 10]. There is evidence of a decrease in the risk of developing melanoma and leukemia in children vaccinated with BCG [20].

Thus, the ability of BCG to induce heterologous and trained immunity has been shown in many studies. The key question, however, is the question of the duration of BCG-induced protection and the ability of the BCG vaccine used in childhood to influence the level of protection against viral infection many years later.

BCG is a live vaccine and is potentially capable of persistence. However, it is not known exactly for how long BCG persistence may last and for how long a BCG-induced immunity may be maintained. On the one hand, it was shown that BCG-induced T-cell response was maintained for 14 years after vaccination, and on the other hand, there are also data demonstrating a significant decrease in this response in the period from 3 months to 1 year and then over 3 years from the moment of vaccination [25]. According to experts, the duration of BCG-induced protective immunity is unlikely to exceed 7–15 years (which explains, in particular, the timing of BCG revaccination in Russia (7 years) and in several other countries (6–15 years)). The duration of protection against “unrelated” pathogens is most likely shorter than of that against specific ones. At the same time, heterologous protection based on the formation of cross-reactive clones may last longer than the protection associated with the induction and maintenance of trained immunity [18]. Indeed, in studies carried out on volunteers, the heterologous response of Th1/Th17 lymphocytes was preserved for a year after the BCG vaccination, while the same authors recorded an increased production of pro-inflammatory cytokines by innate immune cells only for 3 months [14].

Thus, the question arises whether BCG vaccination of newborns can affect COVID-19 morbidity and mortality, which are recorded mainly in the adult population. In this regard, it is important to note that the BCG vaccination is carried out in countries with a higher burden of tuberculosis. These countries are characterized by the spread of latent tuberculosis infection (LTBI). It can therefore be assumed that the spread of LTBI (and not the BCG vaccination itself) ensures the maintenance of long-term heterologous/trained immunity in countries with a high burden of tuberculosis and thus underlies the “COVID-BCG” association. At the same time, it is significant that the lungs are the main localization site of both SARS-CoV-2 and *M. tuberculosis*. In contrast, BCG, which is administered subcutaneously, is not detected in the lungs [13].

In this regard, the important question is whether BCG revaccination can boost antiviral immunity in the current epidemiological situation.

тем — после 3 лет с момента вакцинации [25]. По мнению специалистов, длительность БЦЖ-индуцированного протективного иммунитета вряд ли превышает 7–15 лет [с чем, в частности, связаны сроки проведения ревакцинации БЦЖ в России (7 лет) и ряде других стран (6–15 лет)]. Сроки протекции по отношению к «посторонним» патогенам, скорее всего, ниже, чем к специфическим. При этом гетерологичная протекция, основанная на образовании кросс-реактивных клонов, может быть более длительной, чем протекция, связанная с индукцией и поддержанием «тренированного» иммунитета [18]. Действительно, в исследованиях на добровольцах было показано сохранение гетерологичного ответа лимфоцитов Th1/Th17 в течение года после вакцинации БЦЖ, тогда как увеличенную продукцию клетками врожденного иммунитета провоспалительных цитокинов те же авторы регистрировали только в течение 3 месяцев [14].

Таким образом, возникает вопрос, может ли БЦЖ-вакцинация новорожденных влиять на заболеваемость и смертность от COVID-19, регистрируемые, в основном, во взрослой популяции. В этой связи важно отметить, что БЦЖ-вакцинация проводится в странах с более высоким бременем туберкулеза. Для этих стран характерно распространение латентной туберкулезной инфекции (ЛТИ). Поэтому можно предположить, что именно распространение ЛТИ (а не собственно вакцинация БЦЖ) обеспечивает поддержание длительного популяционного гетерологичного/тренированного иммунитета в странах с высоким бременем туберкулеза и лежит в основе ассоциации «COVID-BCG». Существенно при этом, что легкие являются основным местом локализации и SARS-CoV-2, и *M. tuberculosis*. БЦЖ, напротив, при подкожном введении в легких не определяется [13].

В связи с этим важным является вопрос о том, может ли ревакцинация БЦЖ усилить противовирусный иммунитет в текущей эпидемиологической ситуации.

Использование БЦЖ для стимуляции протективного иммунитета в условиях распространения COVID-19

23 марта 2020 г. на Интернет-ресурсах появилось объявление о намерении четырех стран провести рандомизированные КИ эффективности вакцинации БЦЖ для защиты медицинского персонала от COVID-19 [11]. По состоянию на 7 апреля на сайте clinicaltrials.gov были зарегистрированы два КИ, запланированные к проведению в Австралии (NCT04327206)

The use of BCG to stimulate protective immunity during the spread of COVID-19

On March 23, 2020, an announcement appeared in Internet resources about the intention of four countries to conduct randomized clinical trials testing the effectiveness of the BCG vaccination in protecting medical personnel from COVID-19 [11]. As of April 7, two clinical trials, scheduled to be carried out in Australia (NCT04327206) and the Netherlands (NCT04328441), were registered on clinicaltrials.gov. As of April 22, two more clinical trials were registered, aimed at studying the possibility of reducing the morbidity and severity of COVID-19 by BCG vaccination (NCT04350931, Egypt; NCT04348370, USA). The intention of the studies is to boost the antiviral immunity of the most vulnerable groups of the population, specifically, medical workers and the elderly, through BCG vaccination. According to the WHO, however, there is no evidence that BCG has the ability to enhance antiviral immunity [26]. The question arises about the feasibility and advisability of conducting clinical trials to revaccinate vulnerable groups in Russia. In our opinion, there are several grounds for conducting such trials.

First, such clinical trials will provide accurate data on the presence of heterologous protective activity of BCG in relation to the SARS-CoV-2 infection. Given that, according to experts, the spread of SARS-CoV-2 cannot be completely stopped quickly and that 40–70% of the world's population are expected to get COVID-19, while the infection may become seasonal, obtaining this information may become crucial for containing the spread of the SARS-CoV-2 infection (as well as other infections) in the future.

Second, if there is a protective effect, as expected, revaccination will immediately protect at least some of the people in the most vulnerable groups of the population. Given BCG's adjuvant effect and the relatively low prevalence of LTBI in Russia (according to our data, the level among people without contact with tuberculosis patients is less than 15% [23]), the chances that revaccination will increase heterologous/trained immunity in the population are quite high.

Third, in Russia, there is an established system for the production of the BCG vaccine, which makes it possible to organize such clinical trials fairly quickly.

It should be noted that BCG vaccination (revaccination) cannot be considered as a means of treating patients already infected with SARS-CoV-2, but only as a method of increasing protective antiviral population immunity in non-infected people. The latter point is important due to the high adjuvant activity of BCG and the risk of stimulating an undesirable inflammatory response in people with severe COVID-19 forms. It is also important to emphasize that quarantine measures currently remain the most effective and necessary mechanism for preventing the spread of the infection.

и Нидерландах (NCT04328441). По состоянию на 22 апреля зарегистрированы еще два КИ, направленных на изучение возможности снижения заболеваемости и тяжести течения COVID-19 путем вакцинации БЦЖ (NCT04350931, Египет; NCT04348370, США). Исследования направлены на повышение противовирусного иммунитета наиболее уязвимых групп населения — медицинских работников и пожилых людей — путем проведения БЦЖ-вакцинации. По мнению ВОЗ, однако, доказательных данных о наличии у БЦЖ способности повышать противовирусный иммунитет нет [26]. Встает вопрос о возможности и целесообразности проведения КИ по ревакцинации уязвимых групп населения в России. На наш взгляд, к проведению таких испытаний есть несколько предпосылок.

Первое. Проведение КИ позволит получить точные данные о наличии гетерологичной протективной активности БЦЖ по отношению к инфекции SARS-CoV-2. С учетом того, что, по мнению специалистов, полностью прекратить распространение SARS-CoV-2 быстро не удастся и ожидается, что 40-70% населения Земли переболеют COVID-19, а инфекция может стать «сезонной», получение этих сведений может оказаться существенным для сдерживания распространения инфекции SARS-CoV-2 (а также других инфекций) в будущем.

Второе. В случае наличия предполагаемого протективного эффекта ревакцинация позволит уже сейчас защитить хотя бы часть людей, входящих в наиболее уязвимые группы населения. С учетом наличия у БЦЖ адьювантного эффекта и относительно невысокого уровня распространения в России ЛТИ (по нашим данным, у людей без контакта с больными туберкулезом — менее 15% [23]), шансы, что ревакцинация повысит популяционный гетерологичный/тренированный иммунитет достаточно велики.

Третье. В России есть налаженная система производства вакцины БЦЖ, что позволяет в достаточно короткие сроки организовать подобные КИ.

Следует отметить, что вакцинация (ревакцинация) БЦЖ не может рассматриваться как средство терапии уже инфицированных SARS-CoV-2, а только как метод повышения протективного популяционного противовирусного иммунитета у неинфицированных людей. Последнее важно в связи с высокой адьювантной активностью БЦЖ и риском стимуляции нежелательного воспалительного ответа у людей с тяжелыми формами COVID-19. Важно также подчеркнуть, что на сегодняшний день карантинные меры остаются наиболее действенным и необходимым механизмом предупреждения распространения инфекции

Conclusion

1. BCG has an adjuvant effect, the ability to stimulate a type 1 response and to induce heterologous and trained immunity, in particular, against viruses. BCG revaccination can potentially stimulate protective antiviral population immunity.

2. Existing data show a link between mandatory BCG vaccination and a relatively more favorable COVID-19 course in different countries. This relationship may be due to the direct effect of BCG, as well as to other factors, including those related to the induction of heterologous/trained immunity (for example, the incidence of LTBI) and those not related to it (such as cross-country differences in test coverage, the objectivity of the information provided, the rigor and speed of quarantine measures, etc.).

3. The answer to the question about the factors underlying the “COVID-BCG” association can be given by mathematical modeling of the epidemiological process, which must include various factors in addition to the BCG vaccination, as well as by the results of clinical trials on BCG vaccination/revaccination for vulnerable population groups. Conducting such clinical trials in Russia is advisable.

Заключение

1. БЦЖ обладает адьювантным эффектом, способностью стимулировать Th ответ типа 1, индуцировать гетерологичный и тренированный иммунитет, в частности, по отношению к вирусам. Ревакцинация БЦЖ потенциально может стимулировать протективный популяционный противовирусный иммунитет.

2. Существующие данные показывают наличие связи между обязательной вакцинацией БЦЖ и относительно более благоприятным течением COVID-19 в разных странах. Эта связь может быть обусловлена непосредственным эффектом БЦЖ, а также другими факторами, как связанными с индукцией гетерологичного/тренированного иммунитета (например, уровнем распространения ЛТИ), так и не связанными с ним (межстрановые различия по уровню тестирования, объективность представляемой информации, жесткость и скорость принятия карантинных мер и др.).

3. Ответ на вопрос о факторах, лежащих в основе ассоциации «COVID-BCG», может дать математическое моделирование эпидемиологического процесса с включением в анализ различных факторов, помимо вакцинации БЦЖ, а также результаты КИ по вакцинации/ревакцинации уязвимых групп населения. Проведение соответствующих КИ в России представляется целесообразным.

Список литературы/References

1. Илларионов А. Вакцинация БЦЖ и смертность от коронавируса на стадии эпидемиологического «взрыва». Персональная страница А. Илларионова. Livejournal. [Illarionov A. BCG and coronavirus mortality rates at the stage of epidemiological explosion. A. Illarionov personal page. Livejournal]. URL: <https://aillarionov.livejournal.com/1169468.html> (31.03.2020)
2. Aaby P., Benn C.S. Saving lives by training innate immunity with Bacille Calmette–Guérin vaccine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, no. 43, pp. 17317–17318. doi: 10.1073/pnas.1215761109
3. Arts R.J.W., Blok B.A., Aaby P., Joosten L.A.B., de Jong D., van der Meer J.W.M., Benn C.S., van Crevel R., Netea M.G. Long-term in vitro and in vivo effects of γ -irradiated BCG on innate and adaptive immunity. *J. Leukoc. Biol.*, 2015, vol. 98, no. 6, pp. 995–1001. doi: 10.1189/jlb.4MA0215-059R
4. Arts R.J.W., Moorlag S.J.C.F.M., Novakovic B., Li Y., Wang S.Y., Oosting M., Kumar V., Xavier R.J., Wijmenga C., Joosten L.A.B., Reusken C.B.E.M., Benn C.S., Aaby P., Koopmans M.P., Stunnenberg H.G., van Crevel R., Netea M.G. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity. *Cell Host Microbe*, 2018, vol. 23, no. 1, pp. 89–100. doi: 10.1016/j.chom.2017.12.010
5. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab. Syndr.*, 2020, vol. 14, no. 3, pp. 247–250. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.013
6. Covián C., Fernández-Fierro A., Retamal-Díaz A., Díaz F.E., Vasquez A.E., Lay M.K., Riedel C.A., González P.A., Bueno S.M., Kalergis A.M. BCG-induced cross-protection and development of trained immunity: implication for vaccine design. *Front Immunol.*, 2019, vol. 10: 2806. doi: 10.3389/fimmu.2019.02806
7. COVID-19 Coronavirus Pandemic. Worldometer. URL: <https://www.worldometers.info/coronavirus> (21.04.2020)
8. De Bree L.C.J., Koeken V.A.C.M., Joosten L.A.B., Aaby P., Benn C.S., van Crevel R., Netea M.G. Non-specific effects of vaccines: current evidence and potential implications. *Semin. Immunol.*, 2018, vol. 39, pp. 35–43. doi: 10.1016/j.smim.2018.06.002
9. De Bree L.C.J., Marijnissen R.J., Kel J.M., Rosendahl Huber S.K., Aaby P., Benn C.S., Wijnands M.V.W., Diavatopoulos D.A., van Crevel R., Joosten L.A.B., Netea M.G., Dulos J. Bacillus Calmette–Guérin-induced trained immunity is not protective for experimental influenza A/Anhui/1/2013 (H7N9) infection in mice. *Front Immunol.*, 2018, vol. 9: 869. doi: 10.3389/fimmu.2018.00869
10. De Castro M.J., Pardo-Seco J., Martín-Torres F. Nonspecific (heterologous) protection of neonatal BCG vaccination against hospitalization due to respiratory infection and sepsis. *Clin. Infect. Dis.*, 2015, vol. 60, no. 11, pp. 1611–1619. doi: 10.1093/cid/civ144
11. De Vriez J. Can a century-old TB vaccine steel the immune system against the new coronavirus. *Science*, 2020, March 23. doi:10.1126/science.abb8297
12. Ford N.D., Patel S.A., Venkat Narayan K.M. Obesity in low- and middle-income countries: burden, drivers and emerging challenges. *Annu. Rev. Public Health.*, 2017, vol. 38, no. 1, pp. 145–164. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031816-044604
13. Kapina M.A., Shepelkova G.S., Mischenko V.V., Sayles P., Bogacheva P., Winslow G., Apt A.S., Lyadova I.V. CD27^{low} CD4⁺ T lymphocytes that accumulate in the mouse lungs during mycobacterial infection differentiate from CD27^{high} precursors in situ, produce IFN- γ , and protect the host against tuberculosis infection. *J. Immunol.*, 2007, vol. 178, no. 2, pp. 976–985. doi: 10.4049/jimmunol.178.2.976
14. Kleinnijenhuis J., Quintin J., Preijers F., Benn C.S., Joosten L.A., Jacobs C., van Loenhout J., Xavier R.J., Aaby P., van der Meer J.W., van Crevel R., Netea M.G. Long-lasting effects of BCG vaccination on both heterologous Th1/Th17 responses and innate trained immunity. *J. Innate Immun.*, 2014, vol. 6, no. 2, pp. 152–158. doi: 10.1159/000355628
15. Kleinnijenhuis J., Quintin J., Preijers F., Joosten L.A., Ifrim D.C., Saeed S., Jacobs C., van Loenhout J., de Jong D., Stunnenberg H.G., Xavier R.J., van der Meer J.W., van Crevel R., Netea M.G. Bacille Calmette–Guérin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2012, vol. 109, no. 43, pp. 17537–17542. doi: 10.1073/pnas.1202870109
16. Kleinnijenhuis J., Quintin J., Preijers F., Joosten L.A.B., Jacobs C., Xavier R.J., van der Meer J.W., van Crevel R., Netea M.G. BCG-induced trained immunity in NK cells: role for non-specific protection to infection. *Clin. Immunol.*, 2014, vol. 155, no. 2, pp. 213–219. doi: 10.1016/j.clim.2014.10.005
17. Lighter J., Phillips M., Hochman S., Sterling S., Johnson D., Francois F., Stachel A. Obesity in patients younger than 60 years is a risk factor for COVID-19 hospital admission. *Clin. Infect. Dis.*, 2020; ciaa415. doi:10.1093/cid/ciaa415
18. Mathurin K.S., Martens G.W., Kornfeld H., Welsh R.M. CD4 T-cell-mediated heterologous immunity between mycobacteria and poxviruses. *J. Virol.*, 2009, vol. 83, no. 8, pp. 3528–3539. doi: 10.1128/JVI.02393-08
19. Miller M.F., Reandelar M.J., Fasciglione K., Roumenova V., Li Y., Otazu G.H. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *medRxiv*, 2020.03.24.20042937. doi: 10.1101/2020.03.24.20042937
20. Morra M.E., Kien N.D., Elmaraezy A., Abdelaziz O.A.M., Elsayed A.L., Halhouli O., Montasr A.M., Vu T.L., Ho C., Foly A.S., Phi A.P., Abdullah W.M., Mikhail M., Milne E., Hirayama K., Huy N.T. Early vaccination protects against childhood leukemia: a systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.*, 2017, vol. 7, no. 1: 15986. doi: 10.1038/s41598-017-16067-0
21. Netea M.G., Quintin J., Van Der Meer J.W.M. Trained immunity: a memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*, 2011, vol. 9, no. 5, pp. 355–361. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.006
22. Ng C.J., Teo C.H., Abdullah N., Tan W.P., Tan H.M. Relationships between cancer pattern, country income and geographical region in Asia. *BMC Cancer*, 2015, vol. 15: 613. doi: 10.1186/s12885-015-1615-0
23. Nikitina I.Y., Panteleev A.V., Sosunova E.V., Karpina N.L., Bagdasarian T.R., Burmistrova I.A., Andreevskaya S.N., Chernousova L.N., Vasilyeva I.A., Lyadova I.V. Antigen-specific IFN γ responses correlate with the activity of M. tuberculosis infection but are not associated with the severity of tuberculosis disease. *J. Immunol. Res.*, 2016: 7249369. doi: 10.1155/2016/7249369
24. The BCG world atlas. 2nd edition. A database of global BCG vaccination policies and practices. 2017. URL: <http://www.bcgatlas.org> (21.04.2020)

25. Weir R.E., Gorak-Stolinska P., Floyd S., Lalor M.K., Stenson S., Branson K., Blitz R., Ben-Smith A., Fine P.E.M., Dockrell H.M. Persistence of the immune response induced by BCG vaccination. *BMC Infect. Dis.*, 2008, vol. 8: 9. doi: 10.1186/1471-2334-8-9
26. WHO: Bacille Calmette–Guérin (BCG) vaccination and COVID-19. Scientific Brief. 12.04.2020. URL: [https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-gu%C3%A9rin-\(bcg\)-vaccination-and-covid-19](https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/bacille-calmette-gu%C3%A9rin-(bcg)-vaccination-and-covid-19)
27. Wout J.W., Poell R., Furth R. The Role of BCG/PPD-activated macrophages in resistance against systemic candidiasis in mice. *Scand. J. Immunol.*, 1992, vol. 36, no. 5, pp. 713–719. doi: 10.1111/j.1365-3083.1992.tb03132.x

Авторы:

Лядова И.В., д.м.н., главный научный сотрудник, зав. лабораторией клеточных и молекулярных основ гистогенеза ФГБУН Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова Российской академии наук, Москва, Россия; зав. кафедрой клеточной биомедицины факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова, Москва, Россия;
Стариков А.А., независимый исследователь, ФГБУН Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова Российской академии наук, Москва, Россия.

Authors:

Lyadova I.V., PhD, MD (Medicine), Head of the Laboratory of Cellular and Molecular Basis of Histogenesis, Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation; Head of the Department of Cellular Biomedicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation;
Starikov A.A., Independent Researcher, Koltzov Institute of Developmental Biology of Russian Academy of Sciences, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 26.04.2020
Принята к печати 06.05.2020

Received 26.04.2020
Accepted 06.05.2020

**Иллюстрации к статье «COVID-19 и вакцинация БЦЖ: есть ли связь?»
(авторы: И.В. Лядова, А.А. Стариков) (с. 459–468)**

Illustrations for the article “COVID-19 and BCG vaccine: is there a link?”
(authors: Lyadova I.V., Staricov A.A.) (pp. 459–468)

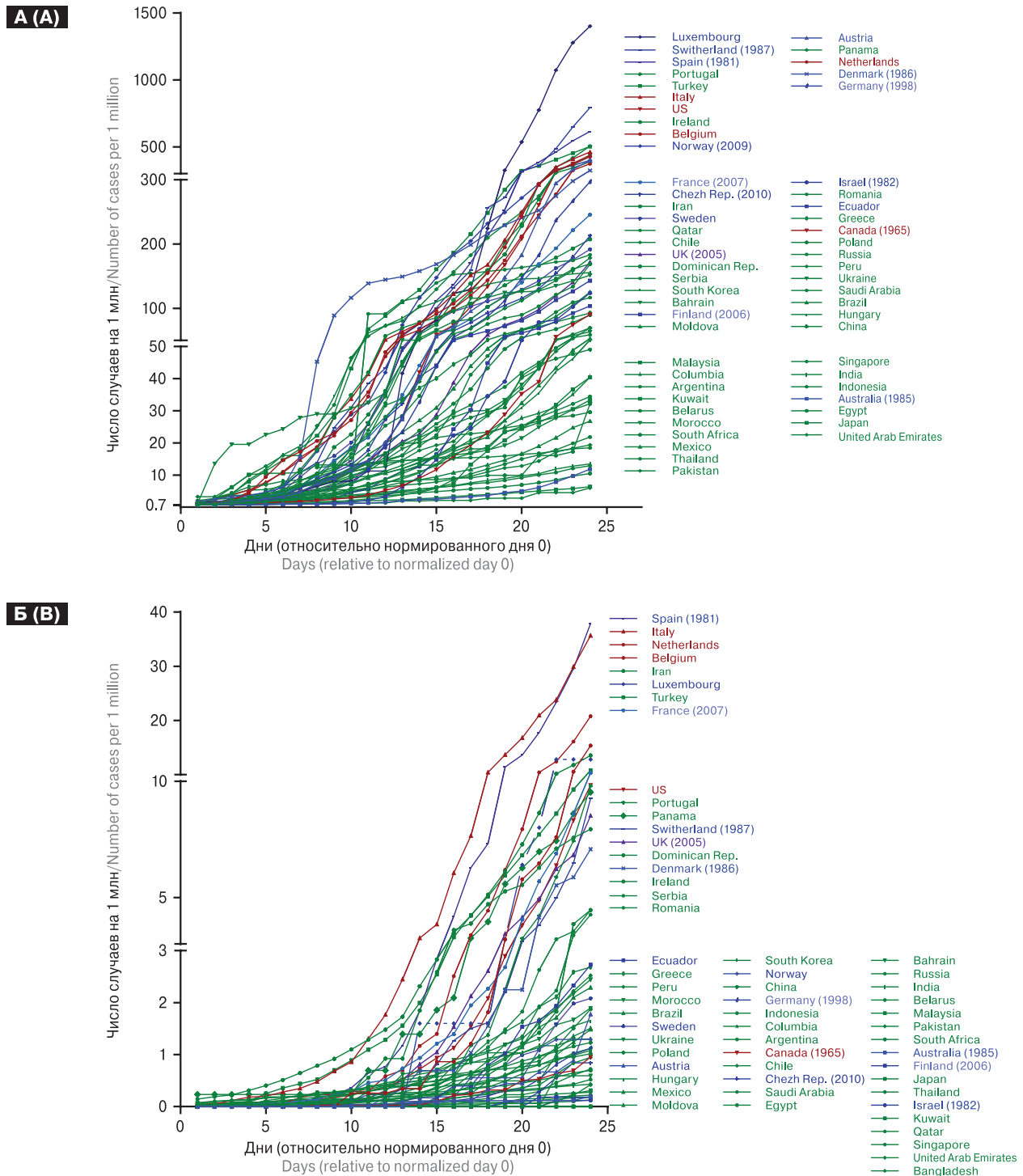


Рисунок. Страновая динамика показателей заболеваемости (А) и смертности (Б) от COVID-19

Figure. Cross-country dynamics of COVID-19 morbidity (A) and mortality (B)

В анализ включены страны с общим количеством случаев более 2000 по состоянию на 21 апреля 2020 г. Данные нормированы относительно первого дня, в который количество случаев COVID-19 в стране превысило 0,7 на миллион населения. Красный цвет — страны, не применявшие политику обязательной БЦЖ-вакцинации для всего населения; синий цвет — страны, ранее применявшие, но отменившие политику обязательной БЦЖ-вакцинации (в скобках указан год прекращения вакцинации); зеленый цвет — страны, применяющие политику обязательной БЦЖ-вакцинации в настоящее время. Страны перечислены в порядке убывания количества случаев (смертности) COVID-19 в каждом из трех сегментов стран.

Included in the analysis are countries with > 2000 cases of COVID-19 (as of April 21, 2020). Data are normalized to the first day when the number of COVID-19 cases exceeded 0.7 per million population. Red, countries that have never implemented national BCG vaccination policy for all. Blue, countries that stopped national BCG vaccination policy for all (year when BCG vaccination was stopped is indicated in the brackets). Green, countries with current national BCG vaccination policy for all. Within each of the three groups, countries are listed in decreasing order.