

**Республиканская научно-практическая  
конференция с международным участием  
«Туберкулез в период пандемии COVID-19:  
трудности диагностики и лечения»**



# **ВАКЦИНАЦИЯ БЦЖ – ЗАЩИТА ОТ COVID-19?**

**Атаев Олег Вадимович**

**ассистент кафедры фтизиатрии и пульмонологии  
ГОО ВПО ДОННМУ ИМ. М. ГОРЬКОГО**

**20 октября 2022 г.**

**г. Донецк**

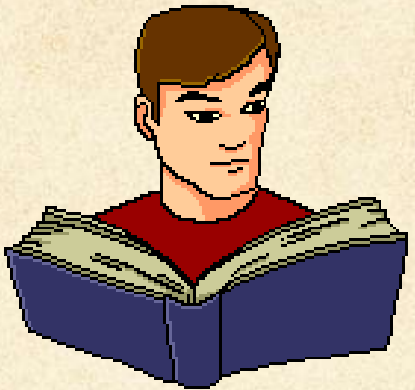
# АКТУАЛЬНОСТЬ

К настоящему времени новая коронавирусная инфекция охватила большую часть мира, представляя серьезную угрозу благосостоянию человечества. Распространение COVID-19 привело к поиску новых эффективных путей лечения и предупреждения инфекции. Наряду с разработкой и применением специфических препаратов в начале борьбы с данным заболеванием встал вопрос о поиске вакцин, способных повлиять на эпидемиологическую обстановку. Изучая статистические данные можно заметить различные показатели заболеваемости и смертности от COVID-19 у стран различной государственной политикой БЦЖ-вакцинирования. Учитывая это одним из подходов стало предложение проведения для уязвимых групп населения вакцинации БЦЖ. Данный вопрос требует сбора, осмысления и систематизации уже имеющихся данных



Для оценки нынешнего состояния перспектив изучения влияния БЦЖ-вакцинирования на эпидемиологическую ситуацию по COVID-19 проанализированы 35 литературных источников, размещенных в базах данных PubMed и Elibrary (как отечественных, так и зарубежных) за период 2019 – 2022 гг.

PubMed



НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ  
БИБЛИОТЕКА  
LIBRARY.RU

The screenshot shows the PubMed.gov search interface. The search bar contains the text "bcg covid-19". Below the search bar, there are buttons for "Save", "Email", and "Send to". The search results are sorted by "Best match" and displayed on page 1 of 44. A "RESULTS BY YEAR" bar chart shows a significant increase in results for 2022 compared to 2019, with the years 2019 and 2022 highlighted by a red box. A notification box suggests using COVID-19 filters from PubMed Clinical Queries. The first search result is titled "BCG versus COVID-19: impact on urology." by Desouky E., published in World J Urol. in 2021. The second result is "BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19?" by O'Neill LAJ and Netea MG.

PubMed.gov

bcg covid-19

Advanced Create alert Create RSS

User Guide

Save Email Send to

Sorted by: Best match Display options

MY NCBI FILTERS

439 results

Page 1 of 44

RESULTS BY YEAR

2019 2022

TEXT AVAILABILITY

Abstract

Free full text

Full text

ARTICLE ATTRIBUTE

Associated data

Use COVID-19 filters from PubMed Clinical Queries to refine your search

Treatment Mechanism Transmission More filters

See more SARS-CoV-2 literature, sequence, and clinical content from NCBI

BCG versus COVID-19: impact on urology.

1 Desouky E.

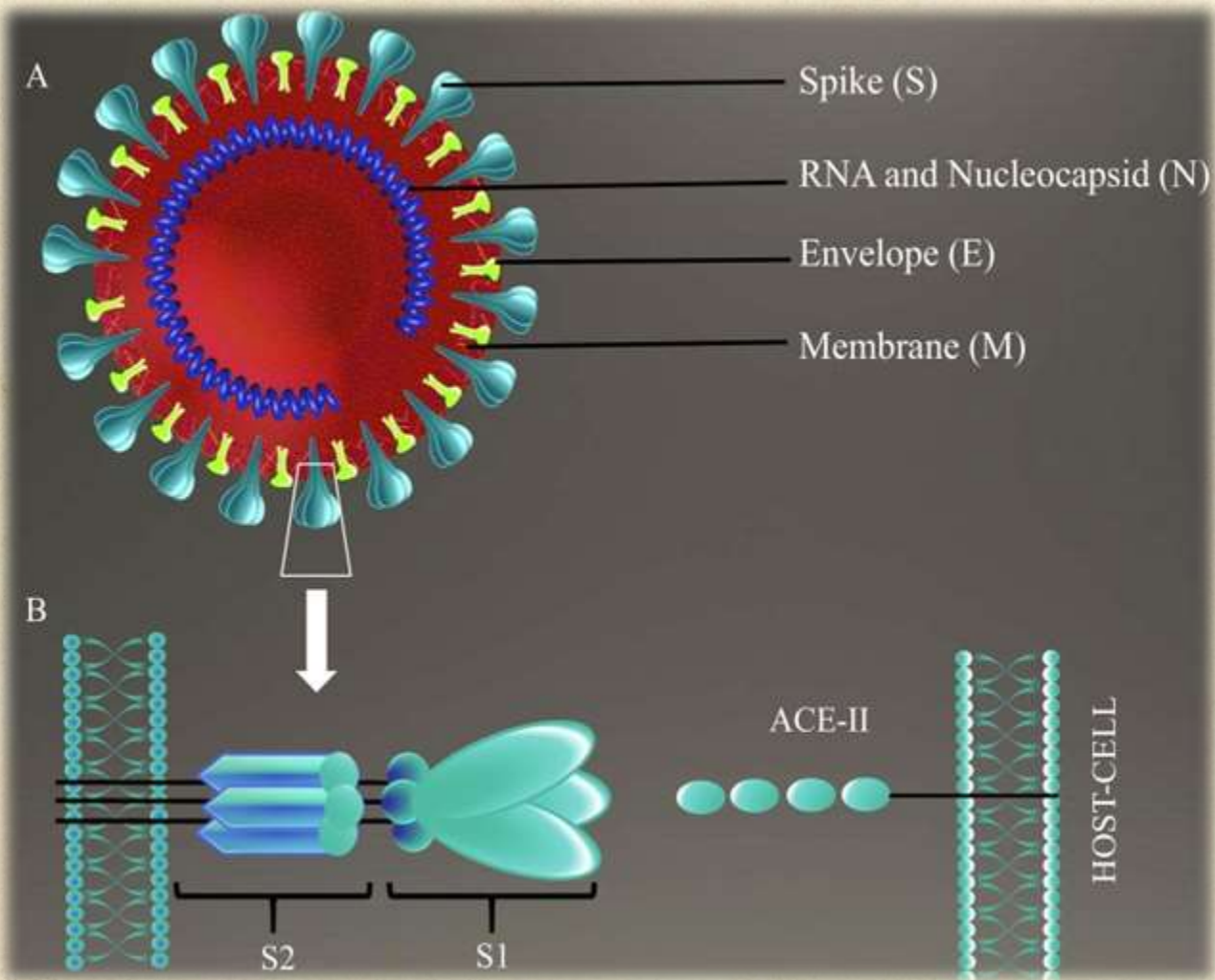
Cite World J Urol. 2021 Mar;39(3):823-827. doi: 10.1007/s00345-020-03251-7. Epub 2020 May 16. PMID: 32417996 Free PMC article. Review.

Share PURPOSE: To search for evidence base for using BCG in the fight against COVID-19 and the possible impact of these clinical trials on urology practice. ...RESULTS: Based on data from some epidemiological studies, there are some current clinical trials on the u ...

BCG-induced trained immunity: can it offer protection against COVID-19?

2 O'Neill LAJ, Netea MG.

# SARS-CoV-2



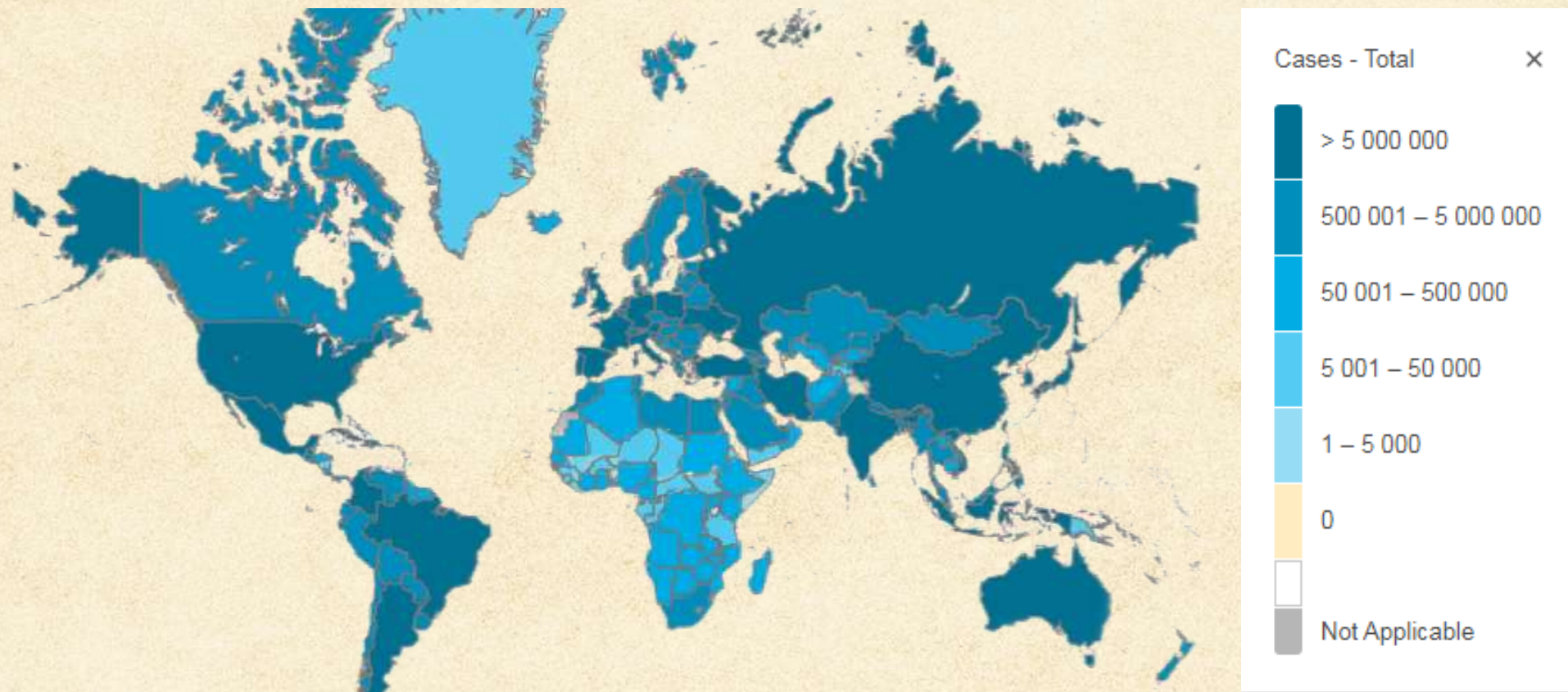
SARS-CoV-2 и его взаимодействие с клеткой-хозяином

SARS-CoV-2 представляет собой бета-коронавирус в оболочке с положительной смысловой одноцепочечной РНК в качестве генома.

(А) Схематическое изображение вириона, содержащего четыре основных структурных белка: белок шипа (S), мембранный (M) белок, белок оболочки (E) и нуклеокапсидный (N) белок

(В) На ней изображено взаимодействие спайкового белка SARS-CoV-2 с ангиотензинпревращающим ферментом-2 (ACE-2) клетки-хозяина. Белок S состоит из двух компонентов: i) S1, который присоединяется к ACE-2 клетки-хозяина, и ii) S2, который опосредует слияние мембраны клетки-хозяина и вирусной мембраны, что приводит к эндоцитозу вирусной частицы клеткой-хозяином.

# ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ СИТУАЦИЯ ПО COVID-19 В МИРЕ



По состоянию на **22.09.2022** всего выявлено **610.866.075** случаев заболевания, количество умерших – **6.510.139**

<https://covid19.who.int/>

После начала пандемии COVID-19 рядом авторов высказывалось мнение о возможном влиянии вакцины БЦЖ на протективный иммунитет против вируса, вызванного COVID-19. На данный момент в мире проводится/проводилось более 20 рандомизированных клинических исследований посвященных эффективности вакцины БЦЖ для защиты от COVID-19

gov Search of: bcg covid - List Results - ClinicalTrials.gov

Showing 1-10 of 27 studies 10 studies per page Show/Hide Columns

Row	Saved	Status	Study Title	Conditions	Interventions	Locations
1	<input type="checkbox"/>	Active, not recruiting	<a href="#">BCG to Reduce Absenteeism Among Health Care Workers During the COVID-19 Pandemic</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Covid19</li> <li>Morbidity</li> <li>Absenteeism</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biological: BCG-Denmark</li> <li>Biological: Saline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bandim Health Project Bissau, SAB, Guinea-Bissau</li> <li>Manhiça Health Research Centre Manhiça, Maputo, Mozambique</li> </ul>
2	<input type="checkbox"/>	Unknown †	<a href="#">Outcome of COVID-19 Cases Based on Tuberculin Test: Can Previous BCG Alter the Prognosis?</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>COVID-19</li> <li>BCG Vaccination</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnostic Test: Tuberculin test</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>AssiutU Assiut, Egypt</li> </ul>
3	<input type="checkbox"/>	Active, not recruiting	<a href="#">Use of BCG Vaccine as a Preventive Measure for COVID-19 in Health Care Workers</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>COVID 19 Vaccine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Biological: BCG vaccine</li> <li>Biological: 0.9% sodium chloride (NaCl) saline solution</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Universidade Federal do Rio de Janeiro Rio De Janeiro, RJ, Brazil</li> </ul>
4	<input type="checkbox"/>	Recruiting	<a href="#">Clinical Trial Evaluating the Effect of BCG Vaccination on the Incidence and Severity of SARS-CoV-2 Infections Among Healthcare Professionals During the COVID-19 Pandemic in Poland</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Covid19</li> <li>BCG Vaccination Reaction</li> <li>SARS-CoV Infection</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Drug: BCG-10 vaccine</li> <li>Drug: 0.9% saline</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Department of Anesthesiology and Intensive Care, University Clinical Center, School of Medicine in Katowice, Medical University of Silesia Katowice, Poland</li> <li>Stefan Żeromski Specialist Hospital Kraków, Poland</li> <li>Voivodeship Hospital nr 2 in the Name of The Saint Queen Jadwiga, University of Rzeszów, Poland Rzeszów, Poland</li> <li>(and 3 more...)</li> </ul>
5	<input type="checkbox"/>	Withdrawn	<a href="#">Covid-19 In Tunisia: An Observational Cross-</a>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Covid 19</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diagnostic Test: Test PCR</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eshmoun Clinical Research Centre</li> </ul>

<https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=bcg+covid&term=&cntry=&state=&city=&dist=>

# ВЗАИМОСВЯЗЬ ТБ И COVID-19

На сегодняшний день туберкулез и COVID-19 являются двумя основными причинами смерти от инфекционных заболеваний в мире



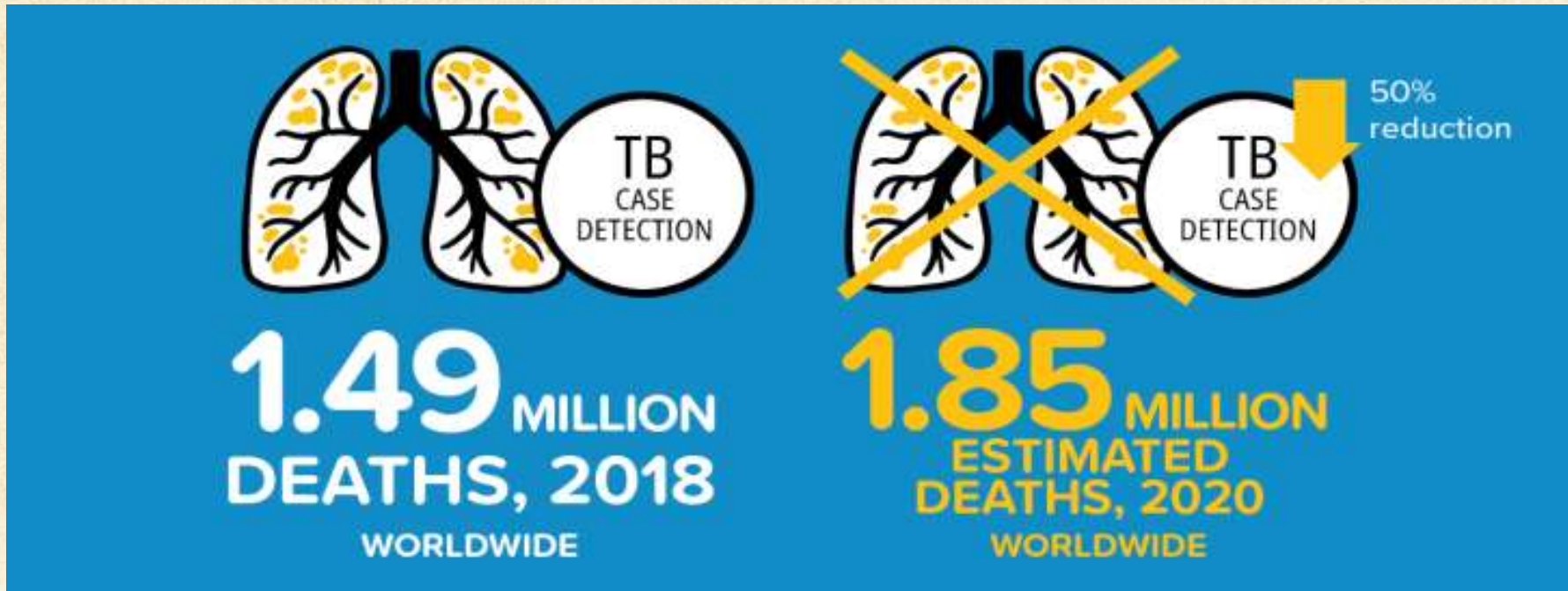
**COVID-19 в анамнезе - фактор риска перехода латентной туберкулезной инфекции в активный туберкулез**



Васильева И.А. «Туберкулез в современном мире: новые риски и научные решения» - Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы туберкулеза и инфекционных заболеваний. Уроки пандемии», г. Москва, 8-10 июня 2022 г

# ВЗАИМОСВЯЗЬ ТБ И COVID-19

Одной из глобальных угроз является снижение количества выявленных больных туберкулезом в период пандемии COVID-19



Снижение количества выявленных случаев заболевания **хотя бы на 50%** может привести к увеличению количества летальных исходов от туберкулеза и составить **1,85 миллиона (возврат к уровню 2012 г.)**



# ВАКЦИНА БЦЖ



Альберт  
Кальметт



Жан-Мари  
Камиль Герен

Вакцина БЦЖ (BCG) – Бацилла Кальметта – Герена (Bacillus Calmette - Guérin)

Вакцинный штамм *M. bovis*, полученный путем длительного пересева (230 последовательных пассажей каждые 3 недели) на картофельной среде с добавлением глицерина и бычьей желчи



# ХРОНОЛОГИЯ СОЗДАНИЯ И ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ВАКЦИНЫ БЦЖ

- 1908 г. - начало эксперимента
- 1919 г. – создание вакцинального штамма
- 1921 г. – первая вакцинация новорожденного (г.Вейль-Галл, Франция)
- 1924 – широкое предоставление вакцины врачам для практического применения
- 1925 г. – Пастеровский институт (Париж) передал в Институт экспериментальной терапии и контроля сывороток и вакцин (Москва) вакцинальный штамм VCG (председатель комиссии по изучению - проф. Л.А. Тарасевич)
- 1928 г. – рекомендовано вакцинировать детей из очагов туберкулезной инфекции
- 1963 г. – внутрикожный способ введения вакцины
- 1985 г. – введение VCG - М

**В  
РФ**

# ЭФФЕКТЫ ВАКЦИНЫ БЦЖ

Помимо противотуберкулезного действия вакцина БЦЖ оказывает ряд иных **неспецифических эффектов**: от повышения устойчивости к иным микобактериям (лепра, язва Бурули) и не микобактериальным патогенам до уменьшения количества аллергических реакций и стимуляции противоопухолевого иммунитета (при раке мочевого пузыря)



## **ЭФФЕКТЫ ВАКЦИНЫ БЦЖ**

**В целом, далеко идущие последствия вакцинации БЦЖ свидетельствуют о ее динамичной роли: выявление NSE, сдерживание воспаления на моделях рака и снижение виремии у нескольких различных патогенов, включая RSV, грипп А, желтую лихорадку и вирус простого герпеса. В целом, исследования направлены на выяснение взаимосвязи между вакцинацией БЦЖ и SARS-CoV-2 посредством биоинформационного анализа биологических и иммунологических путей, лежащих в основе обоих. Определение этой взаимосвязи является первым шагом к пониманию роли, которую вакцинация БЦЖ может играть в предполагаемом иммунитете против COVID-19.**

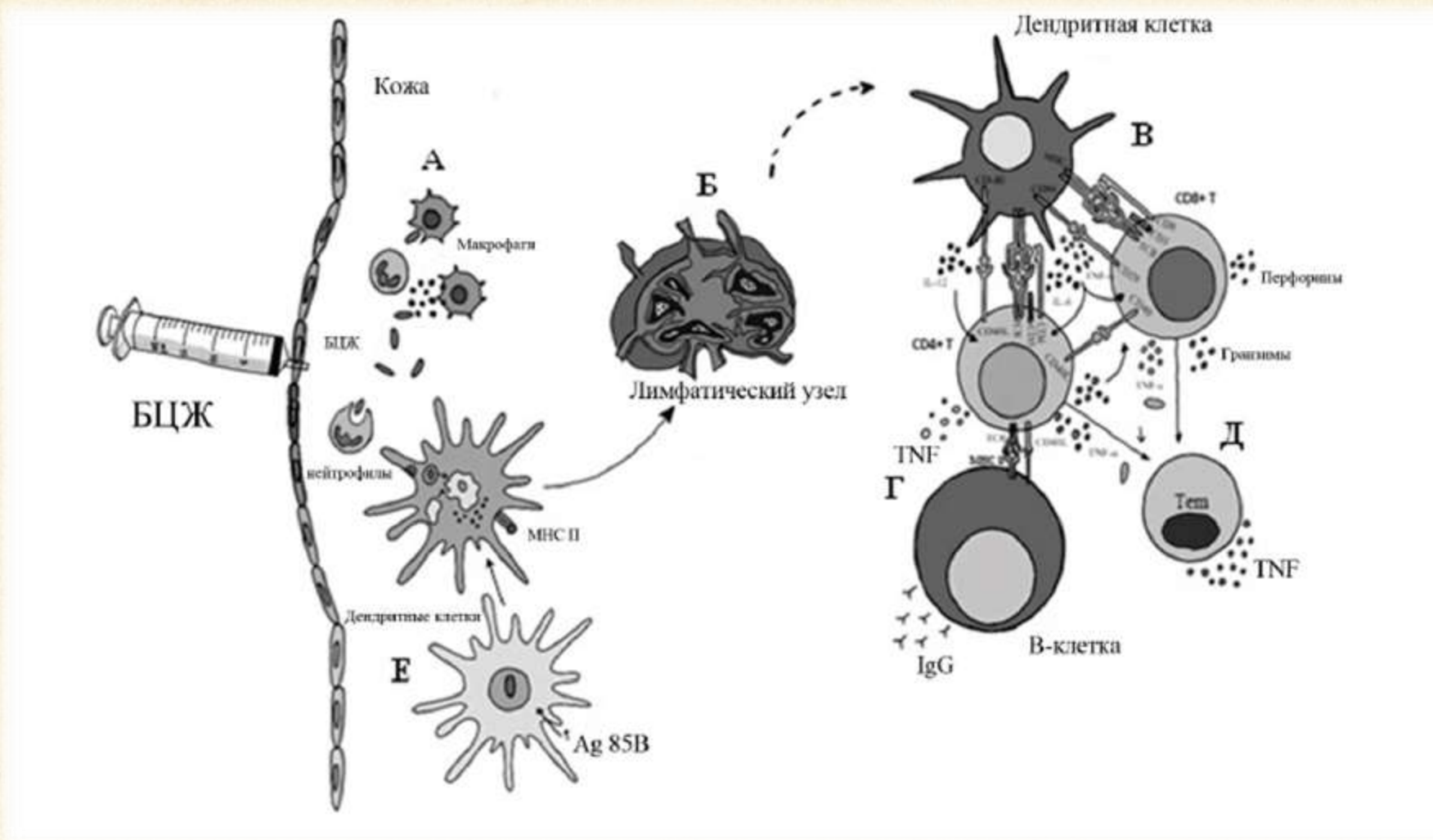
# СТОРОННИКИ И ПРОТИВНИКИ ГИПОТЕЗЫ

Статистически смертность  
от COVID-19 существенно  
ниже в странах, где  
применяется вакцина БЦЖ!  
Уже проводятся  
клинические исследования!

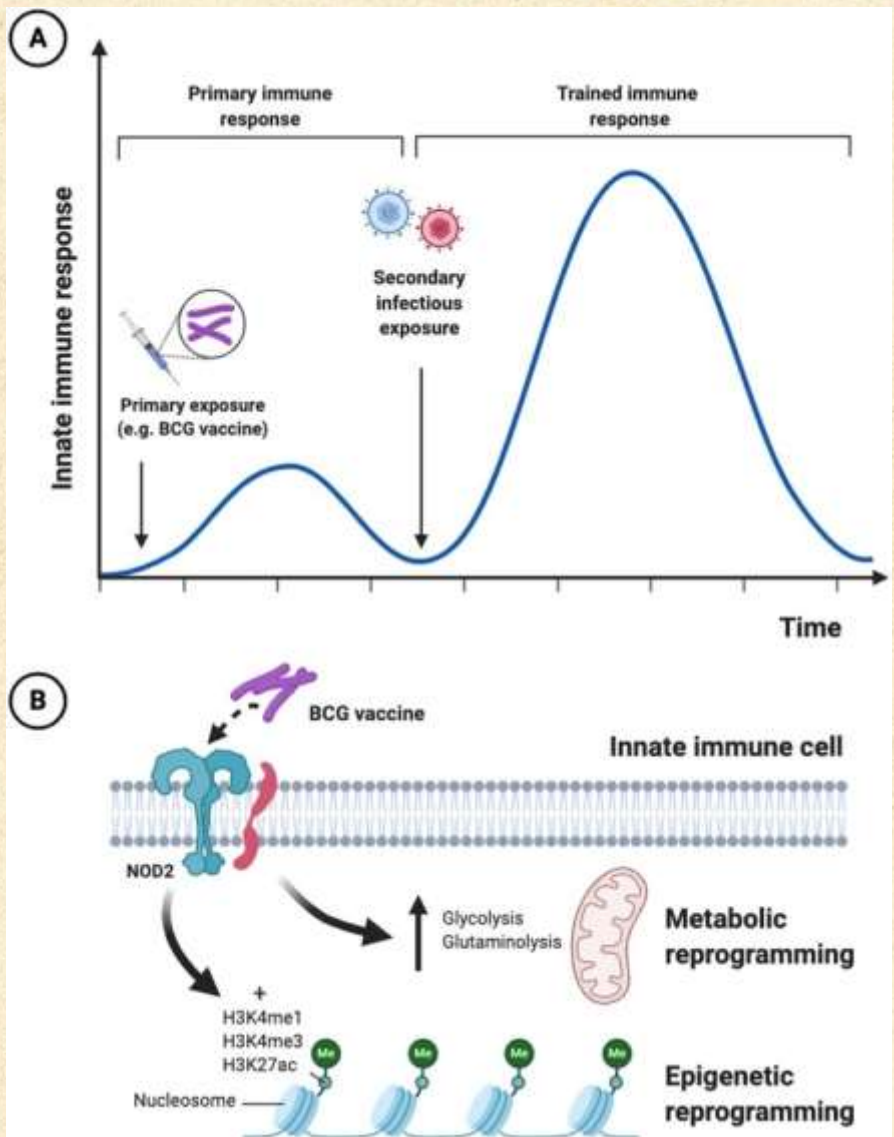
Данные不可靠!  
Эта гипотеза ничего не  
представляет без  
клинических  
исследований!



# МЕХАНИЗМ СПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА, ИНДУЦИРУЕМОГО БЦЖ



Плесковская А.С., Ганеева М.Д., Царева А.В., Мягков Д.А. Вакцинация БЦЖ: иммунологические механизмы про-тиводействия Covid-19 // Технологии живых систем. 2020. Т. 17. № 5. С. 112–128. DOI: 10.18127/j20700997-202005-08.

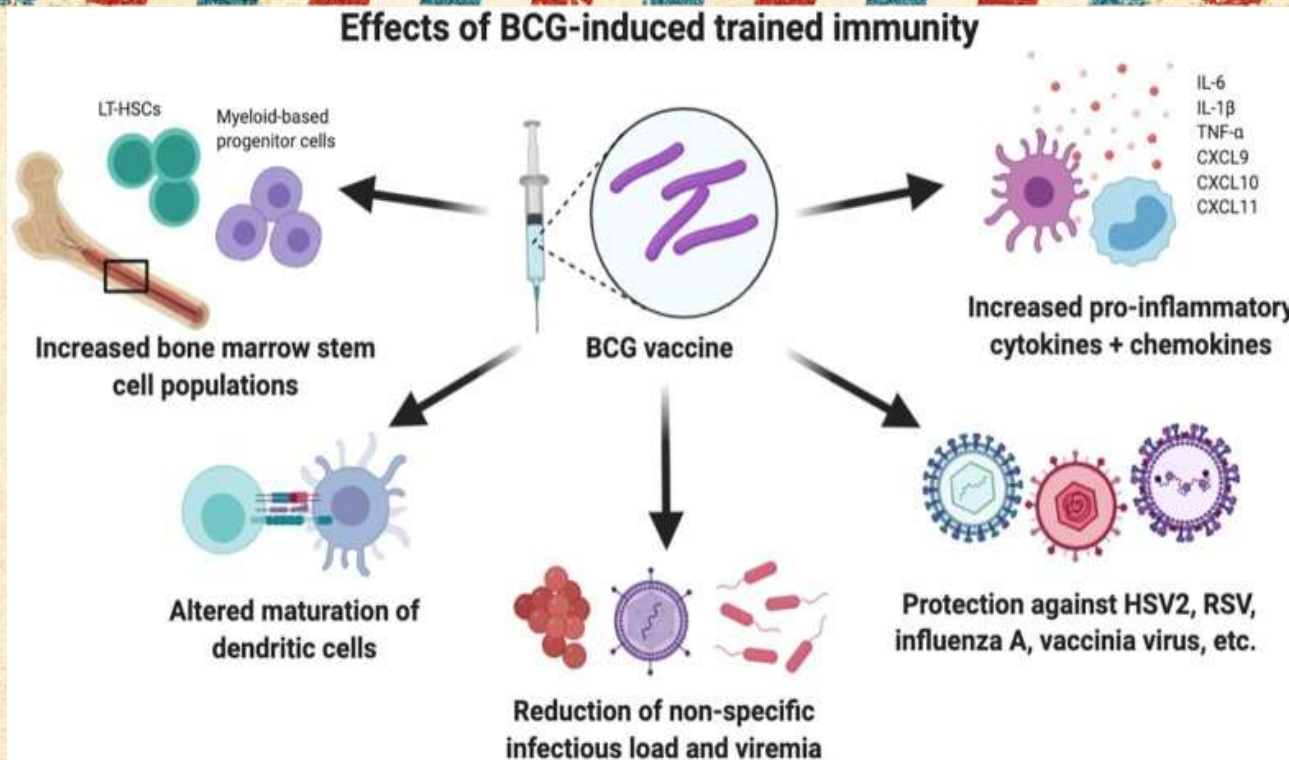


**Тренированный иммунитет, вызванный БЦЖ**

**А) Тренированный иммунитет - это усиление врожденных иммунных реакций после первоначального воздействия, так что последующие реакции усиливаются, представляя собой форму врожденной иммунологической памяти**

**В) Механизмы тренированного иммунитета, вызванного БЦЖ, включают метаболическое и эпигенетическое перепрограммирование врожденных иммунных клеток (например, макрофагов, моноцитов, дендритных клеток), которые усиливают **провоспалительные и антимикробные эффекты**, опосредованные стимуляцией различных внутриклеточных сигнальных путей.**

Moulson AJ, Av-Gay Y. BCG immunomodulation: From the 'hygiene hypothesis' to COVID-19. Immunobiology. 2021 Jan;226(1):152052. doi: 10.1016/j.imbio.2020.152052. Epub 2020 Dec 24. PMID: 33418320; PMCID: PMC7833102.



Эффекты тренированного иммунитета, вызванного БЦЖ. Вакцинация БЦЖ приводит к увеличению выработки провоспалительных цитокинов (например, IL-6, IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ ) и хемокинов (например, CXCL9, CXCL10, CXCL11) клетками врожденного иммунитета, обеспечивает защиту от различных вирусных инфекций (например, ВПГ-2, РСВ, грипп А), снижает неспецифическую инфекционную нагрузку и виремию после заражения инфекцией, способствует альтернативным состояниям созревания дендритных клеток, которые изменяют поляризацию наивных Т-клеток, и увеличивает популяцию стволовых клеток костного мозга, включая долгосрочные гемопоэтические стволовые клетки (LT-HSCs) и миелоидных клеток-предшественников, обусловленных длительностью воздействия



# МЕХАНИЗМ БЦЖ-ИНДУЦИРОВАННОЙ ЗАЩИТЫ ОТ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

## Heterologous lymphocyte responses

- Enhanced immune responses to secondary unrelated infectious agents induced as result of heterologous lymphocyte responses.
- Initiate the activation of CD4 and CD8 memory cells, that are not for targeted antigens, modulate Th1 and Th17 responses to the infections other than mycobacteria in vaccinated individuals

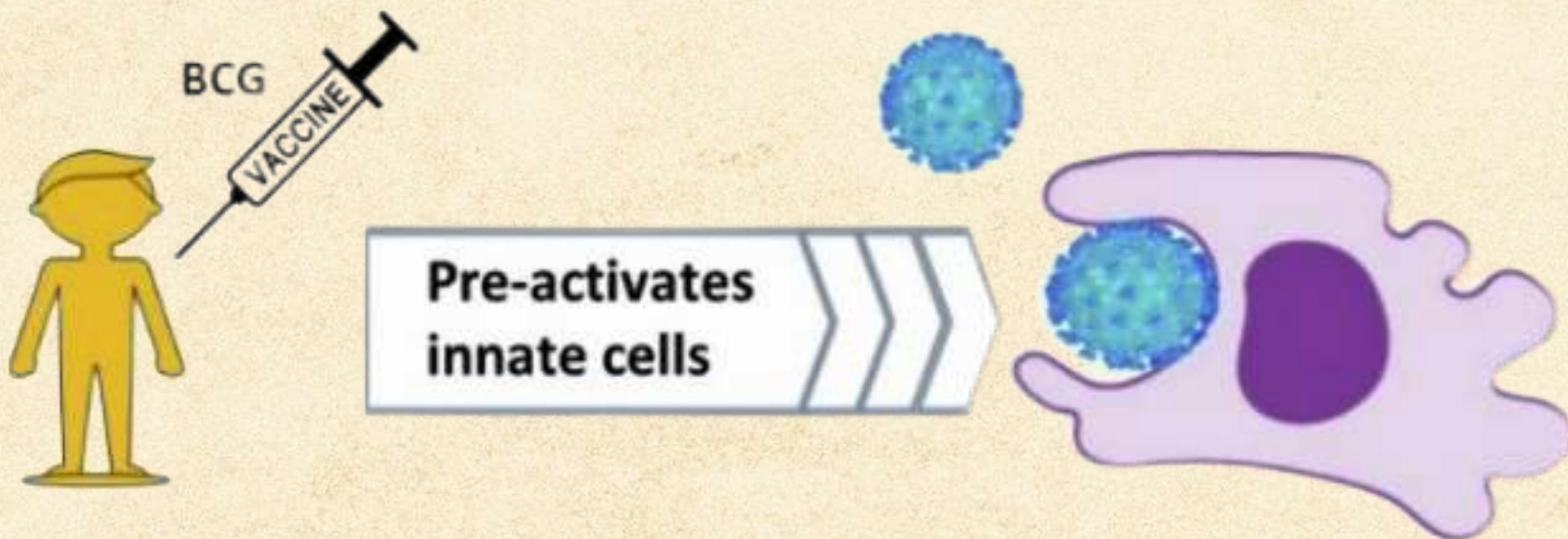
## Innate immune memory

- The functional effects of innate immune cells are altered upon some responses if cells come across a secondary stimulus.
- BCG induce non-specific (off-target) effects by the stimulation of immunological memory in innate immune cells, particularly natural killer (NK) cells, monocytes and macrophages instead of T and B-cell-based adaptive immune mechanisms

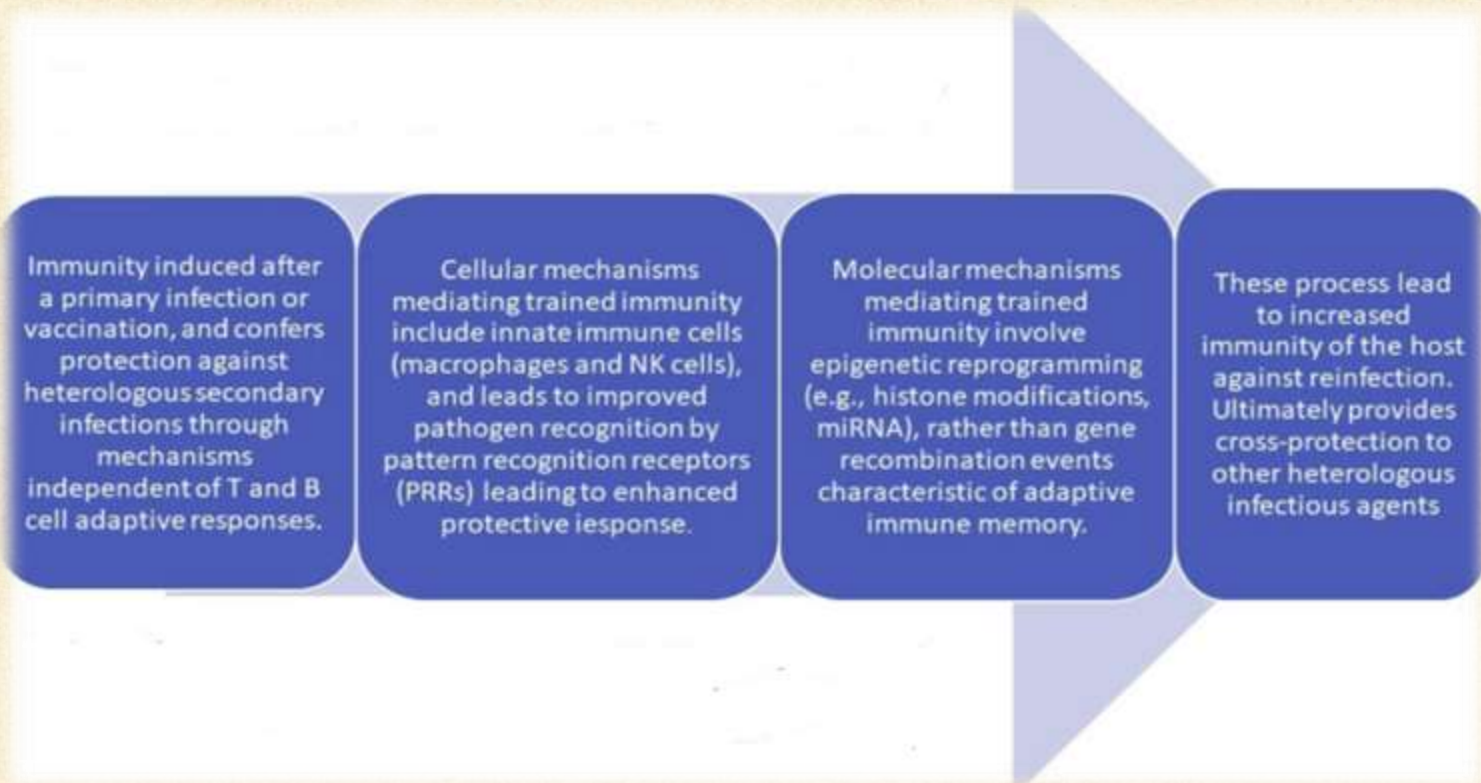
Вакцины вызывают инициацию адаптивного иммунного ответа и развитие иммунологической памяти. Иммунологическая память состоит из развития антиген-специфических Т- и В-клеток, которые защищают от последующего поражения патогеном. Считается, что это связано с вторичным врожденным иммунным ответом, вызванным вакцинацией БЦЖ, который известен как неспецифические эффекты. Эффективность защиты от других инфекций может быть связана с его иммунологической памятью, вызывающей ответ лимфоцитов и тренированный иммунитет

Mohapatra PR, Mishra B, Behera B. BCG vaccination induced protection from COVID-19. Indian J Tuberc. 2021 Jan;68(1):119-124. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.08.004. Epub 2020 Aug 7. PMID: 33641831; PMCID: PMC7413058.

# ТРЕНИРОВАННЫЙ ИММУНИТЕТ

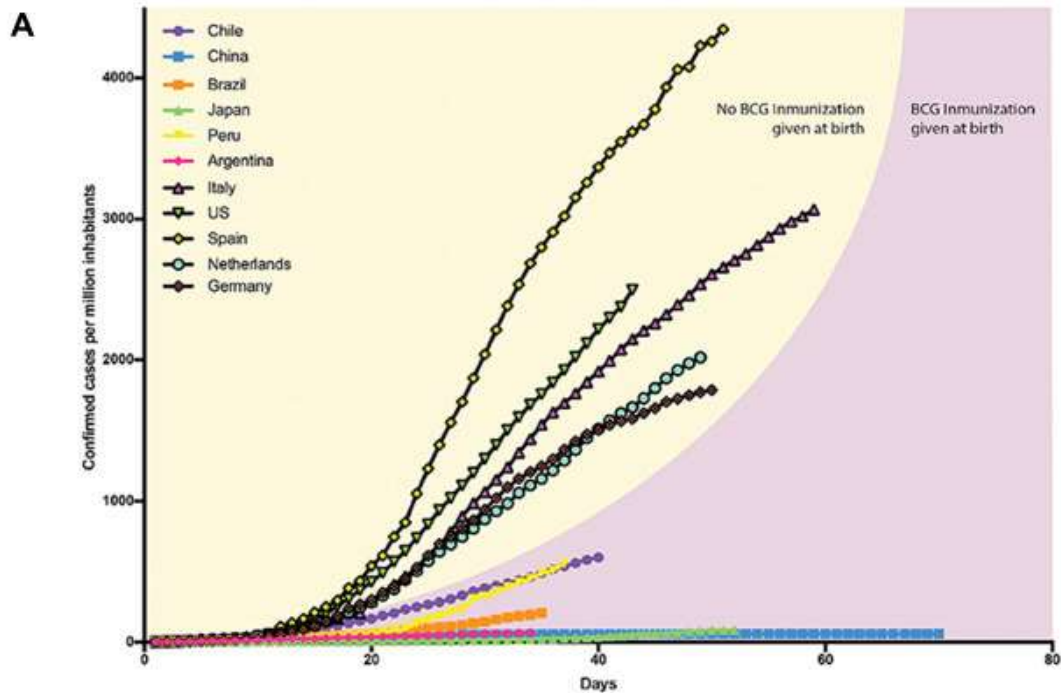


Неспецифические эффекты являются следствием типа неспецифической иммунной памяти, индуцированной после вакцинации, как часть защитного «тренированного иммунитета». Этот тип иммунологической памяти (о прошлых травмах) вырабатывается врожденными иммунными клетками, такими как моноциты, макрофаги и естественные клетки-киллеры, и может быть эффективно индуцирован БЦЖ.

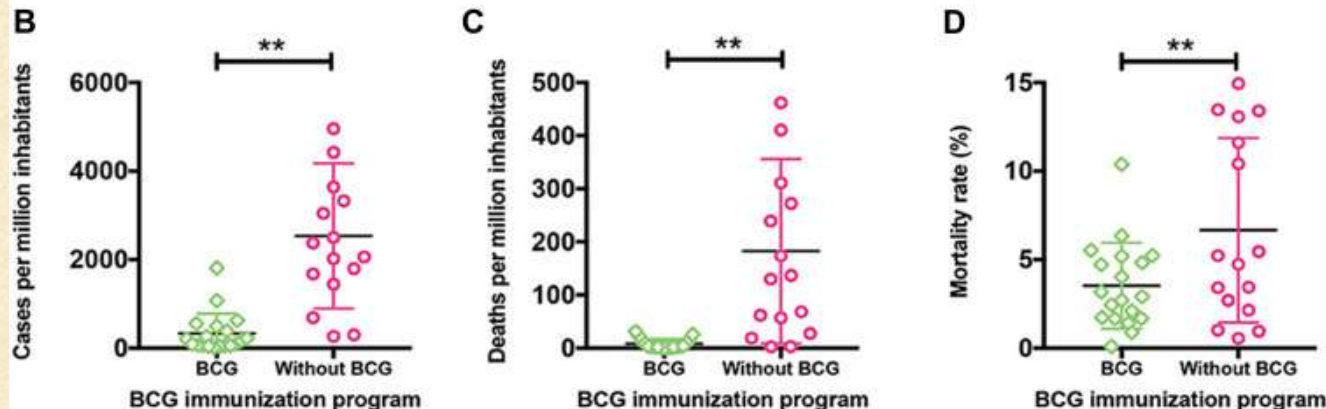


Тяжесть COVID-19 зависит от уровня цитокинового шторма и Т-клеточной лимфопении, и оба они связаны с повреждением легких, респираторным дистресс-синдромом и более высокой смертностью. БЦЖ индуцирует эпигенетическое и функциональное перепрограммирование в моноцитах человека и повышает иммунитет к несвязанным вирусным инфекциям, а интерлейкин (IL)-1 $\beta$  играет роль медиатора тренированных иммунных ответов. Таким образом, после введения живых вакцин наблюдаются стойкие эпигенетические изменения, направленные на усиление противовирусной функции клеток врожденного иммунитета, что способствует более быстрому и лучшему реагированию при повторном заражении

Mohapatra PR, Mishra B, Behera B. BCG vaccination induced protection from COVID-19. Indian J Tuberc. 2021 Jan;68(1):119-124. doi: 10.1016/j.ijtb.2020.08.004. Epub 2020 Aug 7. PMID: 33641831; PMCID: PMC7413058.

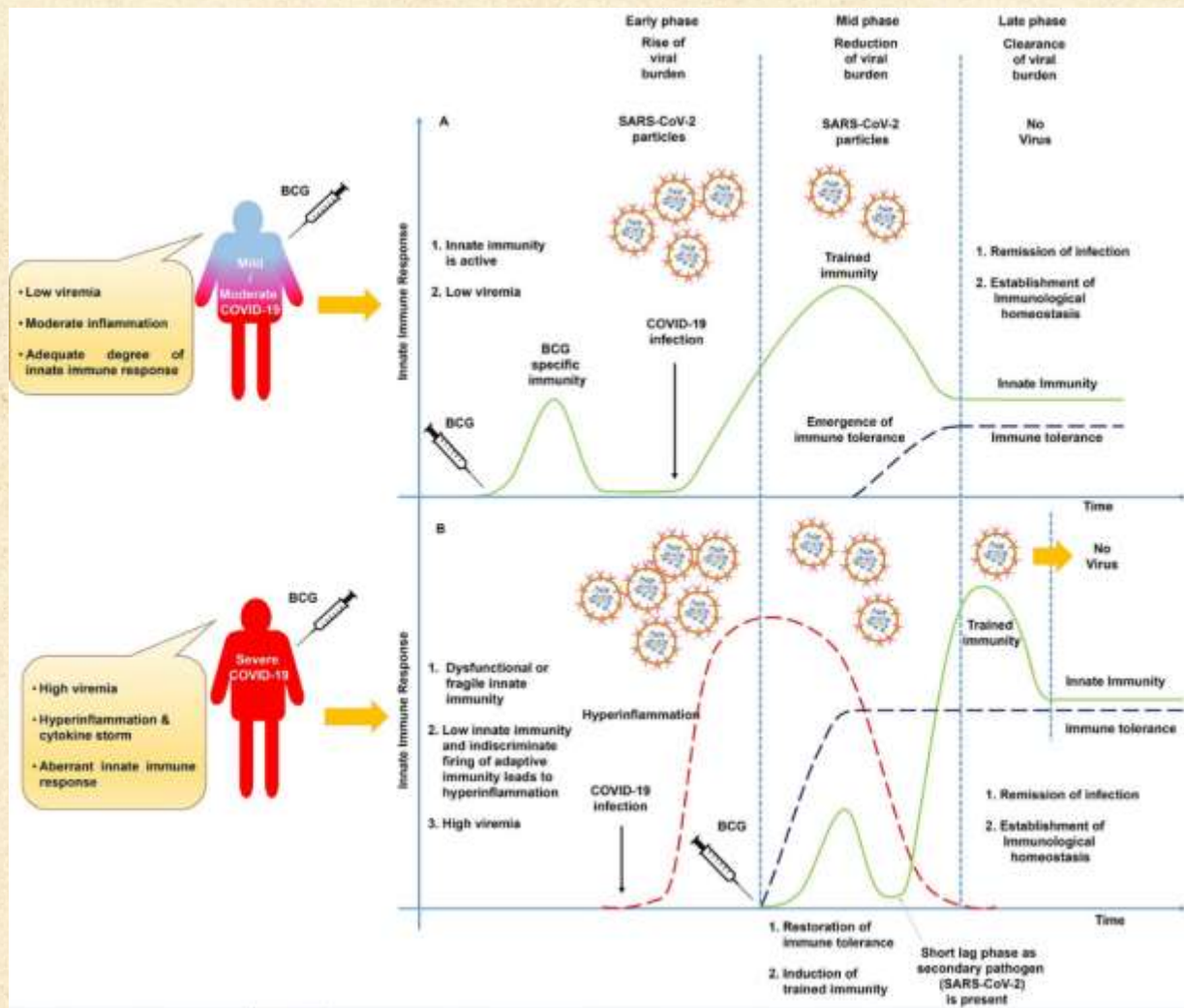


(A) Случаи COVID-19 в разных странах, начиная со дня, когда число случаев превысило 2 случая на миллион, до нескольких месяцев пандемии (апрель 2020 года). Кривые стран, не проводящих программу вакцинации БЦЖ, выделены желтым фоном, а кривые стран, проводящих программу вакцинации БЦЖ при рождении, - розовым фоном, (B) подтвержденные случаи на миллион жителей в странах с БЦЖ и без БЦЖ, (C) смертность на миллион жителей и (D) показатели смертностив странах с БЦЖ и без БЦЖ. Эта цифра основана на собранных данных до апреля 2020 года. **Статистически значимые различия между группами**



Koneru G, Batiha GE, Algammal AM, Mabrok M, Magdy S, Sayed S, AbuElmagd ME, Elnemr R, Saad MM, Abd Ellah NH, Hosni A, Muhammad K, Hetta HF. BCG Vaccine-Induced Trained Immunity and COVID-19: Protective or Bystander? Infect Drug Resist. 2021 Mar 23;14:1169-1184. doi: 10.2147/IDR.S300162. PMID: 33790587; PMCID: PMC8001200.

# ДИНАМИЧЕСКАЯ СВЯЗЬ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ПАТОГЕНЕЗА COVID-19 И ВАКЦИНЫ БЦЖ



Успешная терапия COVID-19 требует как восстановления первичной защиты для устранения вирусной нагрузки, так и ослабления гипервоспаления. БЦЖ может действовать расходящимся образом, поражая обе цели в зависимости от стадии и патологического состояния заболевания.

(А) У здоровых или умеренных пациентов с COVID-19 БЦЖ сначала индуцирует тренированный иммунитет на ранней или средней стадии заболевания, что помогает усилить первичную противовирусную защиту. Одновременно начало толерогенных механизмов ослабит избыточное воспаление и установит гомеостаз.

(В) В тяжелых случаях COVID-19 БЦЖ может сначала активировать толерогенные механизмы для регулирования гипервоспаления, в то время как надежная индукция тренированного иммунитета во второй половине может помочь создать врожденный иммунитет и удалить вирус

Рандомизированное клиническое исследование III фазы **ACTIVATE** ([NCT03296423](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03296423)) подтвердило, что недавняя вакцинация БЦЖ у пожилых людей (> 65 лет) защищает от новых инфекций. В этом исследовании, в котором приняли участие 198 пожилых людей, была продемонстрирована разница между частотой новых инфекций после вакцинации плацебо (42,3%) и вакцинации БЦЖ (25,0%). Кроме того, вакцинированным людям потребовалось больше времени, чтобы заразиться (16 недель), чем тем, кто был вакцинирован плацебо (11 недель). Дальнейший статистический анализ показал, что риск заражения по крайней мере одной новой респираторной инфекцией в течение 12 месяцев снизился на 79% для группы, вакцинированной БЦЖ. Было высказано предположение, что эти преимущества опосредованы провоспалительными цитокинами, такими как IL-10 TNF $\alpha$  и IL1- $\beta$ , и, следовательно, связаны с индукцией тренированного иммунитета. Поддерживая эту точку зрения, у всех пациентов, вакцинированных БЦЖ, наблюдалась повышенная провоспалительная картина после повторной стимуляции мононуклеарных клеток периферической крови

Giamarellos-Bourboulis EJ, Tsilika M, Moorlag S, Antonakos N, Kotsaki A, Domínguez-Andrés J, et al.. Activate: randomized clinical trial of BCG vaccination against infection in the elderly. *Cell*. (2020) 183:315–23.e9. [10.1016/j.cell.2020.08.051](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.051)

# ВЫВОДЫ

1. Вакцина БЦЖ обладает адъювантным эффектом и запускает тренированный иммунитет за счет активации моноцитов, макрофагов, натуральных киллеров. Цитокины, образующиеся при иммунных реакциях с участием этих клеток, повышают неспецифические защитные силы организма в борьбе с различными вирусными, грибковыми, протозойными инфекциями, способствуют противоопухолевому иммунитету. Одной из таких острых респираторных инфекций, с которой помогает справиться неспецифический тренированный иммунитет, может оказаться COVID-19
2. Медиаторы, вырабатываемые лимфоцитами вследствие вакцинации БЦЖ, частности гамма-интерферон, повышают активность ряда интерлейкинов (ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18 и др.), что, в свою очередь, может способствовать более легкому течению острого респираторного заболевания, вызванного SARS-CoV-2. Высказывается мнение о том, что для БЦЖ-вакцины характерна гомология белков с SARS-CoV-2 – возможность перекрестного приобретенного иммунитета
3. Имеющиеся данные показывают наличие связи между обязательной вакцинацией БЦЖ в разных странах и более благоприятным течением COVID-19 в этих регионах. Однако, эта связь может быть обусловлена, как непосредственным эффектом БЦЖ-вакцинации, так и факторами, связанными с индукцией тренированного иммунитета (например, уровень распространения латентной туберкулезной инфекции) или причинами, не связанными с ним (различный уровень тестирования в странах, объективность предоставляемой информации, скорость и жесткость принятия карантинных мер и др.)
4. Необходимо проводить дальнейшие клинические исследования по взаимосвязи БЦЖ-COVID с математическим моделированием эпидемиологического процесса, в который будут включены различные факторы, влияющие на достоверность, помимо вакцинации БЦЖ

**БЛАГОДАРЮ  
ЗА ВНИМАНИЕ!**

