

М.В. Федосеенко^{1, 2}, Л.С. Намазова-Баранова^{1, 2, 3}, Ф.Ч. Шахтактинская^{1, 2}, М.В. Фоминых¹, Т.А. Калюжная^{1, 2}, Т.Е. Привалова^{1, 2}, Д.С. Русинова^{2, 4}, А.М. Сельвян¹, С.В. Толстова¹

- ¹ НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ, Москва, Российская Федерация
- ² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация
- ³ Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Российская Федерация
- ⁴ Детская городская поликлиника № 133 Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

Анализ вакцинального анамнеза детей, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2

Автор, ответственный за переписку:

Федосеенко Марина Владиславовна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии педиатрического факультета ФГБУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России, заведующая отделом разработки научных подходов к иммунизации пациентов с отклонениями в состоянии здоровья и хроническими болезнями, ведущий научный сотрудник, врач-педиатр НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ

Адрес: 119333, Москва, ул. Фотиевой, д. 10, тел.: +7 (499) 400-47-33, e-mail: titovamarina@mail.ru

На сегодняшний день новости о коронавирусной инфекции нового типа вызывают большой интерес и озабоченность специалистов во всем мире. По имеющимся в настоящее время данным, дети часто не подвержены воздействию вируса, вызывающего COVID-19, или имеют только легкое течение заболевания. Эти данные также могут объяснить, почему у детей гораздо более низкий уровень заболеваемости COVID-19, чем у взрослых. Полученные в ходе проведенных разными группами исследователей эпидемиологических наблюдений результаты о вероятно «защитном» действии прививок рутинных программ вакцинопрофилактики в отношении коронавирусной инфекции нового типа способствовали инициации клинических исследований. В данной публикации представлены анализ вакцинального статуса и характеристики прививочного и других видов анамнеза у 143 московских детей, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. В целом общий вакцинальный анамнез у детей, перенесших COVID-19, характеризуется низким уровнем привитости и несоответствием Национальному календарю профилактических прививок. Наиболее неблагоприятный вакцинальный анамнез отмечен у детей раннего возраста. Уровень вакцинации у всех детей первого года жизни (в 100% случаев) отличался отставанием от рутинного графика. Самый низкий уровень полноценной вакцинации регистрировался в отношении вирусного полиомиелита — у 30% детей — реконвалесцентов коронавирусной инфекции нового типа. Подавляющее большинство детей, переболевших COVID-19, не были вакцинированы против гриппа, лишь единицы были привиты против пневмококковой инфекции. В настоящее время проводится целый ряд исследований, направленных на изучение защитной роли вакцин в отношении заболеваемости и тяжелого течения коронавирусной инфекции нового типа.

Ключевые слова: вакцинация, пандемия, коронавирусная инфекция, COVID-19, иммунитет, профилактика

Для цитирования: Федосеенко М.В., Намазова-Баранова Л.С., Шахтактинская Ф.Ч., Фоминых М.В., Калюжная Т.А., Привалова Т.Е., Русинова Д.С., Сельвян А.М., Толстова С.В. Анализ вакцинального анамнеза детей, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2. *Педиатрическая фармакология*. 2020;17(6):508–518. doi: 10.15690/pf.v17i6.2200

ОБОСНОВАНИЕ

Инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2), продолжает свое шествие по планете, а врачи по всему миру пытаются ухватиться за любое оружие против нового вируса. Недавно ученые объявили, что прививка BCG может предотвратить заболевание новым коронавирусом [1–3]. Эта гипотеза родилась в США, которые на сегодняшний день лидируют по числу подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции [4].

В связи с пандемией COVID-19 высказывались предположения, что в странах, где проводилась массовая вакцинация BCG, уровень заболеваемости новой коронавирусной инфекцией и летальности существенно ниже благодаря неспецифическому защитному действию этой противотуберкулезной прививки [5]. Ряд ученых предположили, что скорость развития и тяжесть эпидемии в той или иной стране коррелирует

с порядком проведения программ вакцинации BCG [6]. Весной 2020 г. был опубликован перечень эпидемиологических исследований, демонстрирующих влияние фактора привитости населения BCG-вакциной на заболеваемость и смертность от COVID-19 в разных странах мира [7–9].

По мере того, как жители планеты с нетерпением ожидают эффективную защиту с помощью вакцин от COVID-19, некоторые специалисты предлагают использовать с той же целью уже имеющиеся иммунобиологические препараты, используемые не одно десятилетие в рамках традиционной педиатрической иммунизации [10–13].

Вакцина против туберкулеза BCG

Bacillus Calmette – Guérin (BCG) — вакцина против туберкулеза, созданная на основе ослабленного штамма живой бычьей туберкулезной палочки *Mycobacterium bovis*, сегодня остается единственной доступной и эффек-

тивной прививкой от туберкулеза, рекомендованной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) [14].

В ряде стран эту прививку делают всем детям сразу после рождения [14]. В России вакцинация против туберкулеза применяется с 1962 г. и признана обязательной.

В 2019 г. о проведении вакцинации BCG в качестве стандартного компонента программы иммунизации детей сообщили 153 страны, из которых 87 государств оценили охват указанной прививкой на уровне выше 90% [15]. За последние годы несколько стран прекратили использование BCG для массовой вакцинации ввиду радикального снижения первичной заболеваемости туберкулезом [15]. В ряде других стран эта прививка носит рекомендательный характер — только для детей из группы социального риска или выезжающих в эндемичные регионы [14]. Например, США и Нидерланды никогда не использовали туберкулезную вакцину в рутинном порядке [16, 17].

Традиционно считается, что после BCG-иммунизации новорожденных напряженный специфический протективный иммунитет сохраняется до 5–7 лет, постепенно снижаясь, однако в действительности длительность его может различаться и зависит от вакцинируемой человеческой популяции и применяемого штамма BCG [14]. Так, в ряде исследований, проведенных в Великобритании, было показано, что иммунологическая защита остается эффективной в течение 15 лет, в Бразилии — 20 лет, в Норвегии — 30–40 лет, в США (штат Аляска) — 50–60 лет [18–21].

Многочисленные исследования, проводимые на протяжении десятилетий, показали, что BCG активирует врожденную иммунную систему и приводит к усилению иммунологических реакций в ответ на другие инфекционные

антигены [5, 22]. Эта гипотеза сложилось в представление о так называемом тренированном врожденном иммунитете [22, 23]. Подобные неспецифические эффекты BCG в отношении воздействия вирусных возбудителей получены на мышинных моделях еще в 70-х гг. прошлого века [22, 24, 25]. Например, на мышах продемонстрирована способность BCG обеспечивать защиту от вируса простого герпеса типа 1 и 2, вируса гриппа А (H7N9), гепатита В, японского энцефалита [5, 22, 24]. Вакцина BCG, введенная за 4 нед до вакцины против желтой лихорадки, значительно снизила вирусную нагрузку, подтверждая, что она может изменить течение вирусного заражения *in vivo* [22]. Эффекты были опосредованы эпигенетическими модификациями в клетках врожденного иммунитета, что привело к более высокой продукции цитокинов [22]. В течение нескольких часов после введения BCG также может вызывать экстренный гранулопоз, что приводит к значительному увеличению числа циркулирующих нейтрофилов, обеспечивая защиту от сепсиса [24]. Среди механизмов пролонгированного неспецифического противовирусного иммунного ответа установлено повышение продукции IFN- γ и специфических антител в случае введения осповакцины и вируса свиного гриппа (H1N1) в условиях эксперимента [5]. Протективное действие вакцины BCG при развитии гриппозной инфекции типа А обусловлено выработкой и действием BCG-стимулированных мышинных макрофагов, которые снижают титр вируса среди опытных образцов *in vitro* [5]. В модели *in vivo* BCG-вакцинация осуществляет иммунологическую защиту независимо от IFN- γ , а в случае с вирусом желтой лихорадки защитный эффект объясняется продукцией IL-1 β [5, 24]. Очевидно, не только специфические Т- и В-клетки памяти, но и клетки врожденного иммунного ответа — моноциты-макро-

Marina V. Fedoseenko^{1, 2}, Leyla S. Namazova-Baranova^{1, 2, 3}, Firuza Ch. Shakhtakhtinskaya^{1, 2}, M.V. Fominykh¹, Tatiana A. Kalyuzhnaya^{1, 2}, Tatiana E. Privalova^{1, 2}, Dina S. Rusinova^{2, 4}, A.M. Sel'vyan¹, Svetlana V. Tolstova¹

¹ Research Institute of Pediatrics and Children's Health in «Central Clinical Hospital of the Russian Academy of Sciences», Moscow, Russian Federation

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Belgorod State National Research University, Belgorod, Russian Federation

⁴ Children's City Outpatient's Clinic № 133 of Moscow City Health Department, Moscow, Russian Federation

Analysis of Vaccination Background in Children Undergone SARS-CoV-2 Infection

Nowadays all news about the new coronavirus disease type arouses interest and concern among specialists around the world. Children often are not exposed to the COVID-19 virus or they just have mild course of the disease according to currently available data. These data may also explain why children have much lower incidence of COVID-19 in comparison to adults. The results of epidemiological observations performed by different researchers' groups on the likely "protective" effect of routine vaccine prevention programs against new type of coronavirus disease led to initiation of clinical studies. This article presents the analysis of the vaccinal status and characteristics of vaccination and any other background in 143 Moscow children undergone SARS-CoV-2 infection. Overall, the general vaccination background in children who have undergone COVID-19 is characterized with low vaccination level and mismatch with the National Immunization Schedule. The most unfavorable vaccination background was mentioned in infants. The vaccination rate in all children of the first year of life (in 100% of cases) had gap to the routine schedule. The lowest rate of appropriate vaccination was recorded in case of viral poliomyelitis (in 30% of children) in convalescents new type of coronavirus disease. The vast majority of children undergone COVID-19 were not vaccinated against flue, only a few were vaccinated against pneumococcal infection. Now there are several studies focused on determining the protective role of vaccines in relation to the new type of coronavirus disease morbidity and course severity.

Key words: vaccination, pandemic, coronavirus disease, COVID-19, immunity, prevention

For citation: Fedoseenko Marina V., 2, Namazova-Baranova Leyla S., Shakhtakhtinskaya Firuza Ch., Fominykh M.V., Kalyuzhnaya Tatiana A., Privalova Tatiana E., Rusinova Dina S., Sel'vyan A.M., Tolstova Svetlana V. Analysis of Vaccination Background in Children Undergone SARS-CoV-2 Infection. *Pediatriceskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2020;17(6):508–518. doi: 10.15690/pf.v17i6.2200

фаги и NK-клетки могут отвечать за пролонгированный неспецифический противовирусный иммунный ответ [22]. Продолжительность неспецифической защиты, вызываемой живыми вакцинами, неизвестна, но, как было замечено, она сохраняется в течение многих месяцев или лет после вакцинации. Например, BCG, вводимая при поступлении в школу (детям от 5 до 6 лет) в Дании, была связана с 42% снижением риска смерти от естественных причин до возраста 45 лет [10].

На протяжении многих лет BCG-вакцина применяется с лечебной целью у больных раком мочевого пузыря и способствует посредством стимуляции иммунитета уменьшению размера опухоли и снижению смертности [1, 23]. Наряду с этим неспецифическое иммунологическое воздействие неоднократно использовалось в рамках проведения клинических исследований. В частности, E.A. Wardhana и соавт. в 2011 г. показали, что вакцинация BCG взрослых 65 лет и старше способна предотвратить заболеваемость острыми инфекциями верхних дыхательных путей [26]. Другое клиническое исследование напрямую предусматривало применение вакцины BCG среди взрослых в возрасте 65 лет с целью повышения иммунитета [27].

В 2014 г. группа экспертов ВОЗ рассмотрела доказательство неспецифического воздействия живых вакцин и пришла к выводу, что они снижают детскую смертность больше, чем можно было бы ожидать, благодаря их влиянию на болезни, которые они предотвращают [14]. Важно отметить, что инактивированные вакцины, по-видимому, не обладают такими же эффектами — это позволяет предположить, что репликация живых аттенуированных патогенов вызывает более широкий иммунный ответ [10].

Изучая эпидемиологию COVID-19, исследователи заметили, что в странах с наиболее высоким уровнем заболеваемости новой коронавирусной инфекцией население не прививается вакциной BCG [1, 6]. Кроме США, в списке стран, в которых вакцинация BCG носит лишь рекомендательный характер, Италия, Нидерланды и Бельгия [1, 6]. В Италии, в наибольшей степени пострадавшей от COVID-19, даже выборочная вакцинация от туберкулеза проводилась очень давно — только с 1970 по 2001 г. [16].

Одними из первых защитный эффект вакцинации BCG в условиях высокой распространенности коронавирусной инфекции нового типа отметили американские ученые в марте 2020 г. [2]. Они проанализировали зависимость уровня заболеваемости коронавирусной инфекцией нового типа от показателей национальных программ иммунизации BCG в 178 странах мира и установили, что в государствах с действующей в настоящее время рутинной вакцинопрофилактикой BCG регистрируется более низкий уровень заболеваемости и смертности от SARS-CoV-2 [2]. В частности, за предшествующие расчетам 15 дней заболеваемость вирусом COVID-19 составила 38,4 на 1 млн населения в странах с вакцинацией BCG по сравнению с 358,4 на 1 млн населения при отсутствии такой программы [2]. Кроме того, уровень смертности от заболеваний, вызванных коронавирусом нового типа, в странах с иммунизацией BCG составил 4,28 на 1 млн населения по сравнению с 40 на 1 млн населения в странах, где прививка отсутствует в национальном графике вакцинации [2].

В последующем многие авторы демонстрировали корреляцию между введением противотуберкулезной вакцины и выраженностью заболеваемости, смертности от коронавирусной инфекции в популяции [3, 6, 28, 29].

Некоторые высказывали мнение, что эффективность «защитного действия» иммунизации BCG может в значительной степени зависеть от возраста, в котором вводится вакцина (в раннем возрасте прививка более эффективна для длительной защиты), вакцинного штамма, метода введения и некоторых других факторов.

В некоторых европейских странах прививка BCG когда-то была обязательна, но позже от нее отказались [1], как, например, в Испании, Италии, Франции, Великобритании, где уровень смертности от инфекции, вызванной SARS-CoV-2, наиболее высок (рис. 1).

Наглядно продемонстрирована обратная корреляция между индексом BCG, который рассчитывается с помощью показателей наиболее возрастной вакцинированной когорты, продолжительности проводимой вакцинальной кампании и среднего охвата BCG, и уровнем смертности от COVID-19 (рис. 2).

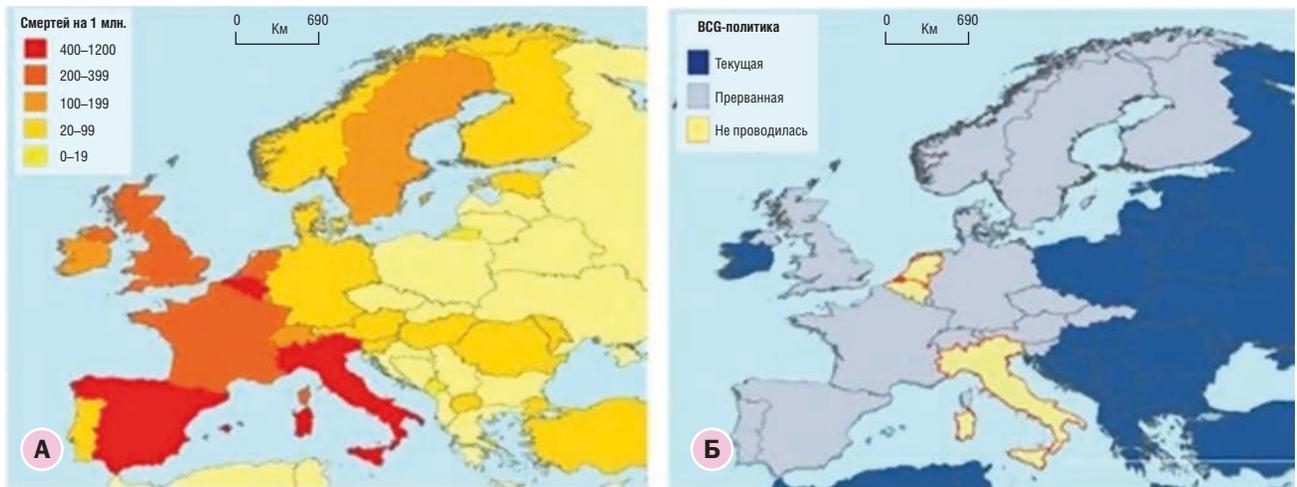
Ситуация в Германии — одно из явных доказательств гипотезы защитного действия вакцинации против туберкулеза [1]. Германия представляет собой уникальную страну, где есть возможность сравнить потенциальное влияние возраста вакцинации BCG на восприимчивость к COVID-19, так как до объединения Восточная и Западная Германия следовали различным схемам вакцинации [1]. Германская Демократическая Республика (восточная часть Германии) по примеру Советского Союза практиковала всеобщую вакцинацию детей BCG [1]. Сейчас уровень заболеваемости и смертности от COVID-19 на этой территории в несколько раз ниже, чем в западной части Германии [1]. В Западной Германии BCG было вакцинировано население, кому сегодня от 22 до 59 лет, тогда как в Восточной Германии те, кому сегодня от 45 до 84 лет, получили как минимум одну дозу BCG (рис. 3А, Б).

Сравнение этих двух регионов показало, что средний уровень смертности COVID-19 в западногерманских областях (40,5 на 1 млн населения) был в 2,9 раза выше, чем в восточных регионах (14,2 на 1 млн населения) (рис. 3В).

Данные эпидемиологических исследований свидетельствуют об уменьшении заболеваемости и смертности от COVID-19 в азиатских и африканских странах, где политика вакцинации BCG принята повсеместно, в отличие от Европы и США [30]. Практика ревакцинации BCG в настоящее время в этом регионе рассматривается в качестве возможности предотвращения тяжелых форм заболевания, вызванного SARS-CoV-2, особенно среди лиц пожилого возраста [28]. Стратегии ВОЗ, принятые для борьбы с туберкулезом и сдерживания пандемии коронавирусной инфекции, могут дополнять друг друга, приводя к общему снижению смертности, что требует скоординированного подхода со стороны правительства и органов здравоохранения [30]. Общепринятая теория состоит в том, что иммунизация как ослабленным вирусом (живым, но со значительно сниженной вирулентностью), так и инактивированной вакциной (убитые вирусные частицы) индуцирует адаптивный и в целом долгосрочный и специфический иммунитет в виде нейтрализующих антител и/или активации патоген-специфических клеточных иммунных ответов [10]. Однако наряду с этим живые аттенуированные вакцины могут вызывать более широкую защиту от неродственных патогенов, вероятно, за счет индукции интерферона и других механизмов врожденного иммунитета, которые еще предстоит идентифицировать [10].

Напротив, некоторые исследователи подвергают сомнению защитное действие BCG в отношении COVID-19 и считают, что наблюдаемая связь между проводимой

Рис. 1. Различия в смертности от COVID-19 и политике вакцинации BCG в разных странах Европы.
Fig. 1. Differences in mortality due to COVID-19 and BCG vaccination politics in different European countries.



Примечание. А — Количество смертельных случаев от COVID-19 на 1 млн. жителей. Б — Политика вакцинации BCG в европейских странах: текущая — Страны, в которых в настоящее время проводится универсальная программа вакцинации BCG; (Current — Текущая). прерванная — Страны, которые прекратили ранее проводимую программу вакцинации BCG; (Interrupted — Прерванная). не проводилась — Страны, которые никогда не внедряли универсальную программу вакцинации (Never — Никогда не проводилась) (адаптировано из [1]).

Note. A — mortality rate due to COVID-19 on 1 million people. B — BCG vaccination politics in European countries: current — countries where there is general program on BCG vaccination; interrupted — countries where previously performed BCG vaccination program was suspended; not performed — countries where there was no general vaccination program (adapted from [1]).

вакцинацией BCG и снижением тяжести COVID-19 может быть недостаточной для демонстрации причинно-следственной связи [31]. В частности, в одной из работ анализ текущей заболеваемости коронавирусной инфекцией проводился только в когорте взрослых людей, получивших вакцинацию BCG 40 и более лет назад, поэтому эффект вероятной защиты BCG мог нивелироваться [31].

В настоящее время проводятся клинические исследования с целью определения роли вакцинации BCG в обеспечении защиты от тяжелых форм COVID-19 [31–33]. В случае подтверждения защитного эффекта BCG вакцинация может стать полезна в условиях сохра-

няющейся угрозы пандемии коронавирусной инфекции, особенно для уязвимых групп населения, таких как, например, медицинские работники, пожилые люди, пациенты, страдающие сахарным диабетом, сердечно-сосудистой и бронхолегочной патологией, ожирением, а также позволит выиграть время в ожидании доступной вакцины против COVID-19 и эффективных методов лечения [11, 32, 33].

Появляются упоминания о защитной роли и других видов вакцин в отношении SARS-CoV-2 [34]. Результаты исследований, основанные на анализе уровней вакцинации в 32 странах северного полушария на протяже-

Рис. 2. А — корреляция между индексом BCG и смертностью от COVID-19 на 1 млн жителей в европейских странах с различной политикой вакцинации BCG. Б — корреляция между индексом BCG и смертностью от COVID-19 в течение первого месяца пандемии в социально схожих европейских странах с различной политикой вакцинации BCG (адаптировано из [1]). В — индекс BCG.

Fig. 2. А — correlation between BCG index and mortality due to COVID-19 on 1 million people in European countries with different BCG vaccination politics. Б — correlation between BCG index and mortality due to COVID-19 during first month of pandemic in socially similar European countries with different BCG vaccination politics (adapted from [1]). В — BCG index computation.

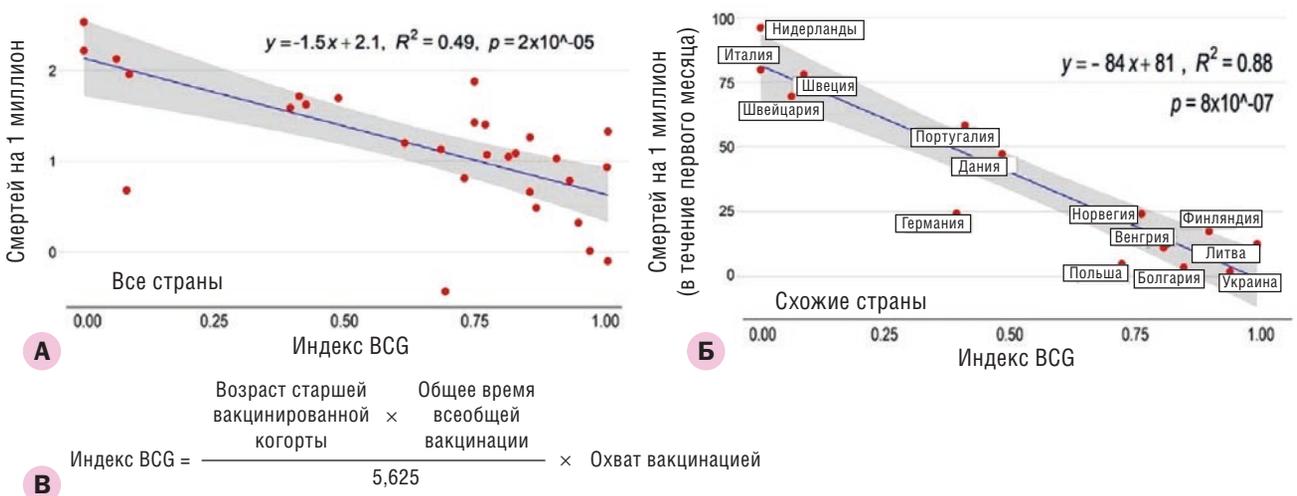
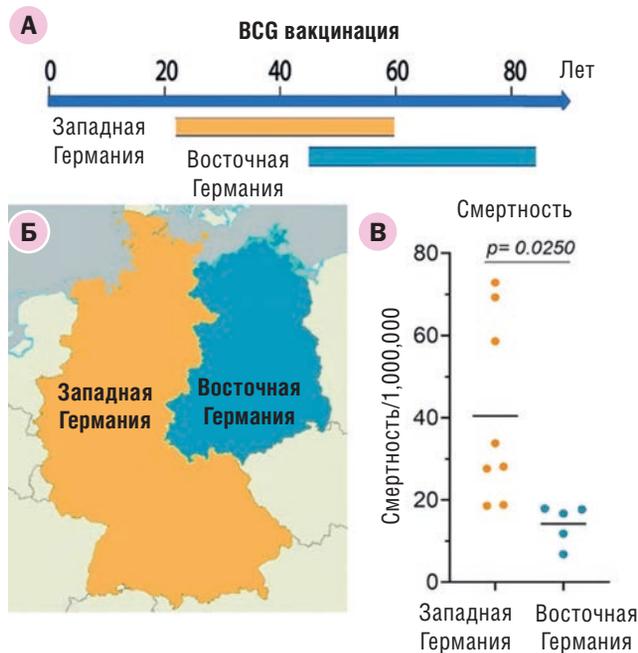


Рис. 3. А — средний возраст людей, получивших вакцинацию BCG, в Восточной и Западной Германии. Б — регионы Восточной и Западной Германии, включенные в анализ. В — средний уровень смертности от COVID-19 в Восточной и Западной Германии на 1 млн населения (адаптировано из [1])

Fig. 3. A — mean age of people vaccinated with BCG in East and West Germany. B — East and West Germany regions included into the analysis. C — mean mortality rate due to COVID-19 in East and West Germany on 1 million people (adapted from [1])



нии 3 мес наблюдения, позволили установить отрицательную связь между уровнем летальности от COVID-19 и охватом вакцинацией против кори [34]. Вместе с этим наблюдались отрицательные, но незначимые корреляции между уровнем летальности от COVID-19 и охватом АКДС-вакцинацией [34].

Оральная вакцина против полиомиелита

Масштабные клинические исследования оральной полиомиелитной вакцины (ОПВ) для неспецифической профилактики заболеваний, проводившиеся в 1960-х и 1970-х гг., в которых приняли участие более 60 000 человек, продемонстрировали, что ОПВ эффективна против инфекции, вызванной вирусом гриппа (отмечено снижение заболеваемости в среднем в 3,8 раза) [35, 36]. Вакцинация ОПВ также оказывала терапевтический эффект на инфекции, вызванные вирусом простого герпеса 2 типа, выразившийся в ускорении выздоровления после инфекционно-воспалительного процесса [10]. ОПВ не только продемонстрировала положительный эффект против вирусных инфекций, но и обладала онколитическими свойствами — как за счет прямого уничтожения опухолевых клеток, так и за счет активации клеточного иммунитета в отношении опухолевого роста [35]. Данные рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) ОПВ в Гвине-Бисау, Западная Африка, показали, что ОПВ, введенная при рождении, снижает младенческую смертность от любых причин примерно на 32% [35].

В РКИ, сравнивающих ОПВ с инактивированной вакциной против полиомиелита (ИПВ), было обнаружено, что ОПВ снижает бремя бактериальных диарейных заболеваний у младенцев в Бангладеш [10]. В Финляндии иммунизация ОПВ была связана с меньшей частотой диагностированного врачом острого среднего отита

(инфекция среднего уха, которая может быть вызвана как вирусами, так и бактериями), чем в группе, иммунизированной ИПВ [10]. Кроме того, ретроспективное исследование, проведенное в Дании, показало, что использование ОПВ было связано с уменьшением количества госпитализаций у детей по поводу респираторных инфекций [10].

Другие живые аттенуированные вирусные вакцины, такие как вакцины против кори и оспы, также обладают выраженным неспецифическим защитным действием против инфекционных заболеваний [10, 36]. В Африке, когда вакцина против кори стала широко использоваться в практике, общая смертность детей снизилась более чем на 50%, что было намного больше, чем ожидалось на основе защиты только от кори [10]. Крупномасштабное РКИ подтвердило, что вакцина против кори способствовала снижению общей смертности детей на 30%; при этом только 4% случаев объяснялись профилактикой летальности именно от кори [36]. Было показано, что аттенуированные бактериальные вакцины, такие как BCG, а также экспериментальная живая аттенуированная вакцина против коклюша защищают от гетерологичных инфекций [37, 38]. Кроме того, живая коклюшная вакцина предотвращала неинфекционные воспалительные заболевания [38]. Рандомизированные клинические исследования показали, что вакцинация BCG при рождении была связана со снижением неонатальной смертности более чем на треть, поскольку вакцина BCG защищала от сепсиса и пневмонии, приводивших к летальным исходам [2, 30, 28, 37].

Таким образом, стимуляция врожденного иммунитета живыми аттенуированными вакцинами может обеспечить временную защиту от нового типа коронавирусной инфекции (COVID-19). Недавние сообщения показывают, что COVID-19 может приводить к подавлению врожденных иммунных реакций [42, 39]. Следовательно, стимуляция ослабленными вакцинами может повысить устойчивость к инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, в т.ч. к тяжелому острому респираторному синдрому.

Клинические исследования по изучению возможной «защитной роли» традиционных вакцин против вируса SARS-CoV-2

Полученные в ходе проведенных эпидемиологических наблюдений разными группами исследователей результаты о вероятном защитном действии прививок рутинных программ вакцинопрофилактики в отношении вируса новой коронавирусной инфекции способствовали инициации клинических испытаний. В настоящее время проводится целый ряд исследований, направленных на изучение защитной роли ряда вакцин в отношении заболеваемости и тяжелого течения новой коронавирусной инфекции [26, 27, 32]. В частности, ученые продолжают изучать защитный механизм BCG-вакцинации в отношении COVID-19 [10, 22]. В ходе рандомизированных клинических испытаний, проводимых в настоящее время в Нидерландах и Австралии (NCT04327206, NCT04328441), работникам здравоохранения вводят вакцину BCG или плацебо с целью определения степени защитной эффективности от SARS-CoV2 BCG-вакцинации [32, 33]. В мае 2020 г. в Дании стартовало плацебо-контролируемое слепое рандомизированное исследование, призванное снизить восприимчивость и/или тяжесть COVID-19 и других инфекционных заболеваний у работников здравоохранения и тем самым предотвратить временную нетрудоспособность медицинских работников [11]. Конечной точкой плаце-

бо-контролируемых испытаний является разница в заболеваемости, продолжительности и тяжести COVID-19 между иммунизированными и неиммунизированными популяциями [27, 32, 33]. Кроме того, предполагается, что практика ревакцинации BCG, особенно в пожилом возрасте, может обеспечить дополнительную защиту от тяжелых заболеваний, вызванных SARS-CoV-2 [26, 27]. Ранее опубликованные данные немногочисленного исследования показали, что вакцинация взрослых 65 лет BCG способна предотвратить острые инфекции верхних дыхательных путей [26]. В настоящее время проводится клиническое испытание вакцинации BCG взрослых в возрасте 65 лет с целью повышения иммунитета [42].

Рядом исследовательских групп предлагается массовое применение аттенуированной ОПВ в качестве профилактики тяжелых форм коронавирусной инфекции нового типа [10]. Учитывая то, что вирус полиомиелита и коронавирус представляют собой патогены с положительной цепью РНК, вполне вероятно, что они могут вызывать общие механизмы врожденного иммунитета и перекрестно на них влиять [10]. Подчеркивается, что ОПВ будет наиболее эффективной, если все население страны или региона иммунизируется одновременно [10]. Поскольку оральная полиовакцина оказывает коллективный эффект, помимо защиты уязвимых людей, она также может предотвратить распространение SARS-CoV-2 за счет увеличения доли устойчивых к инфекции людей [10]. Стратегия индукции неспецифической защиты может даже иметь преимущество перед вакциной, специфичной для SARS-CoV-2, если SARS-CoV-2 будет претерпевать мутации с развитием антигенного дрейфа и, как следствие, с потерей эффективности вакцины подобно вирусам сезонного гриппа. В результате проведенных исследований предполагается, что в случае доказанной профилактической эффективности в отношении COVID-19 экстренная иммунизация живыми аттенуированными вакцинами может быть использована для защиты от других неродственных возникающих патогенов [10].

В самое ближайшее время запланировано проведение фазы 3 рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования для оценки эффективности и безопасности пероральной полиовакцины и нейропептида NA-831 для профилактики и лечения раннего начала заболевания COVID-19.

Основываясь на ранее полученных данных, можно предположить возможность участия механизмов защиты от COVID-19, обусловленных массовым применением BCG-иммунизации, и исследования других живых ослабленных вакцин. Согласно ряду научных публикаций, у детей, получивших ранее живые ослабленные вакцины, коронавирусная инфекция нового типа протекает в легкой форме и без осложнений.

Цель исследования

Проанализировать вакцинальный статус и характеристики прививочного и других видов анамнеза у 143 детей, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено поперечное (одномоментное) исследование вакцинального анамнеза 143 детей, перенесших инфекцию, вызванную SARS-CoV-2, в апреле-июле 2020 г.

Критерии соответствия

В исследование включены данные о пациентах с подтвержденным диагнозом COVID-19.

Критерии включения в основную группу:

- дети от рождения до 18 лет;
- задокументированный факт перенесенной новой коронавирусной инфекции (диагноз устанавливался согласно методическим распоряжениям Департамента здравоохранения г. Москвы на основании положительных ответов ПЦР-диагностики вируса SARS-CoV-2 в соскобе клеток из носоглотки или ротоглотки в начальный период исследования на 1, 3, 11-й день заболевания, далее на 1-й и 11-й день заболевания);
- срок от 1 нед до 2 мес от выздоровления (даты первого отрицательного ответа ПЦР-диагностики вируса SARS-CoV-2 в соскобе клеток из носоглотки или ротоглотки);
- подписанное родителями или самим участником старше 15 лет информированное согласие на обработку данных.

Критерии невключения в обе группы:

- снижение интеллекта, тяжелые психоневрологические заболевания;
- острое воспаление слизистой оболочки носоглотки в день исследования;
- острая респираторная инфекция;
- обострение аллергического ринита с поражением слизистой оболочки носоглотки.

Условия проведения

Исследование выполнено на базе НИИ педиатрии и охраны здоровья детей ЦКБ РАН Министерства науки и высшего образования РФ (г. Москва) и ГБУ здравоохранения г. Москвы «Детская городская поликлиника № 133 ДЗ г. Москвы». В исследовании учитывали данные вакцинального анамнеза 143 детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию за период с 27 апреля по 20 июля 2020 г.

Источники данных и анализируемые параметры

Анамнестические данные получены из индивидуальных историй развития ребенка, карт о профилактических прививках (форма 063/у). Оценивались следующие характеристики вакцинального статуса: наличие или отсутствие вакцинации, соответствие имеющейся схемы иммунизации Национальному календарю профилактических прививок РФ (НКПП), наличие «внекалендарных» прививок.

Разделение данных вакцинального анамнеза и их оценка проводилась относительно декретированных возрастных сроков, регламентируемых НКПП. Выбор объясняется ключевыми возрастными периодами, в которые вводится основное количество профилактических прививок. Было выделено 5 возрастных групп: 1-я группа (6 человек) — дети в возрасте от рождения до 11 мес 29 дней; 2-я группа (7 человек) — дети в возрасте от 12 мес до 1 года 11 мес 29 дней; 3-я группа (40 человек) — дети в возрасте от 2 лет до 5 лет 11 мес 29 дней; 4-я группа (57 человек) — дети в возрасте от 6 лет до 13 лет 11 мес 29 дней; 5 группа (33 человека) — дети от 14 лет до 17 лет 11 мес 29 дней.

Статистический анализ

Математико-статистическая обработка данных исследования осуществлена с помощью модулей «Анализ данных» и «Мастер программ» табличного редактора Excel, а также модулей Basic Statistics/Tables (Базовые статистики и таблицы). Статистическая обработка данных проводилась с использованием критерия Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Число перенесших коронавирусную инфекцию детей увеличивалось с возрастом. Совокупность 1-й и 2-й возрастных групп (дети первых 2 лет жизни) насчитывала лишь 13 детей (9,1%). Необходимо отметить, что большинство детей с COVID-19 представлено пациентами с наименьшим уровнем «вакцинальной нагрузки» в соответствии с НКПП — в 4-й группе (в возрасте старше 6 лет) со снижением числа в 5-й группе (старше 14 лет), получающих плановую ревакцинацию ОПВ и вакцины против дифтерии, столбняка (рис. 4). Причем основную долю детей 4-ой группы (82,5%) составляли дети 8 лет и старше — 47 человек. В этом возрасте не предусмотрены плановые профилактические прививки. Тогда как среди возрастной когорты, детерминированной к проведению ревакцинации против кори, краснухи, паротита и бустера против дифтерии, столбняка, насчитывалось лишь 3 ребенка 6-летнего возраста (5,3%) и 7 детей 7 лет (12,3%) соответственно. В 5-ю возрастную группу вошли в основном подростки старше 15 лет — 26 человек (78,8%), отличавшиеся крайне низким соответствием вакцинального анамнеза, требуемым нормам НКПП. Полноценно привиты лишь 8 человек 5-й возрастной группы (24,2%).

В целом при анализе вакцинального анамнеза всех детей на соответствие с НКПП выявлено, что правильно были привиты лишь 43 ребенка (30,1%). Остальные дети вакцинированы не полностью или не получили ни одной прививки против той или иной контролируемой инфекции.

Наиболее неблагоприятно обстоит дело с вакцинальным анамнезом детей 1-й и 2-й возрастных групп, переболевших коронавирусной инфекцией. Уровень вакцинации у всех детей первого года жизни (100%) отличался отставанием от рекомендованного рутинного графика. Полноценная вакцинация была осуществлена лишь в отношении прививки против туберкулеза, выполненной у всех младенцев. Ни один ребенок не получил оральной полиовакцины, не прививался против гриппа. От пневмококковой инфекции в 1-й группе лишь 1 ребенок (16,7%) был привит однократно, во 2-й группе только 2 ребенка (28,5%) получили однократную вакцинацию. Отказ от вакцинации был оформлен родителями 1 мла-

денца (16,7%) в 1-й группе, во 2-й группе также 1 ребенок (14,2%) имел отказ от всех видов прививок. Практически у всех детей первых 2 лет жизни привитость также не соответствует НКПП по одной и более «календарным» инфекциям.

Анализ вакцинального анамнеза детей первых 10 лет жизни (94 ребенка) показал, что лишь каждый 5-й вакцинирован в соответствии с национальным графиком прививок (18 детей — 19,1%). Большинство детей этой возрастной группы, перенесших коронавирусную инфекцию, были привиты против туберкулеза (92 ребенка — 97,8%). Против пневмококковой инфекции вакцинирован 31 ребенок (32,9%), противогриппозную вакцину получили лишь 14 детей (14,8%). Хотя бы одной дозой оральной полиовакцины прививались менее половины детей — 41 ребенок (43,6%).

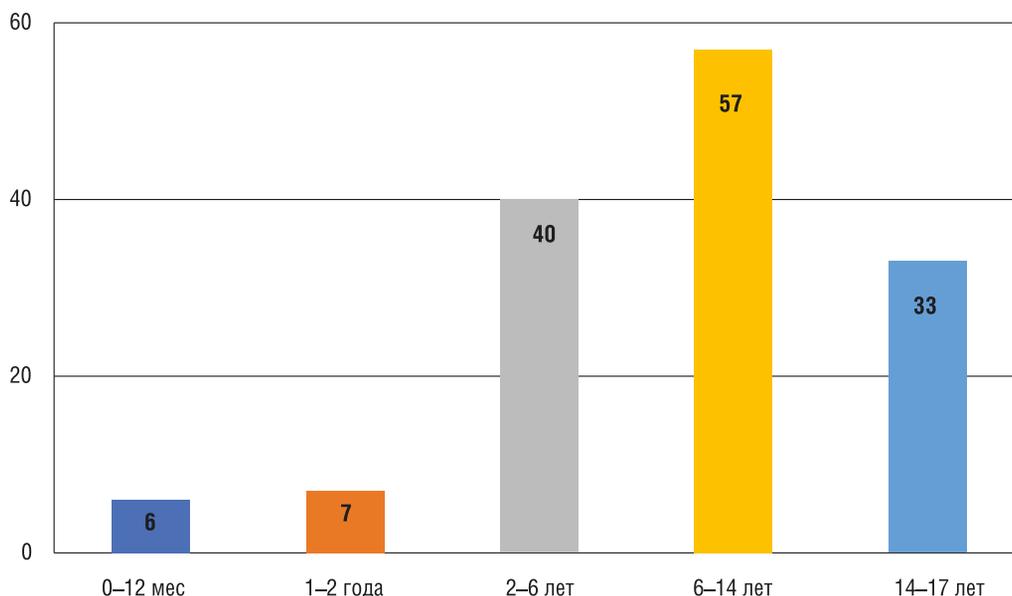
Напротив, подростки 11 лет и старше (49 детей), перенесшие коронавирусную инфекцию, отличались от младших детей достоверно более высоким соответствием вакцинации положенному рутинному графику — 25 детей (51,2%). Преимущественная доля подростков (42 ребенка — 85,7%) вакцинированы аттенуированной полиовакциной. Практически все 48 детей (97,9%) в раннем возрасте привиты вакциной BCG. Выше уровень вакцинации против гриппа — у 176 детей (34,6%), однако лишь единицы привиты против пневмококковой инфекции — 3 ребенка (6,1%).

В целом вакцинацию BCG имели преимущественное большинство наблюдаемых пациентов с COVID-19 — 139 детей (97,2%). Ревакцинирован против туберкулеза лишь 1 ребенок (0,6%). Рубчик БЦЖ имеется у 79 (68,7%) из 115 осмотренных детей, перенесших COVID-19.

Против полиомиелита, согласно НКПП, были привиты лишь половина детей — 70 человек (48,9%). Полностью отсутствовала вакцинация против полиомиелита у 10 детей (6,9%). Хотя бы однократно прививались ОПВ менее половины детей — 59 (41,2%). Причем все младенцы 1-й и 2-й возрастных групп вакцинированы исключительно инактивированной полиовакциной. Лишь каждый 3-й ребенок 2–10 лет получал пероральную прививку против полиомиелита: в 3-й возрастной группе 30%, в 4-й — 36,8%. Большинство подростков 5-й возрастной группы — 26 из 33 детей (78,8%) вакцинировались ОПВ хотя

Рис. 4. Число детей, перенесших COVID-19, в зависимости от возрастной группы

Fig. 4. Number of children undergone COVID-19 according to age group



бы однократно. Возможно, поэтому все они, несмотря на старший школьный возраст, перенесли коронавирусную инфекцию в легкой форме.

Дополнительно были проанализированы особенности клинического течения коронавирусной инфекции у группы исследуемых детей в зависимости от применения ОПВ за последние 2 года, предшествовавшие заболеванию COVID-19. В 3-й возрастной группе среди 24 детей от 2 до 4 лет клинические проявления не имели различий в зависимости от имеющихся прививок ОПВ. В целом все дети раннего возраста имели легкое течение коронавирусной инфекции. С одинаковой частотой встречались рвота и диарея, кожная сыпь. Кроме того, у младенцев по объективным причинам сложно детализировать жалобы при сборе анамнеза, особенно это касается ряда патогномичных для коронавирусной инфекции нового типа симптомов, таких как аносмия и агевзия. Все это не позволило полноценно определить разницу клинического течения SARS-CoV-2 в зависимости от наличия в анамнезе оральной полиовакцины. В 4-й возрастной группе никто из детей не прививался за последние 2 года вакциной ОПВ.

При сравнительном анализе частоты встречаемости симптомов коронавирусной инфекции в 5-ой группе подростков было выявлено достоверно ($p < 0,05$) более значимое клиническое разнообразие симптомов у детей, не привитых в последние годы ОПВ (см. таблицу). У всех невакцинированных ОПВ детей 14–17 лет течение коронавирусной инфекции сопровождалось комплексной разнообразной симптоматикой в виде двух и более жалоб. Достоверно чаще встречались нарушения обоняния, головная боль, выраженная слабость и утомляемость, отказ от еды. Напротив, подростки, получившие за последние 2 года возрастной бустер оральной полиовакцины, имели лишь единичные, отдельные жалобы (не более двух) на нарушение обоняния и вкуса, слабость, утомляемость и головную боль.

Нарушения вакцинации против дифтерии, столбняка имели место у большинства реконвалесцентов COVID-19 — среди 96 детей (67,1%). Не было ни одной прививки против дифтерии, столбняка у 1 ребенка (0,6%). Согласно рекомендованному графику прививок от дифтерии, столбняка привиты лишь 62 ребенка (43,3%), от коклюшной инфекции — еще меньше, только 48 детей (33,5%).

Вакцинация против вирусного гепатита В полностью проведена у 113 детей (79%). Нарушения в графике вакцинации против вирусного гепатита В имели 8 детей (5,6%). Полностью отсутствовала вакцинация против вирусного гепатита В среди значимой доли детей — 22 ребенка (15,4%). Тогда как в среднем по России, практически единицы — 4% детей ни разу не прививались против вирусного гепатита В.

Против кори, краснухи, паротита вакцинированы в соответствии с НКПП 112 детей (78,3%). Нет ревакцинаций против кори, краснухи, паротита соответствующего возрасту у 9 детей (6,3%). Ни одной прививки против кори, краснухи, паротита не зафиксировано у 16 детей (11,1%), перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Тогда как уровень этого показателя в среднем по России составляет 6%.

Дополнительные «внекалендарные» вакцины отмечены в среднем у каждого 3-го ребенка — 53 (37%), что крайне недостаточно.

Против гриппа хотя бы однократно на протяжении детства прививался только 31 ребенок (21,6%) из общего числа детей. Из них однократно привиты 16 детей (51,6%); двукратно — 8 детей (25,8%); трехкратно — 6 детей (19,3%); четырехкратно — 1 ребенок (3,2%).

Дети возрастной группы от рождения до 2 лет не прививались от гриппа ни разу.

С возрастом доля детей, привитых против гриппа, возрастала (рис. 5).

В данном эпидемическом сезоне 2019–2020 гг. против гриппа было вакцинировано не более 12% детей,

Таблица. Клиническая характеристика COVID-19 среди детей 5-й возрастной группы в зависимости от вакцинации ОПВ за последние 2 года, абс. ($n = 24$)

Table. Clinical features of COVID-19 among children of 5th age group according immunization with Oral Polio Vaccine over the last 2 years, abs. ($n = 24$)

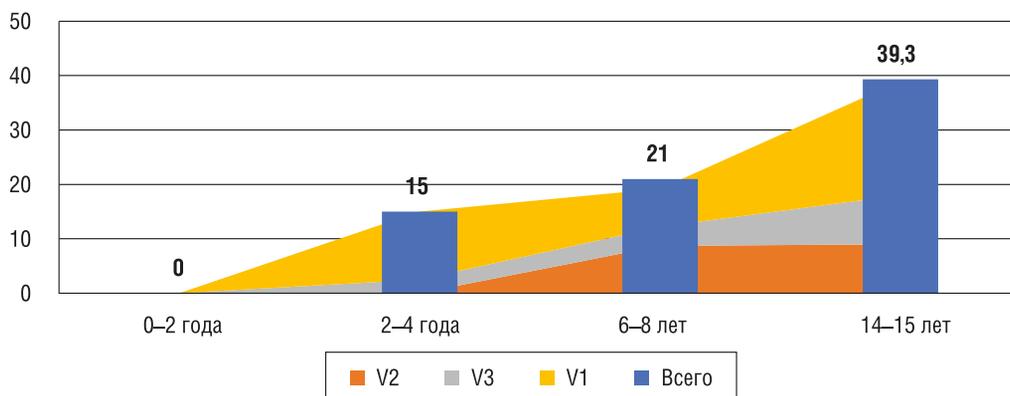
Симптомы	Привиты ОПВ за последние 2 года ($n = 11$)	Не привиты ОПВ за последние 2 года ($n = 13$)
Боль в конечностях, спине	1	6
Озноб, дрожь	0	2
Необычные ощущения в области глаз	0	1
Потливость	0	2
Нарушение обоняния*	2	8
Нарушение вкуса	2	6
Сильная, выраженная слабость*	1	7
Повышенная утомляемость*	1	7
Затрудненное дыхание, «тяжелое» дыхание, удушье	0	0
Кашель и першение в горле	2	5
Головная боль*	1	9
Затруднение носового дыхания, отделяемое из носа	1	6
Отказ от еды или питья, потеря аппетита*	0	5
Рвота	1	0
Диарея	1	2

Примечание. * — $p < 0,05$.

Note. * — $p < 0,05$.

Рис. 5. Вакцинальный анамнез по прививкам от гриппа среди детей, перенесших COVID-19, % (n = 143)

Fig. 5. Vaccination background on flu vaccination among children undergone COVID-19, % (n = 143)



Примечание. V1, V2, V3 — количество выполненных вакцинаций.

Note. V1, V2, V3 — number of performed vaccinations.

в основном это были дети школьного возраста (рис. 6). Основным типом вакцины против гриппа упоминалась субъединичная инактивированная с адъювантом Совидон (Совигрипп), преимущественно в рамках школьной программы.

Против пневмококковой инфекции привито всего 33 ребенка, что составляет лишь четверть (23,1%) реконвалесцентов. Причем в предшествующий заболеваемости сезон вакцинировались лишь 4 младенца (2,8%) в возрасте от 1 года до 4 лет 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной.

При сравнении полученных результатов с данными документированной привитости детского населения разных регионов РФ (Москва и Московская область, Тюменская область, Алтайский, Пермский край), полученными в ходе исследования 2018–2020 гг. (материал готовится к печати), вакцинальный анамнез московских детей, перенесших коронавирусную инфекцию, характеризуется в целом низким уровнем соответствия НКПП. В отличие от среднероссийского уровня (54%) лишь 30% реконвалесцентов COVID-19 вакцинированы по рекомендованному графику. Наиболее заметно у детей, перенесших COVID-19, отстает привитость от среднероссийского уровня в отношении коклюша, дифтерии, столбняка — 43,3% против 61%, в отношении полиомиелита — 48,9% против 65%.

витости и малым соответствием НКПП. Самый низкий уровень полноценной вакцинации регистрировался в отношении вирусного полиомиелита: лишь 30% детей — реконвалесцентов коронавирусной инфекции нового типа прививались от полиомиелита и лишь 33,5% — против коклюша, дифтерии, столбняка. Преимущественное большинство детей, переболевших COVID-19, не были вакцинированы против гриппа, лишь единицы были защищены вакцинацией против пневмококковой инфекции. Установлено, что у детей, привитых ОПВ за последние 2 года, заболевание коронавирусной инфекцией характеризовалось ограниченной клинической картиной и минимальными жалобами.

Наиболее заметным неблагоприятием в отношении вакцинального анамнеза отличаются дети в возрасте до 10 лет, перенесшие коронавирусную инфекцию нового типа, среди которых в соответствии с НКПП привит лишь каждый пятый (19,1%). Ни один из младенцев первых 2 лет жизни не получил полноценной вакцинации.

Несмотря на высокий уровень привитости детей против кори, краснухи и паротита (78%), его следует признать недостаточным для эффективного эпидемиологического контроля над заболеваемостью данными вирусными инфекциями. Уровень «внекалендарной» вакцинации характеризуется как крайне низкий — лишь 37% детей, перенесших COVID-19, привиты шире НКПП.

Обсуждение результатов исследования

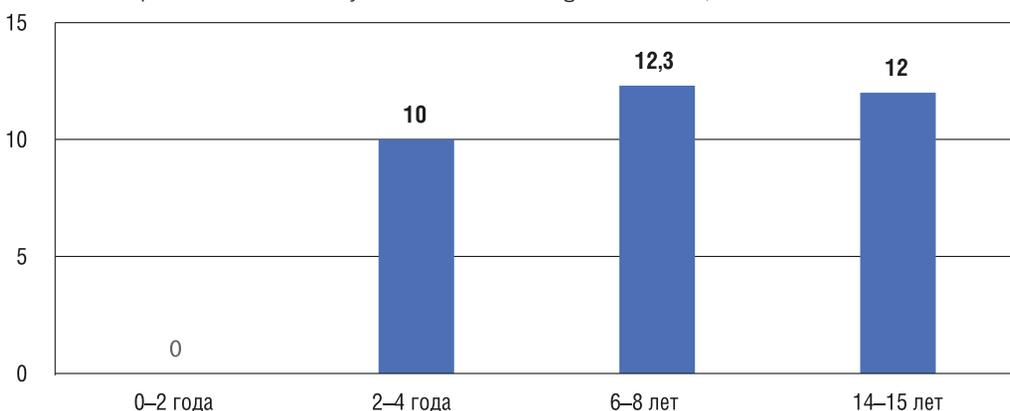
В целом общий вакцинальный анамнез у детей, перенесших COVID-19, характеризуется низким уровнем при-

Ограничение исследования

Ограничением исследования следует признать небольшой размер выборки, несопоставимое количе-

Рис. 6. Вакцинация против гриппа в сезон 2019–2020 гг. детей, перенесших COVID-19, %

Fig. 6. Flu vaccination in the period of 2019–2020 years in children undergone COVID-19, %



ство детей в исследуемых возрастных группах, что могло негативно отразиться на проведении статистического анализа. Также к недостаткам можно отнести отсутствие репрезентативной группы сравнения, позволяющей достоверно подтвердить полученные результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Общемировые статистические данные свидетельствуют о низком уровне заболеваемости коронавирусной инфекцией нового типа в детской популяции, который составляет в среднем около 5% среди всех зарегистрированных случаев [40]. Дети часто не подвержены воздействию вируса, вызывающего COVID-19, или имеют только легкое течение заболевания [40, 41]. Вместе с тем целый ряд опубликованных эпидемиологических исследований, статистически достоверных анализов демонстрируют защитное действие рутинно применяемых вакцин в отношении SARS-CoV-2. Исходя из результатов проведенного исследования, вакцинальный анамнез детей, перенесших заболевание коронавирусной инфекцией нового типа, характеризуется низким уровнем привитости. Все младенцы первых 2 лет жизни привиты со значительным отставанием от НКПП. Подростки, не вакцинированные в последние 2 года аттенуированной полиовакциной, имеют более высокий риск заражения и широкое клиническое разнообразие течения коронавирусной инфекции. Преимущественной доле детей, перенесших COVID-19, не проводилась сезонная вакцинация против гриппа, у большинства отсутствуют прививки против пневмококковой инфекции. Следует учитывать неспецифическое

профилактическое воздействие плановой педиатрической иммунизации в условиях пандемического распространения COVID-19, что дополнительно обосновывает сохранение и поддержание программ вакцинации в период ограничительных мероприятий.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

FINANCING SOURCE

Not specified.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо заявить.

CONFLICT OF INTERESTS

Not declared.

ORCID

М.В. Федосеенко

<https://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

Л.С. Намазова-Баранова

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

Ф.Ч. Шахтагинская

<https://orcid.org/0000-0002-3270-4374>

Т.А. Калюжная

<https://orcid.org/0000-0003-1453-4671>

Т.Е. Привалова

<https://orcid.org/0000-0003-4680-2925>

Д.С. Русинова

<https://orcid.org/0000-0002-1215-1872>

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

- Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe coronavirus disease 2019 (COVID-19). *PNAS*. 2020;117(30):17720–17726. doi: 10.1073/pnas.2008410117
- Hegarty P-K, Kamat A, Zafirakis H, DiNardo A. BCG vaccination may be protective against Covid-19. *Preprint March 2020*. doi: 10.13140/RG.2.2.35948.10880
- Dolgikh S. Further Evidence of a Possible Correlation Between the Severity of Covid-19 and BCG Immunization. *medRxiv*. Preprint April 2020. doi: 10.1101/2020.04.07.20056994
- WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. Available online: <https://covid19.who.int>. Accessed on January 14, 2021.
- Moorlag SJCFM, Arts RJW, van Crevel R, Netea MG. Non-specific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(12):1473–1478. doi: 10.1016/j.cmi.2019.04.020
- Miller A, Reandelar M-J, Fasciglione K, et al. Correlation between universal BCG vaccination policy and reduced morbidity and mortality for COVID-19: an epidemiological study. *medRxiv*. Preprint March 2020. doi: 10.1101/2020.03.24.20042937
- Sala G, Miyakawa T. Association of BCG vaccination policy with prevalence and mortality of COVID-19. *medRxiv*. Preprint May 2020. doi: 10.1101/2020.03.30.20048165
- Shet A, Ray D, Malavige N, et al. Differential COVID-19-attributable mortality and BCG vaccine use in countries. *medRxiv*. Preprint April 2020. doi: 10.1101/2020.04.01.20049478
- Berg MK, Yu Q, Salvador CE, et al. Mandated BCG vaccination predicts flattened curves for the spread of COVID-19. *medRxiv*. Preprint April 2020. doi: 10.1101/2020.04.05.20054163
- K. Chumakov K., Benn CS, Aaby P, et al. Can existing live vaccines prevent COVID-19? *Science*. 2020;368(6496):1187–1188. doi: 10.1126/science.abc4262
- 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
- Miyasaka M. Is BCG vaccination causally related to reduced COVID-19 mortality? *EMBO Mol Med*. 2020;12(6):e12661. doi: 10.15252/emmm.202012661
- Redelman-Sidi G. Could BCG be used to protect against COVID-19? *Nat Rev Urol*. 2020;17(6):316–317. doi: 10.1038/s41585-020-0325-9
- БЦЖ вакцины: документ по позиции ВОЗ — февраль 2018 // Еженедельный эпидемиологический бюллетень. — 2018. Т. 93. — № 8. С. 73–96. [BCG vaccines: WHO position paper — February, 2016. *Weekly epidemiological record*. 2018;93(6):73–96. (In Russ).]
- Глобальный отчет по туберкулезу 2020 г.: резюме [Global tuberculosis report 2020: executive summary (In Russ)].
- A database of global BCG Vaccination policies and practices. *BCG World Atlas*. Available online: bcgatlas.org. Accessed on January 14, 2021.
- Dayal D., Gupta S. Connecting BCG Vaccination and COVID-19: Additional Data. *medRxiv*. Preprint April 2020. doi: 10.1101/2020.04.07.20053272
- Mangtani P, Nguipod-Djomo P, Keogh RH, et al. Observational study to estimate the changes in the effectiveness of bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination with time since vaccination for preventing tuberculosis in the UK. *Health Technol Assess*. 2017;21(39):1–54. doi: 10.3310/hta21390
- Barreto ML, Cunha SS, Pereira SM, et al. Neonatal BCG protection against tuberculosis lasts for 20 years in Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9(10):1171–1173.
- Nguipod-Djomo P, Haldal E, Rodrigues LC, et al. Duration of BCG protection against tuberculosis and change in effectiveness with time since vaccination in Norway: a retrospective population-based cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2016;16(2):219–226. doi: 10.1016/S1473-3099(15)00400-4
- Aronson N, Santosham M, Comstock GW, et al. Long-term Efficacy of BCG Vaccine in American Indians and Alaska Natives A 60-Year Follow-up Study. *JAMA*. 2004;291(17):2086–2091. doi: 10.1001/jama.291.17.2086
- ШварцЯ.Ш., Ставицкая Н.В., Кудлай Д.А. BCG-вакцинирование как протекция от COVID-19: эпидемиологические и молекулярно-биологические аспекты // Туберкулез и болезни легких. — 2020. — Т. 98. — № 5. — С. 6–14. [Shvarts YaSh, Stavitskaya NV,

- Kudlay DA. BCG vaccination as protection from COVID-19: epidemiological and molecular biological aspects. *Tuberculosis and Lung Diseases*. 2020;98(5):6–14. (In Russ).] doi: 10.21292/2075-1230-2020-98-5-6-14
23. Art RJW, Carvalho A, La Rocca C, et al. Immunometabolic Pathways in BCG-Induced Trained Immunity. *Cell Rep*. 2016;17(10):2562–2571. doi: 10.1016/j.celrep.2016.11.011
24. Floc'h F, Werner GH. Increased resistance to virus infections of mice inoculated with BCG (Bacillus calmette-guerin). *Ann Immunol*. 1976;127(2):173–186.
25. Spencer JC, Ganguly R, Waldman RH. Nonspecific protection of mice against influenza virus infection by local or systemic immunization with Bacille Calmette–Guerin. *J Infect Dis*. 1977;136(2):1–175. doi: 10.1093/infdis/136.2.171
26. Wardhana EA, 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.
27. Bacillus Calmette-Guérin vaccination to prevent infections of the elderly (ACTIVATE). *US National Library of Medicine ClinicalTrials.gov*. First Posted: September 28, 2017. Last Update Posted: January 11, 2021. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT03296423>. Accessed on January 14, 2021.
28. Lopez-Campos G, Hawthorne Christopher Hawthorne1, Valvano MSc; and Miguel A. ValvanoThe BCG dilemma: linear versus non-linear correlation models over the time of the COVID-19 pandemic. *medRxiv*. Preprint June 2020 doi: 10.1101/2020.06.13.20129569
29. Sayed A, Challa K, Arja S. Epidemiological Differences of COVID-19 Over the World. *Cureus*. 2020;12(9):e10316. doi: 10.7759/cureus.10316
30. Prasad R. Singh A, Gupta N. Tuberculosis and COVID 19 in India: Challenges and opportunities. *Lung India*. 2020;37(4):292–294. doi: 10.4103/lungindia.lungindia_260_20
31. Ordog G-J. BCG Comments JAMA, by Ordog: SARS-CoV-2 Rates in BCG-Vaccinated and Unvaccinated Young Adults. *JAMA*. May 15, 2020. doi: 10.1001/jama.2020.8189comment
32. Reducing health care workers absenteeism in COVID-19 pandemic through BCG vaccine (BCG-CORONA). *US National Library of Medicine ClinicalTrials.gov*. First Posted: March 31, 2020. Last Update Posted: August 19, 2020. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04328441>. Accessed on January 14, 2021.
33. BCG vaccination to protect healthcare workers against COVID-19 (BRACE). *US National Library of Medicine ClinicalTrials.gov*. First Posted: March 31, 2020. Last Update Posted: October 22, 2020. Available online: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327206>. Accessed on January 14, 2021.
34. Guven R, Sasmaz MI, Eyupoglu G, Semerci SY. Do childhood measles and DTaP vaccination decrease the mortality rate caused by SARS CoV-2 in OECD countries? An Epidemiologic Study. *Research Square*. Preprint July 2020. doi: 10.21203/rs.3.rs-48106/v1
35. Voroshilova MK. Potential use of nonpathogenic enteroviruses for control of human disease. *Prog Med Virol*. 1989;36:191–202.
36. Chumakov MP, Voroshilova MK, Antsupova AS, et al. Live enteroviral vaccines for the emergency nonspecific prevention of mass respiratory diseases during fall-winter epidemics of influenza and acute respiratory diseases. *Zh Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1992;(11–12):37–40.
37. Cauchi S, Loch C. Non-specific Effects of Live Attenuated Pertussis Vaccine Against Heterologous Infectious and Inflammatory Diseases. *Front Immunol*. 2018;9:2872. doi: 10.3389/fimmu.2018.02872
38. Aaby P, Benn CS. Developing the concept of beneficial non-specific effect of live vaccines with epidemiological studies. *Clin Microbiol Infect*. 2019;25(12):1459–1467. doi: 10.1016/j.cmi.2019.08.011
39. Zheng MY, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*. 2020;17(5):533–535. doi: 10.1038/s41423-020-0402-2
40. Göttinger F, Begoña Santiago-García Noguera-Julían A, et al. COVID-19 in children and adolescents in Europe: a multinational, multicentre cohort study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020; 4(9): 653–61. doi: 10.1016/S2352-4642(20)30177-2
41. Sabir DK, Khwarahm NR, Ali SM, et al. Children Protection Against COVID-19 at the Pandemic Outbreak. *J Immunological Sci*. 2020;4(2):8–12. doi: 10.29245/2578-3009/2020/2.118.8

Статья поступила: 14.11.2020, принята к печати: 17.12.2020

The article was submitted: 14.11.2020, accepted for publication: 17.12.2020