

8. *Shashank RJ, Samika SJ, Siddharth NS.* Pneumococcal Vaccine in Diabetes: Relevance in India. *J. Assoc. Physicians India.* 2015; 63 (4) (Suppl.): 34–35.

9. *Чучалин А.Г., Билыченко Т.И., Осипова Г.Л. Курбатова Е.А., Егорова Н.Б., Костинов М.П.* Вакцинопрофилактика болезней органов дыхания в рамках первичной медико-санитарной помощи населению. Клинические рекомендации. Пульмонология. 2015; 2 (25): 1–19.12.

10. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 1-е изд. М.П. Костинов, А.Г. Чучалин, ред. М.: ООО АТМО, 2016: 128.

11. *Чучалин А.Г., Аметов А.С., Костинов М.П., Брико Н.И., Снегова Н.Ф., Галицкая М.Г. и др.* Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых пациентов групп риска. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2013; 1: 85–88.

12. *Брико Н.И., Симонова Е.Г., Костинов М.П., Жирова С.Н., Козлов Р.С., Муравьев А.А.* Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций. Учебно-методическое пособие. Н.И. Брико, ред. М.: Ремедиум Приволжье. 2013: 280.

13. *Zimmermann P, Curtis N.* Factors That Influence the Immune Response to Vaccination. *Clin. Microbiol. Rev.* 2019 Mar 13; 32 (2): e00084-18. doi: 10.1128/CMR.00084-18. PMID: 30867162; PMCID: PMC6431125.

14. *Костинов М.П., Скочилова Т.В., Воробьева В.А., Тарасова А.А., Коровкина Т.И., Лукачев И.В., и др.* Аутоантитела у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа после вакцинации против пневмококковой и гриппозной инфекций. Журнал микробиологии эпидемиологии и иммунологии. 2009; 2: 53–57.

15. *Костинов М.П., Скочилова Т.В., Тарасова А.А., Воробьева В.А., Коровкина Т.И., Лукачев И.В. и др.* Уровень антител к пневмококковой вакцине у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. Проблемы эндокринологии. 2009; 55 (3): 17–21.

16. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. М.П. Костинов, А.Г. Чучалин, ред. 2-е изд. М.: Группа МДВ, 2018: 304.

17. *Тарасова А.А., Костинов М.П., Волкова О.Н., Деулин М.С., Сулоева С.В., Маянская И.В. и др.* Возможности профилактики респираторных инфекций у детей с сахарным диабетом первого типа. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (6): 55–59.

18. *Principi N, Iughetti L, Cappa M.* *Streptococcus pneumoniae* oropharyngeal colonization in school-age children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Impact of the

hepta valent pneumococcal conjugate vaccine. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2016; 12 (2): 293–300.

19. *Костинов М.П., Тарасова А.А.* Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. Руководство для врачей. М.: МДВ, 2009: 252.

20. Национальное руководство. Вакцины и вакцинация. Краткое издание (Серия Национальные руководства). В.В. Зверев, Р.М. Хаитов, ред. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014: 640.

21. *Тарасова А.А., Костинов М.П., Ястребова Н.Е., Скочилова Т.В.* Эффект вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у детей с сахарным диабетом 1-го типа. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2007; 6: 45–49.

22. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). А.Г. Чучалин, В.В. Яснецов, ред. Вып. XVII. М.: Видокс, 2016: 1045.

23. *Парамонова Ю.А., Костинов М.П., Погребецкая В.А.* Современные подходы к вакцинопрофилактике пневмококковых инфекций у взрослых пациентов с сахарным диабетом (обзор литературы). Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2018; 17. 1 (98): 83–90.

24. Пособие для врачей-терапевтов. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. О.М. Драпкина, ред. М., 2019: 34. www.fesmu.ru/SITE/files/editor/file/News/News/2602191.pdf

25. Вакцинопрофилактика пневмококковых инфекций у взрослых. Резолюция совета экспертов (Москва, 16 декабря 2017 г.). Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2018; 20 (1): 5–8.

26. *Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH.* Establishing standard definition for child over-weight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000; 320: 1240–1243.

27. *Ястребова Н.Е., Грищенко Н.В., Костинов М.П., Салкина О.А., Снегова Н.В., Ванеева Н.П.* Опыт применения пневмококковых вакцин для изучения гуморального иммунитета. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2012; 2: 12–17.

28. *Ванеева Н.П., Ястребова Н.Е.* Специфический иммунный ответ к капсульным полисахаридам *Streptococcus pneumoniae* у здоровых доноров крови и лиц, иммунизированных пневмококковыми вакцинами. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. 2015; 5: 20–26.

29. *Лысогора В.А.* Клинико-иммунологические особенности аллергических заболеваний у детей подросткового и юношеского возраста с избыточной массой тела: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 2015: 25.

© Костинов А.М., Костинов М.П., 2020

DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-183-189

<https://doi.org/10.24110/0031-403X-2020-99-6-183-189>

А.М. Костинов¹, М.П. Костинов^{1,2}

ВОСПРИИМЧИВОСТЬ К SARS-COV-2 ПРИВИТЫХ ПРОТИВ *S. PNEUMONIAE* – МЕХАНИЗМЫ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»,

²ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), г. Москва, РФ

Контактная информация:

Костинов Антон Михайлович – аспирант лаборатории аллергодиагностики, ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»

Адрес: Россия, 105064, г. Москва,

Малый Казенный переулоч, 5а

Тел.: (495) 917-41-49, E-mail: amkostinov@gmail.com

Статья поступила 14.10.20,

принята к печати 24.11.20.

Contact Information:

Kostinov Anton Mikhailovich – postgraduate student of the Laboratory of Allergy Diagnostics, I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera

Address: Russia, 105064, Moscow,

Malyu Kazennyu pereulok, 5a

Phone: (495) 917-41-49, E-mail: amkostinov@gmail.com

Received on Oct. 14, 2020,

submitted for publication on Nov. 24, 2020.



В обзоре приводятся данные, отражающие неспецифическое влияние профилактических вакцин против пневмококка, туберкулеза и гриппа на параметры врожденного и адаптивного иммунитета, сопровождаемое уменьшением восприимчивости не только к вакцинным антигенам, но и к другим инфекционным патогенам. Обсуждаются возможные варианты активации различных иммунных механизмов при введении вакцины против пневмококковой инфекции, особенно при использовании конъюгированных полисахаридных вакцин, их роль при взаимодействии организма с новым коронавирусом SARS-CoV-2. Как наиболее вероятные рассматриваются три варианта неспецифического действия вакцины: мимикрия антигена, неспецифическая активация и тренированный иммунитет.

Ключевые слова: пневмококковая вакцина, SARS-CoV-2, вакциноиндуцированная иммунная реакция.

Цит.: А.М. Костинов, М.П. Костинов. Восприимчивость к SARS-CoV-2 привитых против *S. pneumoniae* – механизмы неспецифического действия пневмококковой вакцины. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 183–189.

А.М. Kostinov¹, М.П. Kostinov^{1,2}

SUSCEPTIBILITY OF PEOPLE VACCINATED AGAINST *S. PNEUMONIAE* TO SARS-COV-2 – MECHANISMS OF NON-SPECIFIC ACTION OF PNEUMOCOCCAL VACCINE

¹I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera,

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

The review provides data showing the nonspecific effect of preventive vaccines, such as pneumococcus, tuberculosis, and influenza, on the parameters of innate and adaptive immunity, which is reflected in a reduction of susceptibility not only to vaccine antigens, but also to other infectious pathogens. It is also discussed possible variants of immune mechanisms activation after the receiving a pneumococcal vaccine, especially conjugated polysaccharide vaccine, and their role in the interaction between the organism and the new SARS-CoV-2 coronavirus. Three variants of the nonspecific action of the vaccine are considered as the most probable: antigen mimicry, nonspecific activation and trained immunity.

Keywords: pneumococcal vaccine, SARS-CoV-2, vaccine-induced immune response.

Quote: A.M. Kostinov, M.P. Kostinov. Susceptibility of people vaccinated against *S. pneumoniae* to SARS-CoV-2 – mechanisms of non-specific action of pneumococcal vaccine. *Pediatrics n.a. G.N. Speransky*. 2020; 99 (6): 183–189.

Семейство коронавирусов и пандемия COVID-19

Представители семейства коронавирусов (*Coronaviridae*) являются одноцепочечными (+) РНК-содержащими вирусами с белковой оболочкой, окруженной дополнительно липополисахаридной оболочкой, в состав которой входят характерные белковые шиповидные отростки. Коронавирусы вызывают заболевания у млекопитающих, в том числе и у человека, а также у птиц. При попадании в организм они вызывают различные респираторные заболевания, тяжесть течения которых зависит как от типа вируса, так и от вида хозяина [1]. В настоящее время известно 7 представителей данного семейства, инфицирующих человека: коронавирус человека 229E (HCoV-229E), коронавирус человека OC43 (HCoV-OC43), коронавирус человека HKU1 (HCoV-HKU1), коронавирус человека NL63 (HCoV-NL63), коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV), коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV) и коронавирус тяжело-

го острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) [2]. Предыдущие вспышки, вызванные вирусами SARS-CoV и MERS-CoV, представляли собой эпидемии с достаточно высокой летальностью. Так, MERS-CoV, новые случаи заражения которым хотя и редко, но встречаются и сегодня, вызывает тяжелое воспалительное заболевание органов дыхания с летальностью до 30%, а SARS-CoV – с летальностью до 9,6% [3].

Новая коронавирусная инфекция, вызванная вирусом SARS-CoV-2 (COVID-19), продолжает оказывать существенное негативное влияние на социально-экономические аспекты жизни людей, безопасность населения и на систему здравоохранения в целом. Согласно исследованиям геном нового вируса схож на 82% с геномом SARS-CoV и на 89% – с bat-SL-CoVZC45 и bat-SL-CoVZXC21, что подтверждает факт появления и развития SARS-CoV-2, способного передаваться от человека к человеку [4].

Вирус, попадая в организм человека, вызывает развитие острого респираторного заболевания, которое, в свою очередь, может привести

к острому респираторному дистресс-синдрому и полиорганной недостаточности, в большинстве случаев заканчивающихся летальным исходом. Общая клиническая картина, характерная для коронавирусной инфекции, – лихорадка, кашель, одышка – схожа с проявлениями других респираторных инфекций, например гриппа, что существенно затрудняет их первичную дифференцировку от COVID-19, особенно в сезон респираторных инфекций. В большинстве случаев дополнительные обследования больных COVID-19, например при помощи компьютерной томографии грудной клетки, показывают характерные изменения рисунка легочной ткани – помутнение и консолидация, чаще двусторонние, участков по типу «матового стекла», а анализы крови демонстрируют лейкопению и лимфопению [5, 6]. Так, у больных COVID-19 отмечается характерное снижение уровня субпопуляций Т-клеток (CD4+ и CD8+) и ИФН- γ , а также повышенное содержание цитокинов ИЛ-2R, ФНО- α , ИЛ-10, ИЛ-6, что может приводить к реакциям цитокинового шторма [7, 8]. В общем плане у пациентов с COVID-19 преобладают иммуносупрессивные механизмы [9].

Во многих исследованиях было установлено, что тяжесть течения COVID-19 прямо зависит от таких факторов, как состояние иммунной системы пациента, характер и особенности реагирования иммунитета на вирус, вирусная нагрузка на организм [6, 10, 11]. Поэтому можно утверждать, что основными факторами риска тяжелого течения COVID-19 и летальности являются пожилой возраст и наличие коморбидных заболеваний, поражающих сердечно-сосудистую и иммунную системы, а также органы дыхания во всех возрастных группах. Это объясняется тем, что с возрастом, так же как и при наличии хронических заболеваний, выявляется дисбаланс в отдельных звеньях иммунитета: снижаются продукция антител, эффективность функционирования иммунокомпетентных клеток, нейтрофилов, макрофагов и дендритных клеток, отмечаются более высокие уровни провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-6 и прогрессирующая Т-клеточная лимфопения в периферической крови [12–15]. В ходе наблюдений было установлено, что у лиц с сопутствующими заболеваниями риск возникновения тяжелых форм COVID-19 почти в 3 раза выше, чем у больных без них (32,8% против 10,3%). Самыми распространенными отягощающими патологиями являются артериальная гипертензия (16,9%) и сахарный диабет (8,2%) [10].

Неспецифические действия вакцин

Вакцина, будучи биологическим препаратом с детерминантами определенного патогена, обеспечивает возникновение приобретенного иммунитета к конкретному инфекционному заболеванию (или заболеваниям). Данный механизм реализуется через активацию лимфоцитов, несущих

рецепторы к структурным элементам данного патогена или его токсинам. В то же время было показано, что вакцинация, например против гриппа, способна повышать неспецифический иммунный ответ и против других, часто неродственных, патогенов. Так, живая аттенуированная вакцина против гриппа способствует развитию врожденных механизмов иммунного ответа, обеспечивающих защиту организма от широкого спектра генетически неродственных вирусов, поражающих дыхательные пути. В частности, происходит формирование неспецифической перекрестной защиты против респираторно-синцитиального вируса, где основную роль играет TLR3/7-сигнальный путь [16]. Было показано, что у вакцинированных против гриппа пациентов частота возникновения других респираторных заболеваний снижается в среднем на 15–20% по сравнению с непривитым контингентом [5].

Другой доказанный пример – это БЦЖ-вакцина, способная обеспечить защиту не только от диссеминированных форм туберкулеза, но и от неродственных патогенов, включая ДНК- и РНК-содержащие вирусы, например герпеса и гриппа [17]. Так же как и с противогриппозными вакцинами, иммунизация против туберкулеза, во-первых, опосредует индукцию врожденного звена иммунной защиты и активацию неспецифических клеток, что приводит к повышенной продукции провоспалительных цитокинов (например, ИЛ-1 β), активности макрофагов и Т-клеток. Такая «клеточная память» врожденного иммунитета по отношению к неродственным антигенам может регулироваться посредством эпигенетических и различных метаболических перестроек и выражаться при действии NK-клеток, моноцитов и макрофагов. Во-вторых, БЦЖ-вакцина может вызывать кросс-реактивные взаимодействия Т-клеток, приводящие к активации CD4+ и CD8+ клеток при последующем контакте с вирусом [18, 19].

Аналогичный эффект наблюдается и при вакцинации против пневмококковой инфекции. Сам по себе пневмококк, или бактерия *Streptococcus pneumoniae*, считается одним из основных причин осложнений болезней и летальных исходов во всем мире [20]. Точные данные по заболеваемости и распространенности инфекции отсутствуют, однако, по некоторым источникам, ежегодно в мире регистрируется примерно 1,5 млн смертей, где в качестве причины указывается *S. pneumoniae*. Наиболее опасна инфекция для людей крайних возрастов – детей и пожилых, однако в развитых странах, например в США, пневмококк становится наиболее частой причиной возникновения внебольничной бактериальной пневмонии у взрослых [20]. Расчетные данные заболеваемости *S. pneumoniae* по России показывают, что у детей младше 5 лет это значение может достигать 1060 случаев на 100 тыс. населения, а носительство – до 15%

у детей до одного года и около половины детей дошкольного возраста, посещающих детские коллективы, и детей других возрастов, находящихся в коллективах круглосуточного пребывания. В ходе различных работ было показано, что пневмококковая вакцина уменьшает число госпитализаций, ассоциированных с респираторными вирусными инфекциями, особенно у пациентов с патологиями органов дыхания, как, например, с бронхиальной астмой или хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [21]. Так, у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями легких наблюдали длительную персистенцию вирусов, ответственных за различные респираторные заболевания – грипп, парагрипп, герпесвирус, вирус Коксаки, респираторно-синцитиальный вирус и др. Данное явление, как и в случае других рассмотренных вакцин, может быть связано с активацией защитных антибактериальных и противовирусных факторов врожденного и адаптивного иммунитета и с увеличением числа лимфоцитов с фенотипом CD3+/CD4+, CD3+/CD8+, CD3+/CD16/CD56+, CD45+/CD19+, CD3-/HLA-DR+ и CD3+/HLA-DR+. Однако данные изменения в иммунном статусе пациентов были характерны только при введении конъюгированной пневмококковой вакцины (ПКВ13), но не полисахаридной (ППВ23) [5, 22].

Взаимосвязь между пневмококковой вакциной и заболеваемостью COVID-19

Из-за отсутствия на текущий момент специфических, доказанно эффективных и доступных методов профилактики COVID-19 медицинское сообщество вынуждено обращаться к уже имеющимся препаратам, перепрофилирование которых способно хоть и с меньшей эффективностью, чем будущая вакцина против SARS-CoV-2, но запускать неспецифические защитные механизмы иммунной системы, повышающие устойчивость организма к действию вируса. Особую роль отводят трем существующим вакцинам против гриппа, пневмококковой инфекции и туберкулеза, так как было показано, что данные препараты обладают способностью запускать неспецифические, в первую очередь противовирусные, защитные механизмы иммунной системы. Данные вакцины помимо своих основных функций специфической защиты против патогенов могут снижать риск возникновения суперинфекции у пациентов с COVID-19, а также облегчать диагностирование заболевания, по своим симптомам относящегося к респираторным инфекциям. Поэтому проведение компаний по вакцинации от перечисленных трех инфекций лиц с ослабленным иммунитетом снизит риски возникновения тяжелых форм COVID-19 [23–26]. Кроме этого, можно предполагать о возможном синергическом влиянии друг на друга SARS-CoV-2 и *S. pneumoniae*, аналогичном как между вирусом гриппа и *S. pneumoniae*, кото-

рое на практике протекает в виде осложненного течения болезни [27].

На текущий момент доступно не так много работ, отражающих взаимосвязь между показателями смертности от COVID-19 и уровнем охвата населения вакциной против пневмококковой инфекции, но эти данные позволяют выдвинуть гипотезу о возможном влиянии проведенной ранее вакцинации против пневмококка на заболеваемость и смертность от COVID-19 [28, 34, 35]. Гипотеза корреляции между уровнем охвата вакцинации против пневмококковой инфекции и тяжестью течения заболевания и смертности от COVID-19 базируется пока только на статистических данных и поэтому не может рассматриваться в качестве доказанной причинно-следственной связи. Это объясняется тем, что статистика может отражать не столько охват вакцинацией, сколько развитость системы здравоохранения в стране в целом и ее доступность для населения. Поэтому для более доказанного установления взаимосвязи необходимо проведение детальных исследований с оценкой состояния здоровья и иммунного статуса конкретного пациента.

Так или иначе, согласно выдвинутой гипотезе зависимость между охватом вакцинацией населения против пневмококковой инфекции и долей тяжелых случаев и смертности от COVID-19 должна быть обратно пропорциональной – чем выше охват, тем ниже доля тяжелых случаев и смертей. В странах Европейского Союза, Великобритании и США вакцинация против пневмококковой инфекции предусмотрена в возрасте 2–3 месяцев, кроме того, она рекомендована людям старше 65 лет, а также взрослым, находящимся в группе риска. Так, в своей работе Root-Bernstein, используя данные по заболеваемости и смертности от COVID-19 за март–апрель 2020 г., продемонстрировал, что более высокие показатели вакцинации от пневмококковой инфекции среди младенцев и людей старшего возраста (>65 лет) значимо и устойчиво коррелируют со снижением заболеваемости COVID-19 (коэффициент корреляции $R^2=0,732$) и смертности (коэффициент корреляции $R^2=0,558$) на 1 млн населения. Аналогичную корреляцию среди взрослых, находящихся в группе риска пневмококковой инфекции, выявить не удалось из-за недостаточности данных по странам [28]. Кроме этого, отсутствовала корреляция с показателем летальности от COVID-19. Тем не менее использование данного параметра при анализе заболеваемости коронавирусной инфекцией находится под вопросом, так как он достаточно сильно зависит от проводимой диагностики SARS-CoV-2, что вносит существенную ошибку при статистической обработке показателей [29].

Сложность обоснования данной корреляции осложняется тем, что в мире на настоящий момент существуют три разновидности пневмококковой вакцины: пневмококковая конъюгированная 10-валентная вакцина (ПКВ10),

пневмококковая конъюгированная 13-валентная вакцина (ПКВ13) и пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ23) (ранее существовала пневмококковая конъюгированная 7-валентная вакцина – ПКВ7). Различия между ними заключаются, во-первых, в количестве серотипов пневмококка, от которых впоследствии возникает защита, а во-вторых, в наличии или отсутствии белков-конъюгатов [5]. В своей работе Root-Bernstein выявил зависимость между высоким уровнем охвата вакцинацией ПКВ13 и ППВ23 (как наиболее эффективными пневмококковыми вакцинами) детей и людей пожилого возраста и сниженным количеством случаев заболеваний COVID-19 и смертей, при этом четкая корреляция фиксировалась в первую очередь в странах с высоким уровнем охвата вакцинации данных групп населения (60–70%), таких как Австралия, Канада, Южная Корея и Япония [28]. Напротив, в странах, где отмечается низкий уровень охвата вакцинацией лиц старше 65 лет (на уровне 20–30%) или использование ПКВ7 или ПКВ10, защищающих от меньшего количества серотипов пневмококка, число заболевших новой коронавирусной инфекцией и летальных случаев было существенно выше, чем в странах с высоким показателем охвата вакцинацией и использующими ПКВ13 и ППВ23. К указанной группе можно отнести Италию (охват вакцинацией пожилых людей – 26,3–31,0%; взрослых в группе риска – 23%), Испанию (низкий охват вакцинацией и приоритетное использование ПКВ7 и ПКВ10), Бельгию (приоритетное использование ПКВ7), страны Южной Америки (приоритетное использование ПКВ7 и ПКВ10) [28, 30–33].

Представленное выше обоснование гипотезы корреляции уровня вакцинации против пневмококковой инфекции и эпидемиологическими показателями новой коронавирусной инфекции, как уже утверждалось ранее, не может служить прямым доказательством наличия между ними взаимосвязи, так как не учитывает многие факторы, начиная от социальных и заканчивая иммунологическими.

Одним из возможных инструментов более доказательного подтверждения данной гипотезы является изучение историй болезней пациентов, перенесших COVID-19, с целью определения наличия или отсутствия вакцинации против пневмококковой инфекции. В Италии было проведено масштабное исследование, которое заключалось в онлайн-анкетировании граждан (EPICoVID19) для оценки различных аспектов состояния здоровья и COVID-19-статуса [34]. Несмотря на все недостатки онлайн-анкетирования, исследователям удалось выявить взаимосвязь между наличием/отсутствием прививки против пневмококковой инфекции в анамнезе и положительным тестом на COVID-19. В анкетировании, проводившемся в период с апреля по июнь 2020 г., участвовали 170 731 человек

в возрасте до 65 лет и 28 097 человек старше 65 лет, SARS-CoV-2 был выявлен у 6680 человек. Результаты исследования показали, что лишь 2% людей из группы <65 лет и 13% из группы >65 лет были вакцинированы против пневмококковой инфекции в течение последних 12 месяцев. Наличие прививки в анамнезе коррелировало со снижением вероятности положительного результата теста на SARS-CoV-2 в группе <65 лет (OR=0,61, 95% ДИ 0,41–0,91) и со значительно меньшей вероятностью в группе >65 лет (OR=0,56, 95% ДИ 0,33–0,95) [34]. Аналогичные выводы были сделаны на основе изучения реестра 11 672 пациентов, протестированных на COVID-19, в клинике штата Кливленд (США). У людей, привитых полисахаридной пневмококковой вакциной в течение последних 12 месяцев от начала проводимого исследования, наблюдали меньшую вероятность инфицирования SARS-CoV-2 [35]. В то же время исследований по выявлению взаимосвязи между проведенной пневмококковой вакцинацией и течением COVID-19 у детей найти не удалось, что, вероятно, связано, с одной стороны, со значительно низким уровнем заболеваемости SARS-CoV-2 в детской популяции, а с другой – с включением вакцинации против *S. pneumoniae* в национальные календари прививок большинства стран мира.

Таким образом, учитывая только статистические данные, а также первичную, локальную информацию о больных или протестированных на COVID-19 пациентах, можно предположить, что пневмококковые вакцины (в первую очередь ПКВ13 и ППВ23) способны снижать риск инфицирования новой коронавирусной инфекцией. Однако стоит учитывать, что сама вакцинация против пневмококковой инфекции не может считаться специфическим защитным мероприятием от COVID-19, что и подчеркнула ВОЗ в своем сообщении [36]. В то же время пневмококковая вакцина уже показала свою эффективность по предотвращению возникновения респираторных суперинфекций с участием *S. pneumoniae* у больных коронавирусом. По предварительным подсчетам, при своевременной вакцинации против пневмококка удалось бы избежать примерно 10% всех смертей от COVID-19 за счет предотвращения появления пневмококковой суперинфекции [37, 38].

Вероятный механизм неспецифического действия пневмококковой вакцины на SARS-CoV-2

На текущий момент отсутствует точное описание механизмов, объясняющих, почему некоторые вакцины против неродственных инфекций способны вызывать неспецифический иммунный ответ против вируса SARS-CoV-2. Исследователи пока выделяют 3 гипотетически возможных варианта данного неспецифического действия: мимикрия антигена, неспецифиче-

ская активация и «тренированный» иммунитет [26]. Механизм мимикрии антигена заключается в том, что некоторые из антигенов, содержащихся в вакцине, являются общими с другими патогенами или же между данными антигенами существует в определенной степени идентичность паттернов – молекулярных и/или структурных. Это приводит к тому, что в результате попадания в организм схожего по антигенам патогена происходят активация и клональная экспансия лимфоцитов, специфических как для вакцинных антигенов, так и для схожих им [39]. Однако вероятность того, что вакцина, содержащая паттерны бактерий, будет так или иначе запускать иммунный ответ против вирусной инфекции, как в случае пневмококка и SARS-CoV-2, крайне мала. Тем не менее было показано, что пневмококковые вакцины содержат в своем составе белковые детерминанты, схожие с таковыми у SARS-CoV-2. Так, прямое сравнение профиля гликозилирования структур вируса со структурами полисахаридов пневмококковых вакцин, где капсульные полисахариды составляют основу препарата, не дало очевидных сходств. Однако при сравнении белковых примесей, к которым относятся поверхностные белки пневмококка PsaA, PspA и, вероятно, PspC, выявлена высокая степень корреляции с некоторыми белками коронавируса [40].

Механизм неспецифической активации заключается в том, что в ответ на внедрение патогена запускается антиген-независимая активация лимфоцитов, играющая важную роль, например в случае Т- и В-клеточной памяти. Однако предполагается, что данный механизм будет зависеть прежде всего от силы иммунного ответа после иммунизации, адъюванта в вакцине и характера первоначального иммунного ответа против неродственного патогена [26, 41].

Неспецифическая защита от патогенов за счет механизма возникновения «тренированного» иммунитета вследствие вакцинации считается самой изученной. Данный механизм реализуется с помощью репрограммирования клеток иммунной системы, в первую очередь клеток врожденного иммунитета [19, 42]. Вакцинация может способствовать кратному увеличению продукции ИФН- γ , ФНО и ИЛ-1 β при попадании в организм неродственных патогенов, что повышает барьерные функции слизистых оболочек от вирусных инвазий [43]. Высока вероятность того, что неспецифическое действие пневмококковой вакцины против SARS-CoV-2 в основном заключается в поддержании барьерной функции слизистой оболочки дыхательных путей, повышая устойчивость эпителиальных клеток к инва-

зии патогенов и их активность в передаче сигналов лейкоцитам. Однако данный вопрос требует дальнейшего изучения, так как такой механизм характерен в первую очередь для живых аттенуированных вакцин, к которым пневмококковая вакцина не относится [26].

Заключение

По результатам предварительных статистических эпидемиологических исследований показана корреляция между уровнем охвата вакцинацией против пневмококковой инфекции и заболеваемостью COVID-19, что делает актуальным дальнейшее изучение данной взаимосвязи на более детальном уровне. Не до конца ясным остается механизм, согласно которому пневмококковая вакцина вызывает неспецифическую защитную реакцию против SARS-CoV-2, однако показано, что она содержит белковые детерминанты, схожие с коронавирусом. Несмотря на то что вакцинация против пневмококковой инфекции не может являться специфическим защитным мероприятием, однозначно предотвращающим заражение SARS-CoV-2, она способна, с одной стороны, снизить вероятность развития тяжелых форм COVID-19 в связи с присоединением пневмококковой инфекции, а с другой – выполнять в раннем поствакцинальном периоде функцию «иммунотропного» препарата, приводящего к активации врожденных и адаптивных иммунных механизмов, повышающих сопротивляемость организма к любым инфекционным агентам.

Вклад авторов: все авторы в равной степени внесли свой вклад в рукопись, рассмотрели ее окончательный вариант и дали согласие на публикацию.

Финансирование: все авторы заявили об отсутствии финансовой поддержки при подготовке данной рукописи.

Конфликт интересов: все авторы заявили об отсутствии конкурирующих интересов.


Примечание издателя: ООО «Педиатрия» остается нейтральным в отношении юрисдикционных претензий на опубликованные материалы и институциональных принадлежностей.


Authors contribution: all authors contributed equally to this manuscript, revised its final version and agreed for the publication.

Funding: all authors received no financial support for this manuscript.

Competing interests: the authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note: Peditria LLC remains neutral with regard to jurisdictional claims in published materials and institutional affiliations.

Kostinov A.M.  0000-0001-9665-1382

Kostinov M.P.  0000-0002-1382-9403

Литература

1. Monto AS. Medical reviews. Coronaviruses. The Yale Journal of Biology and Medicine. 1974; 47 (4): 234.
2. Su S, Wong G, Shi W, Liu J, Lai AC, Zhou J, et al. Epidemiology, genetic recombination, and pathogenesis of coronaviruses. Trends Microbiol. 2016; 24 (6): 490–502. doi: 10.1016/j.tim.2016.03.003

3. Jeong DY, Kim S, Son MJ, Son CY, Kim JY, Kronbichler A, et al. Induction and maintenance treatment of inflammatory bowel disease: a comprehensive review. Autoimmunity Reviews. 2019; 18: 439–454. doi: 10.1016/j.autrev.2019.03.002
4. Chan JW, Kok KH, Zhu Z, Chu H, To KKW, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel

human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerging Microbes & Infections*. 2020; 9: 221–236. doi: 10.1080/22221751.2020.1719902

5. Костинов М.П., Чучалин А.Г., ред. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения: Пособие для врачей. М.: Группа МДВ, 2020.

6. Wu X, Cai Y, Huang X, Yu X, Zhao L, Wang F, et al. Co-infection with SARS-CoV-2 and Influenza A Virus in Patient with Pneumonia, China. *Emerg. Infect. Dis.* 2020; 26 (6): 1324–1326. doi: 10.3201/eid2606.200299

7. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, Zhang X. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease 2019. *The Journal of Clinical Investigation*. 2020; 130 (5): 2620–2629. doi: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.16.20023903v1>

8. Mathew D, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Greenplate AR, Wu JE, Manne S. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*. 2020; 369 (6508): eabc8511. doi: 10.1126/science.abc8511

9. Remy KE, Brakenridge SC, Francois B, Daix T, Deutschman CS, Monneret G, et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *The Lancet. Respiratory Medicine*. 2020; 8 (10): 946–949. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30217-4

10. Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, Ou CQ. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A Nationwide Analysis. *European Respiratory Journal*. 2020; 55 (5): e2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020

11. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, Yu T. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet*. 2020; 395 (10223): 507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7

12. World Health Organisation. Report of the WHO China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). URL: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf> (дата обращения: 01.10.2020)

13. Splunter M, Perdijk O, Fick-Brinkhof H, Floris-Vollenbroek EG, Meijer B, Brugman S, et al. Plasmacytoid dendritic cell and myeloid dendritic cell function in ageing: A comparison between elderly and young adult women. *PLoS one*. 2019; 14 (12): e0225825. doi: 10.1371/journal.pone.0225825

14. Valiathan R, Ashman M, Asthana D. Effects of ageing on the immune system: infants to elderly. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2016; 83 (4): 255–266. doi: 10.1111/sji.12413

15. Koch S, Larbi A, Derhovanessian E, Özcelik D, Naumova E, Pawelec G. Multiparameter flow cytometric analysis of CD4 and CD8 T cell subsets in young and old people. *Immunity & Ageing*. 2008; 5 (1): 6. doi: 10.1186/1742-4933-5-6

16. Lee YJ, Lee JY, Jang YH, Seo SU, Chang J, Seong BL. Non-specific effect of vaccines: Immediate protection against respiratory syncytial virus infection by a live attenuated influenza vaccine. *Frontiers in Microbiology*. 2018; 9: 83. doi: doi.org/10.3389/fmicb.2018.00083

17. Moorlag SJ, Arts RJ, van Crevel R, Netea MG. Nonspecific effects of BCG vaccine on viral infections. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019; 25 (12): 1473–1478. doi: 10.1016/j.cmi.2019.04.020

18. Mathurin KS, Martens GW, Kornfeld H, Welsh RM. CD4 T-cell-mediated heterologous immunity between mycobacteria and poxviruses. *Journal of Virology*. 2009; 83 (8): 3528–3539. doi: 10.1128/JVI.02393-08

19. Netea MG, Joosten LA, Latz E, Mills KH, Natoli G, Stunnenberg HG, et al. Trained immunity: a program of innate immune memory in health and disease. *Science*. 2016; 352 (6284): aaf1098. doi: 10.1126/science.aaf1098

20. Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Руководство для врачей. Костинов М.П., ред. М.: Группа МДВ, 2020.

21. Костинов М.П., Пахомов Д.В., Магаршак О.О., Сухинин М.В. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции как одной из причин осложнений и летальности при гриппе. *Вопросы современной педиатрии*. 2009; 8 (6): 131–134.

22. Clinical Trials.gov, NCT02787863: «Clinical and Immunological Efficiency of Bacterial Vaccines at Adult Patients With Bronchopulmonary Pathology». URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02787863> (дата обращения: 01.10.2020)

23. Escobar LE, Molina-Cruz A, Barillas-Mury C. BCG vaccine protection from severe Coronavirus Disease 2019 (COVID19). *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020; 117 (30): 17720–17726. doi: 10.1073/pnas.2008410117

24. Gostin LO, Salmon DA. The Dual Epidemics of COVID-19 and Influenza: Vaccine Acceptance, Coverage, and Mandates. *JAMA*. 2020; 324 (4): 335–336. doi: 10.1001/jama.2020.10802

25. Jehi L, Ji X, Milinovich A, Erzurum S, Rubin B, Gordon S, et al. Individualizing risk prediction for positive COVID-19 testing: results from 11,672 patients. *Chest*. 2020; 158 (4): 1310–1311. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.580

26. Sultana J, Mazzaglia G, Luxi N, Cancellieri A, Capuano A, Ferrajolo C, et al. Potential effects of vaccinations on the prevention of COVID-19: rationale, clinical evidence, risks and public health considerations. *Expert. Review of Vaccines*. 2020 Sep 17. doi: 10.1080/14760584.2020.1825951

27. Rowe HM, Livingston B, Margolis E, Davis A, Meliopoulos VA, Echlin H, et al. Respiratory bacteria stabilize and promote airborne transmission of influenza A virus. *mSystems*. 2020; 5 (5): e00762–20. doi: 10.1128/mSystems.00762-20

28. Root-Bernstein R. Age and Location in Severity of COVID-19 Pathology: Do Lactoferrin and Pneumococcal Vaccination Explain Low Infant Mortality and Regional Differences? *BioEssays*. 2020; 42 (11): e2000076. doi: 10.1002/bies.202000076

29. Ward D. Sampling Bias: Explaining Wide Variations in COVID-19 Case Fatality Rates. *ResearchGate preprint*. 2020. doi: 10.13140/RG.2.2.29057.89448

30. Alicino C, Paganino C, Orsi A, Astengo M, Trucchi C, Icardi G, Ansaldi F. The impact of 10-valent and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines on hospitalization for pneumonia in children: a systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2017; 35 (43): 5776–5785. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.005

31. Baldo V, Cocchio S, Gallo T, Furlan P, Romor P, Bertonecello C, et al. Pneumococcal conjugated vaccine reduces the high mortality for community-acquired pneumonia in the elderly: an Italian regional experience. *PLoS One*. 2016; 11: e0166637. doi: 10.1371/journal.pone.0166637

32. Ciruela P, Izquierdo C, Broner S, Muñoz-Almagro C, Hernández S, Ardanuy C, et al. The changing epidemiology of invasive pneumococcal disease after PCV13 vaccination in a country with intermediate vaccination coverage. *Vaccine*. 2018; 36 (50): 7744–7752. doi: 10.1016/j.vaccine.2018.05.026

33. Desmet S, Verhaegen J, Van Ranst M, Peetermans W, Lagrou K. Switch in a childhood pneumococcal vaccination programme from PCV13 to PCV10: a defendable approach? *The Lancet Infectious Diseases*. 2018; 18 (8): 830–831. doi: 10.1016/S1473-3099(18)30346-3

34. Noale M, Trevisan C, Maggi S, Antonelli Incalzi R, Pedone C, Di Bari M, et al. The Association between Influenza and Pneumococcal Vaccinations and SARS-Cov-2 Infection: Data from the EPICOVID19 Web-Based Survey. *Vaccines*. 2020; 8 (3): 471. doi: 10.3390/vaccines8030471

35. Jehi L, Ji X, Milinovich A, Erzurum S, Rubin B, Gordon S, et al. Individualizing risk prediction for positive COVID-19 testing: results from 11,672 patients. *Chest*. 2020; 158 (4): 1364–1375. doi: 10.1016/j.chest.2020.05.580

36. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) advice for the public: Mythbusters. 2020. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters#vaccines> (дата обращения: 01.10.2020).

37. Thindwa D, Garcia Quesada M, Liu Y, Bennett J, Cohen C, Deloria MK, et al. Use of seasonal influenza and pneumococcal polysaccharide vaccines in older adults to reduce COVID-19 mortality. *Vaccine*. 2020; 38 (34): 5398–5401. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.06.047

38. Palacios G, Hornig M, Cisterna D, Savji N, Bussetti AV, Kapoor V, et al. *Streptococcus pneumoniae* coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza. *PLoS One*. 2009; 4 (12): e8540. doi: 10.1371/journal.pone.0008540

39. Cohen IR. Antigenic mimicry, clonal selection and autoimmunity. *Journal of Autoimmunity*. 2001; 16 (3): 337–340. doi: 10.1006/jaut.2000.0481

40. Root-Bernstein R. Cross-Reactivity Between SARS-CoV-2 Proteins and Proteins in Pneumococcal Vaccines May Protect Against Symptomatic SARS-CoV-2 Disease and Death. *Preprints.org*. 2020. doi: 10.20944/preprints202007.0141.v1

41. Unutmaz D, Pileri P, Abrignani S. Antigen-independent activation of naive and memory resting T cells by a cytokine combination. *The Journal of Experimental Medicine*. 1994; 180 (3): 1159–1164. doi: 10.1084/jem.180.3.1159

42. Netea MG, Quintin J, Van Der Meer JWM. Trained immunity: A memory for innate host defense. *Cell Host Microbe*. 2011; 9: 355–361. doi: 10.1016/j.chom.2011.04.006

43. Cook PC, MacDonald AS. Dendritic cells in lung immunopathology. *Seminars in immunopathology*. 2016; 38 (4): 449–460. doi: 10.1007/s00281-016-0571-3