

## ИММУНОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2024

Костинов А.М.<sup>1</sup>, Конищева А.Ю.<sup>1</sup>, Протасов А.Д.<sup>2</sup>, Костинов М.П.<sup>1,3</sup>, Ястребова Н.Е.<sup>1</sup>, Харсеева Г.Г.<sup>4</sup>, Полищук В.Б.<sup>1</sup>, Андреева Н.П.<sup>5</sup>

### ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЁРЫ (ИФН-Г, ИЛ-10) КАК ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ БОЛЬНЫХ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

<sup>1</sup>ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», 105064, г. Москва, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, г. Самара, Россия;

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава РФ (Сеченовский Университет), 119048, г. Москва, Россия;

<sup>4</sup>ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 344022, г. Ростов-на-Дону, Россия;

<sup>5</sup>ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет имени И.Н. Ульянова», 428015, г. Чебоксары, Чувашская Республика, Россия

*Streptococcus pneumoniae* – один из приоритетных патогенов, выделяемых из носоглотки больных с бронхиальной астмой (БА), провоцирующий развитие локальных воспалительных реакций, системную сенсибилизацию организма и обострение БА. Пневмококковые вакцины показывают высокую клиническую эффективность в части снижения числа обострений БА, но рекомендации GINA не включают плановую иммунизацию пациентов из-за недостатка комплексных исследований, оценивающих реакции врожденного и адаптивного иммунитета больных БА при использовании различных вариантов пневмококковых вакцин и их комбинаций.

**Цель исследования** – установить ассоциативные изменения лабораторных маркёров врожденного иммунитета (ИФН-γ и ИЛ-10) и клинического эффекта вакцинации ПКВ13 взрослых лиц с бронхиальной астмой.

**Материал и методы.** Исследованы сыворотки крови пациентов с БА, иммунизированных ПКВ13 и их индивидуальные клинические карты. Содержание ИФН-γ, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18, ФНО-α, МСР-1 определено методом ИФА. Результаты. Исследования свидетельствуют о положительном клиническом эффекте вакцинации ПКВ13 у пациентов с БА, связанном с уменьшением числа пациентов с обострениями (на 81,5%,  $p < 0,001$ ) и увеличением количества пациентов без госпитализаций (на 76,5%,  $p < 0,001$ ) в течение года наблюдения. Для пациентов с лёгкой степенью тяжести БА и тех, кто демонстрировал снижение числа обострений, отмечено выраженное повышение содержания ИФН-γ в сыворотке крови спустя 6 недель после вакцинации. У пациентов с повышенным уровнем общего IgE на первом визите отмечено характерное увеличение содержания ИЛ-10 через 6 мес. после вакцинации.

**Заключение.** Иммунизация пациентов с БА ПКВ13 снижает риск развития обострений и число госпитализаций, повышая уровень контроля заболевания по сравнению с довакцинальным периодом. Лабораторные показатели, свидетельствующие о повышенном уровне ИФН-γ

**Ключевые слова:** бронхиальная астма; Превенар 13 (ПКВ13); ИФН-γ; ИЛ-10; цитокины

**Для цитирования:** Костинов А.М., Конищева А.Ю., Протасов А.Д., Костинов М.П., Ястребова Н.Е., Харсеева Г.Г., Полищук В.Б., Андреева Н.П. Лабораторные маркёры врожденного иммунитета, как показатели эффективности вакцинации ПКВ13 больных с бронхиальной астмой. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2024; 69 (10): 513-519.

DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-10-513-519>

**Для корреспонденции:** Костинов Антон Михайлович, аспирант лаборатории аллергодиагностики ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова; e-mail: amkostinov@gmail.com

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование выполнено в рамках отраслевой программы.

Поступила 26.07.2024

Принята к печати 26.08.2024

Опубликовано 00.10.2024

Kostinov A.M.<sup>1</sup>, Konishcheva A.Yu.<sup>1</sup>, Protasov A.D.<sup>2</sup>, Kostinov M.P.<sup>1,3</sup>, Yastrebova N.E.<sup>1</sup>, Kharseeva G.G.<sup>4</sup>, Polishchuk V.B.<sup>1</sup>, Andreeva N.P.<sup>5</sup>

### LABORATORY MARKERS (IFN-Г, IL-10) AS INDICATORS OF THE EFFECTIVENESS OF PCV13 VACCINATION IN PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA

<sup>1</sup>I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Serums, 105064, Moscow, Russia

<sup>2</sup>Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Samara, 443099, Russia

<sup>3</sup>I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), 119048, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Rostov Region, 344022, Russian Federation

<sup>5</sup>I.N. Ulianov Chuvash State University, 428015, Cheboksary, Chuvash Republic, Russia

*Streptococcus pneumoniae* is one of the priority pathogens isolated from the nasopharynx of patients with bronchial asthma (AB), provoking the development of local inflammatory reactions and systemic sensitization, acting as a trigger for exacerbations of AB. Pneumococcal vaccines show high clinical efficacy in reducing the number of exacerbations of AB, but the GINA recommendations do not include routine immunization of patients due to the lack of comprehensive studies evaluating the reactions of congenital and adaptive immunity of patients with AB when using various variants of pneumococcal vaccines and their combinations.

**The aim** of the study was to determine laboratory markers of innate immunity (IFN- $\gamma$  and IL-10) as indicators of the effectiveness of PCV13 vaccination in adult patients with bronchial asthma. Blood sera of patients with AB immunized with PCV13 and their individual clinical records were studied. The content of IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF- $\alpha$ , MCP-1 was determined by ELISA.

**Outcomes.** Studies show a positive clinical effect of PCV13 vaccination in patients with AB, associated with a decrease in the number of patients with exacerbations (by 81.5%,  $p < 0.001$ ) and an increase in the number of patients without hospitalization (by 76.5%,  $p < 0.001$ ) during the year of follow-up. For patients with mild AB severity and those who showed a decrease in the number of exacerbations, there was a marked increase in serum inf- $\gamma$  6 weeks after vaccination. with an increased level of total IgE at the first visit, a characteristic increase in the content of IL-10 was noted after 6 months. after vaccination.

**Conclusion.** Immunization of patients with AB PCV13 reduces the risk of exacerbations and the number of hospitalizations, increasing the level of disease control compared to the pre-vaccination period. Laboratory values indicating an increased level of IFN- $\gamma$  are associated with a decrease in the incidence of exacerbations of AB. In patients with AB, an increase in IL-10 is associated with an increase in total IgE levels.

**Key words:** bronchial asthma; Prevenar 13 (PCV13); IFN- $\gamma$ ; IL-10; cytokines

**For citation:** Kostinov A.M., Konishcheva A.Yu., Protasov A.D., Kostinov M.P., Yastrebova N.E., Kharseeva G.G., Polishchuk V.B., Andreeva N.P. Laboratory markers of innate immunity as indicators of the effectiveness of PCV13 vaccination in patients with bronchial asthma. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2024; 69 (10): 513-519 (in Russ.). DOI: <https://doi.org/10.51620/0869-2084-2024-69-10-513-519>

**For correspondence:** Kostinov A.M., Postgraduate Student, Laboratory of Allergy Diagnostics, I.I. Mechnikov Research Institute of Radiation Diagnostics; e-mail: amkostinov@gmail.com

**Information about authors:**

Kostinov A.M., <https://orcid.org/0000-0001-9665-1382>;

Konishcheva A.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-3623-4293>;

Protasov A.D., <https://orcid.org/0000-0001-8452-5776>;

Kostinov M.P., <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>;

Yastrebova N.E., <https://orcid.org/0000-0002-6911-1345>;

Kharseeva G.G., <https://orcid.org/0000-0002-6226-2183>;

Polishchuk V.B., <https://orcid.org/0000-0003-0539-0909>;

Andreeva N.P., <https://orcid.org/0000-0002-1989-3334>.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Financing.** The study was carried out within the framework of the industry program.

Received 26.07.2024

Accepted 26.08.2024

Published 00.10.2024

**Введение.** Бронхиальная астма (БА), характеризующаяся широкой распространённостью (до 10% популяции в развитых странах), высокой частотой смертности (до 10 смертей на 100 тыс. случаев заболевания) и инвалидизации, является гетерогенным заболеванием, обусловленным нарушениями регуляции иммунного ответа: возникновением дисбаланса между популяциями Th<sub>1</sub>, Th<sub>2</sub>, Th<sub>17</sub>, T<sub>reg</sub>, НКТ-клетками и компонентами врождённого иммунитета [1, 2]. Хроническое воспаление при БА в условиях сниженной колонизационной резистентности дыхательных путей пациентов часто обусловлено реакцией гиперчувствительности к антигенам бактерий, особенно *Streptococcus pneumoniae* [3, 4].

*S. pneumoniae* является одним из приоритетных патогенов, выделяемых из носоглотки больных с БА [5]. Воздействие *S. pneumoniae* на организм пациентов с БА часто ведёт к развитию осложнений, хронизации заболевания, летальности [6-9]. У пациентов с БА *S. pneumoniae* способен оказывать прямое и косвенное воздей-

ствие на организм: провоцировать развитие локальных воспалительных реакций в дыхательных путях и приводить к системной сенсibilизации. Пневмококковую инфекцию рассматривают как один из ведущих факторов развития обострений БА [1].

Широкую распространённость получили исследования, направленные на изучение эффекта применения пневмококковых конъюгированных и полисахаридных вакцин и препаратов на основе *S. pneumoniae* или их компонентов не только в качестве профилактического агента, но и иммунорегуляторного терапевтического средства для снижения числа обострений БА [10-16]. Несмотря на имеющиеся данные о клинической эффективности пневмококковых вакцин у больных с БА, согласительный документ GINA [1] до сих пор не вносит в рекомендации плановую вакцинацию против пневмококковой инфекции для пациентов с БА, аргументируя это недостатком качественных масштабных исследований по данной проблеме. На сегодняшний день отсутствуют комплекс-

ные работы, содержащие оценку реакций врождённого и адаптивного иммунитета среди пациентов с БА в ответ на введение различных пневмококковых вакцин и их комбинаций.

**Цель исследования** – установить ассоциативные изменения лабораторных маркёров врождённого иммунитета (ИФН- $\gamma$  и ИЛ-10) и клинического эффекта вакцинации ПКВ13 взрослых с бронхиальной астмой.

**Материал и методы.** Текущее одноцентровое, открытое, нерандомизированное, проспективное, когортное, контролируемое исследование проводилось в сроки с февраля 2019 года по октябрь 2020 года на базе отделений пульмонологии и аллергологии клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, лаборатории аллергодиагностики ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» с использованием сертифицированного оборудования Центра коллективного пользования ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова».

Исследованы образцы сыворотки крови пациентов

( $n=31$ ) в возрасте от 18 до 80 лет с установленным диагнозом БА в соответствии с GINA, их индивидуальные клинические карты.

**Критерии включения:** пациенты, ранее непривитые против пневмококковой инфекции; отсутствие других хронических заболеваний; без наличия острых инфекционных заболеваний на момент начала проведения исследования; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

**Критерии исключения:** несоблюдение протокола исследования; отказ от дальнейшего участия в исследовании.

**Критерии невключения:** вакцинация против пневмококковой инфекции в анамнезе, применение препаратов иммуноглобулина или переливание крови в течение трёх последних месяцев до начала исследования; вакцинация против гриппа и других инфекций на период исследования.

Характеристика включенных в исследование пациентов представлена в табл. 1.

Таблица 1

Характеристика включенных в исследование пациентов с БА

Параметры	Значения
Число пациентов, абс.	31
Длительность БА, годы; медиана (Q <sub>1</sub> -Q <sub>3</sub> )	7,0 (3-20)
Число обострений на пациента за последние 12 месяцев; среднее значение (стандартное отклонение)	2,3 (2,3)
Число госпитализаций на пациента за последние 12 месяцев; среднее значение (стандартное отклонение)	0,7 (1,1)
Тяжесть БА; абс. (%):	
легкая (интермиттирующая/ персистирующая)	12 (38,7)
средняя	13 (41,9)
тяжелая	6 (19,4)
Степень контроля БА; абс. (%):	
контролируемая	10 (32,2)
частично контролируемая	2 (6,5)
неконтролируемая	19 (61,3)
Наличие атопических заболеваний в анамнезе; абс. (%)	10 (32,3)
Эндотип БА; абс. (%):	
с высоким T2-воспалением	14 (45,2)
с низким T2-воспалением	17 (54,8)
Суточная доза ИГКС; абс. (%):	
нет	5 (16,1)
низкая	8 (25,8)
средняя	18 (58,1)
высокая	0 (0,0)

Клиническую картину заболевания оценивали в соответствии с изменениями следующих параметров: количество обострений и госпитализаций, наблюдающееся за год до и после вакцинации; число пациентов с обострениями (госпитализациями) и среднее число обострений (госпитализаций по поводу) БА на 1 пациента за год до и после проведения исследования, уровень контроля заболевания, оцениваемый с использованием вопросника ACQ-5 (Asthma Control Questionnaire).

В части иммунологических исследований проведено измерение содержания панели Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>/Treg цитокинов, общего IgE в сыворотке крови. При рассмотрении

панели цитокинов регистрировали изменения в содержании ИФН- $\gamma$  в сыворотке не отличались от довакцинальных значений.

При рассмотрении прочих определяемых в исследовании цитокинов стоит отметить, что статистически значимых изменений в их динамике на протяжении периода наблюдений не обнаружено, однако различия сохранялись между отдельными подгруппами пациентов. Анализируя содержание регуляторного цитокина ИЛ-10, отмечено его значительно более высокое содержание в сыворотке крови у пациентов с повышенным уровнем общего IgE на первом визите, особенно через 6 месяцев после вакцинации ( $p<0,05$ ), несмотря на отсутствие

данной закономерности при рассмотрении эндотипов БА (табл. 4).

**Обсуждение.** При хронических бронхолегочных заболеваниях, таких как БА, *S. pneumoniae* рассматрива-

ется в качестве одного из важнейших этиологических факторов, что дополнительно обосновывает практическую значимость профилактических мероприятий у этих пациентов. В ходе проведенного исследования

Таблица 2

Клинические характеристики течения БА у пациентов, вакцинированных ПКВ13

Параметры	Временной период		Изменения
	12 месяцев до вакцинации	12 месяцев после вакцинации	
Число пациентов с обострениями, абс. (%)	27 (87,1)	5 (16,1)	İ
Число пациентов без госпитализаций, абс. (%)	17 (54,8)	30 (96,8)	13
Число пациентов с контролируемой степенью БА, абс. (%)	10 (32,3)	15 (48,4)	
Средний балл ACQ-5 на конец периода, среднее (СО) [min; медиана; max]	1,69 (1,21) [0,00; 1,80; 4,60]	0,94 (0,96) [0,00; 0,80; 4,20]	İ

Таблица 3

Концентрация ИФН- $\gamma$

Параметр	Временные точки				
	исходно	6 недель	6 месяцев	12 месяцев	<i>p</i>
<b>Тяжесть БА</b>					
Легкая	0,00 [0,00; 1,23]	0,78 [0,00; 3,51]	0,00 [0,00; 2,30]	0,00 [0,00; 1,79]	<b>0,011</b>
Средняя	0,00 [0,00; 1,96]	0,00 [0,00; 0,75]	0,00 [0,00; 2,69]	0,00 [0,00; 1,14]	0,963
Тяжелая	0,00 [0,00; 0,15]	1,56 (1,49) [0,00; 1,60; 3,27]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,69]	<b>0,036</b>
<b>Динамика числа обострений (в сравнении с 12 мес до вакцинации)</b>					
Сократилось	0,00 [0,00; 1,42]	0,51 [0,00; 2,87]	0,00 [0,00; 2,30]	0,00 [0,00; 1,26]	<b>0,006</b>
Без изменений	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,00]	–
Увеличилось	–	–	–	–	–
<b>Динамика числа госпитализаций (в сравнении с 12 мес до вакцинации)</b>					
Сократилось	0,00 [0,00; 0,00]	0,15 [0,00; 1,54]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 0,97]	0,432
Без изменений	0,07 [0,00; 1,13]	0,16 [0,00; 3,51]	0,00 [0,00; 2,30]	0,00 [0,00; 0,88]	<b>0,007</b>
Увеличилось	–	–	–	–	–

Примечание. Здесь и в табл.4: данные, соответствующие нормальному распределению, представлены как среднее (СО) [min; медиана; max], не соответствующие – в виде медианы [Q<sub>1</sub>; Q<sub>3</sub>]. Жирным шрифтом выделено наличие достоверных отличий.

Таблица 4

Содержание ИЛ-10 (пг/мл) в сыворотке крови пациентов с БА после вакцинации ПКВ13 в зависимости от эндотипа заболевания и сопутствующих ему параметров

Параметры	Временные точки	
	6 недель	6 месяцев
<b>Эндотип БА</b>		
Высокое T2-воспаление	2,12 (2,00) [0,00; 1,61; 5,49]	2,86 (2,61) [0,00; 2,55; 7,60]
Низкое T2-воспаление	0,61 [0,00; 2,88]	1,05 [0,03; 3,54]
<i>p</i>	0,430	0,196
<b>Атопия в анамнезе</b>		
Отсутствует	1,08 [0,20; 4,05]	1,42 (1,75) [0,00; 0,53; 5,05]
Присутствует	0,71 [0,00; 1,67]	0,53 [0,09; 2,87]
<i>p</i>	0,391	0,302
<b>Уровень общего IgE-АТ при первом визите (исходно)</b>		
Общий IgE-АТ в норме	0,88 [0,00; 2,88]	0,56 [0,03; 3,32]
Общий IgE-АТ Повышенный	2,27 (2,02) [0,00; 1,67; 5,49]	3,58 (2,35) [0,00; 3,49; 7,50]
<i>p</i>	0,282	<b>0,015</b>

подтверждены данные других авторов о том, что иммунизация пациентов с БА ПКВ13 значительно снижает риски возникновения обострения БА и госпитализации по её поводу [20-25].

Наблюдающееся улучшение клинической картины БА, сопровождающее иммунизацию против пневмококковой инфекции с использованием конъюгированной вакцины, может быть обусловлено различными факторами, среди которых стоит отметить влияние вакцины на функциональную активность эффекторов системы врождённого и адаптивного иммунитета и изменения в микробиоценозе дыхательных путей. ПКВ13 активизирует не только гуморальное звено иммунитета с формированием специфических антител, но и молекулярно-клеточные механизмы, сопровождающиеся увеличением числа  $CD_3^+CD_4^+$ ,  $CD_3^+CD_8^+$ ,  $CD_3^+CD_{16}^+CD_{56}^+$ ,  $CD_{19}^+$ ,  $CD_3$ -HLA DR<sup>+</sup>,  $CD_3$ -HLA DR<sup>+</sup> лимфоцитов [26, 27]. Конъюгированная вакцина способствует образованию Т-клеток иммунологической памяти, экспрессирующих  $CD_{45RO}$  антиген и сохраняющихся в организме в течение длительного времени [27]. Наличие этих клеток у пациентов с БА является необходимым условием для формирования иммунного ответа на антигены различной специфичности, в том числе, и пневмококковые [28].

Положительный клинический эффект от вакцинации может быть обусловлен изменениями в микробиоценозе мокроты пациентов с БА [29, 30]. Вакцинация против пневмококка препятствует колонизации слизистой оболочки дыхательного тракта и способствует элиминации уже присутствующих микроорганизмов, что снижает вероятность обострения заболевания на фоне возникновения инфекций. Многие исследования демонстрируют элиминацию *S. pneumoniae* из мокроты в 88% случаев, что связывают с формированием мукозального иммунитета [20]. Проведенные микробиологические исследования показали, что через 1 и 4 года у пациентов с БА, привитых конъюгированной полисахаридной вакциной, частота выделения *S. pneumoniae* значительно снижается по сравнению с довакцинальными показателями [23].

Одним из ключевых результатов, полученных при исследовании содержания в сыворотке крови пациентов с БА цитокинов (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18), являются данные о повышении содержания ИФН- $\gamma$  после вакцинации. Это дополняет перечисленные выше факторы, обуславливающие положительное клиническое воздействие вакцинации у пациентов с БА. Повышение содержания ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови отмечено прежде всего у пациентов, характеризующихся снижением числа обострений заболевания по сравнению с довакцинальным периодом.

ИФН- $\gamma$  играет существенную роль в нормализации дисбаланса между субпопуляциями Th<sub>1</sub>- и Th<sub>2</sub>-лимфоцитов у пациентов с БА. Действительно, низкие уровни этого цитокина опосредуют аллергическую реакцию дыхательных путей посредством рекрутирования воспалительных клеток и усиления презентации антигена. В то же время высокие уровни ИФН- $\gamma$  ведёт к повышенной защите от внутриклеточных патогенов, в первую очередь вирусов.

Результаты показали, что содержание ИЛ-10 в сыворотке крови пациентов с БА что после вакцинации ПКВ13 в зависимости от эндотипа заболевания и сопут-

ствующим ему параметров достоверно не изменялись. Стоит отметить, что ИЛ-10 подавляет гиперреактивность и эозинофилию дыхательных путей, главным образом, за счёт ингибирования индуцированного антигеном рекрутирования воспалительных клеток. Имеются данные о том, что повышение концентрации ИЛ-10 подавляет функции T<sub>reg</sub>, которые, в свою очередь, способны ингибировать провоспалительные сигнальные каскады, подавляющие Th<sub>2</sub>-клетки, макрофаги, дендритные клетки, НКТ-клетки, В-лимфоциты [32, 33, 34]. В то же время, T<sub>reg</sub> выполняют одну из главных ролей в обеспечении защиты организма от различных инфекционных агентов, в том числе, и пневмококка. Представленные результаты свидетельствуют о том, что при исследовании широкого спектра медиаторов (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-4, ИЛ-6, TNF- $\alpha$ , MCP-1, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-18) у пациентов с БА именно ИФН- $\gamma$  и ИЛ-10 имеют важное значение в регуляции адаптивного иммунного ответа. Это позволяет рассматривать ИФН- $\gamma$  и ИЛ-10 у больных с БА как дополнительные к клиническому обследованию лабораторные показатели клинического эффекта вакцинации против пневмококковой инфекции.

**Заключение.** Иммунизация пациентов с БА вакциной ПКВ13 значительно снижала риски возникновения обострения БА и госпитализации по ее поводу, повышая уровень контроля заболевания. Для пациентов с легкой степенью тяжести БА, а также для тех, у кого наблюдалось снижение числа обострений по сравнению с довакцинальным периодом, характерно повышение уровня ИФН- $\gamma$  в сыворотке крови спустя 6 недель после иммунизации. Статистически значимое увеличение содержания ИЛ-10 наблюдали у пациентов с БА, имевших повышенный уровень общего IgE. Эти лабораторные показатели показывают значимую роль ИФН- $\gamma$  в нормализации иммунного ответа у пациентов с БА и могут свидетельствовать о положительном клиническом воздействии вакцинации ПКВ13 на организм пациентов с БА.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. GINA. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2023) Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/> (accessed 26 May 2024).
2. Lambrecht B.N., Hammad H. Asthma: The importance of dysregulated barrier immunity. *Eur. J. Immunol.* 2013; 43: 3125-37. DOI: 10.1002/eji.201343730.
3. Hollams E.M., Hales B.J., Bachert C., Huvenne W., Parsons F., de Klerk N.H. et al. Th2-associated immunity to bacteria in teenagers and susceptibility to asthma. *Eur Respir J.* 2010; 36 (3): 509-16. DOI: 10.1183/09031936.00184109.
4. Федосеев Г.Б., Трофимов В.И., Тимчик В.Г., Негруца К.В., Голубева В.И., Горюнова Е.В. и др. Инфекционная и неинфекционная сенсibilизация больных бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. *Российский Аллергологический Журнал.* 2015; (6): 39-53.
5. Kama Y., Kato M., Yamada Y., Koike T., Suzuki K., Enseki M., et al. The suppressive role of Streptococcus pneumoniae colonization in acute exacerbations of childhood bronchial asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020; 181 (3): 191-9. DOI: 10.1159/000504541.
6. Klemets P., Lyytikäinen O., Ruutu P., Ollgren J., Nuorti J. P. Invasive pneumococcal infections among persons with and without underlying medical conditions: implications for prevention strategies. *BMC Infect Dis.* 2008; 96 (8). DOI: 10.1186/1471-2334-8-96.
7. Гаращенко Т. И., Костинов М. П., Ильенко Л. И., Кытько О. В., Гаращенко М. В., Фошина Е.П. и др. Профилактическое и терапевтическое использование гемофильной и пневмококковой вакцин у часто и длительно болеющих детей с рецидивирующими средни-

- ми отитами. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5 (5): 24-9.
8. Ильенко Л.Н., Костинов М.П., Гарашенко М.А., Кытько О.П., Овечкина Н.Н., Кац Т.Н. Иммунизация вакцинами для профилактики пневмококковой, гемофильной инфекции и гриппа у часто и длительно болеющих детей с хронической и часто рецидивирующей неспецифической инфекционной патологией бронхолегочной системы. *Вопросы современной педиатрии*. 2006; 5(4): 27-30.
  9. Брико Н.И., ред. Эпидемиология, клиника и профилактика пневмококковой инфекции: Учебное пособие. М.: Ремедиум Приволжье; 2017.
  10. Preston J. A., Essilfie A.T., Horvat J. C., Wade M.A., Beagley K.W., Gibson P.G., et al. Inhibition of allergic airways disease by immunomodulatory therapy with whole killed *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine*. 2007; 25 (48): 8154-62. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.09.034.
  11. Thorburn A. N., Foster P. S., Gibson P. G., Hansbro P. M. Components of *Streptococcus pneumoniae* suppress allergic airways disease and NKT cells by inducing regulatory T cells. *J. Immunol.* 2012; 188 (9): 4611-20. DOI: 10.4049/jimmunol.1101299.
  12. Костинов М.П., ред. Расширение комплекса лечебно-профилактических мероприятий при бронхиальной астме у детей с применением вакцин "Пневмо-23" и Акт-ХИБ": Пособие для врачей. М.: Медицина для всех; 2004.
  13. Чучалин А.Г., Биличенко Т.А., Зверев В.В., Семенов Б.Ф., Костинов М.П., Таточенко В.К и др., ред. Иммунизация полисахаридной поливалентной вакциной для профилактики пневмококковой инфекции: Учебное пособие. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека; 2008.
  14. Маркелова Е. В., Гушина Я. С., Костинов М. П., Журавлева Н. В. Клинико-иммунологический эффект вакцинации "ПНЕВМО 23" детей с атопической бронхиальной астмой. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. 2005; (2): 83-5.
  15. Протасов А. Д., Костинов М. П., Жестков А. В., Штейнер М. Л., Магаршак О. О., Костинова Т.А. и др. Выбор оптимальной тактики вакцинации против пневмококковой инфекции с иммунологических и клинических позиций у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Терапевтический архив*. 2016; 88(5): 62-9.
  16. Костинов М. П., ред. Вакцинация взрослых - от стратегии к тактике: Руководство для врачей. М.: Группа МДВ; 2020.
  17. Драпкина О.М., ред. Краткие алгоритмы ведения пациентов на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи: Пособие для врачей-терапевтов. М.: ООО "Видокс"; 2019.
  18. Чучалин А.Г., Александровский Ю.А., Аметов А.С., Аполихин О.И., Белоусов Ю.Б., Богатырев В.В. и др. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Том Выпуск XVI. М.: Эхо; 2015.
  19. Авдеев С.Н., Алыева М.Х., Баранов А.А., Бикмиева А.В., Брико Н.И., Булгакова В.А. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей и взрослых. Методические рекомендации. *Профилактическая медицина*. 2023.
  20. Андреева Н. П., Протасов А. Д., Костинова Т. А., Леженина С. В. Влияние вакцинации против пневмококковой инфекции и гриппа на клиническое течение бронхиальной астмы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2019; 18 (4): 93-100. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-4-93-100.
  21. Lee T. A., Weaver F. M., Weiss K. B. Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia rates in patients with COPD and asthma. *J. Gen. Intern. Med.* 2007; 22 (1): 62-7. DOI: 10.1007/s11606-007-0118-3.
  22. Peseck R., Lockey R. Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy*. 2011; 66 (1): 25-31. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02462.x.
  23. Protasov A.D., Kostinov M.P., Zhestkov A.V., Gorbachev D.O., Kostinov A.M., Elner M.E., et al. Changes in Sputum Microbiocenosis and Clinical Pattern Under Different Vaccination Protocols for Pneumococcal Infection in Patients with Bronchial Asthma. *Global Journal of Respiratory Care*. 2022; (8): 18-27. DOI: 10.12974/2312-5470.2022.08.05.
  24. Драпкина О.М., Брико Н.И., Костинов М.П., Фельдблом И.В., Алыева М.Х., Андреева Н.П. и др., ред. Иммунизация взрослых: Методические рекомендации. М.: Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины Минздрава России; 2020.
  25. Костинов М.П., Протасов А.Д., Жестков А.В., Полищук В.Б. Перспективные данные применения пневмококковой 13-валентной конъюгированной вакцины у взрослых пациентов с хронической бронхолегочной патологией. *Пульмонология*. 2014; (4): 57-63.
  26. Калюжная Т. А., Федосеенко М. В., Намазова-Баранова Л. С., Шахтактинская Ф. Ч., Сельвян А. М., Толстова С. В., и др. Анализ научных данных, подтверждающих эффективность вакцинации пневмококковой конъюгированной вакциной в когорте детей с бронхиальной астмой. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17 (5): 467-71. DOI: 10.15690/pf.v17i5.2187.
  27. Протасов А.Д., Жестков А.В., Костинов М.П. и др. Способ формирования иммунологической памяти к антигенам *Streptococcus pneumoniae* у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. Патент РФ № 2544168; 2015.
  28. Костинов М.П., Протасов А.Д., Жестков А.В., Ястребова Н.Е., Костинов А.М., Власенко А.Е. и др. Исследование безопасности введения 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины и поствакцинальный иммунный ответ к серотипам *Streptococcus pneumoniae* у взрослых больных с бронхиальной астмой и хронической обструктивной болезнью легких. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2021; 76 (3): 324-34. DOI: 10.15690/vramn1342.
  29. Костинов М.П., Протасов А.Д., Жестков А.В., Штейнер М.Л., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Влияние разных схем вакцинации против пневмококковой инфекции на клиническое течение хронической обструктивной болезни легких: фокус на изменении микробиоценоза мокроты. *Туберкулез и болезни легких*. 2021; 99 (7): 7-17. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-7-7-17.
  30. Никифоров В.В., Орлова Н.В., Суранова Т.Г. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции в условиях продолжающегося распространения COVID-19. *Эпидемиология и инфекционные болезни*. 2020; 25 (2): 48-55. DOI: 10.17816/EID41765.
  31. Finkelman F. D., Hogan S. P., Hershey G. K. K., Rothenberg M. E., Wills-Karp M. Importance of cytokines in murine allergic airway disease and human asthma. *J. Immunol.* 2010; 184 (4): 1663-74. DOI: 10.4049/jimmunol.0902185.
  32. Ogawa Y., Duru E. A., Ameredes B. T. Role of IL-10 in the resolution of airway inflammation. *Curr Mol Med*. 2010; 8 (5): 437-45. DOI: 10.2174/156652408785160907.
  33. Халтурина Е.О., Миронов А.Ю. Особенности профиля сывороточных цитокинов у иммунокомпрометированных пациентов с атипичными хроническими активными герпесвирусными инфекциями. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (2): 88-94. DOI 10.51620/0869-2084-2023-68-2-88-94.
  34. Нестерова И. В., Халтурина Е. О., Миронов А. Ю. Диагностическая эффективность и прогностическая значимость биомаркеров при атипичных хронических активными герпесвирусных инфекциях. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2023; 68 (5): 272-79. DOI 10.51620/0869-2084-2023-68-5-272-279.

REFERENCES

1. GINA. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention (2023) Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/> (accessed 26 May 2024).
2. Lambrecht B.N., Hammad H. Asthma: The importance of dysregulated barrier immunity. *Eur. J. Immunol.* 2013; 43: 3125-37. DOI: 10.1002/eji.201343730.
3. Hollams E.M., Hales B.J., Bachert C., Huvenne W., Parsons F., de Klerk N.H. et al. Th2-associated immunity to bacteria in teenagers and susceptibility to asthma. *Eur. Respir J.* 2010; 36 (3): 509-16. DOI: 10.1183/09031936.00184109.
4. Fedoseev G.B., Trofimov V.I., Timchik V.G., Negrutsova K.V., Golubeva V.I., Gorovneva, et al. Infectious and noninfectious sensitization of patients with bronchial asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Rossiyskiy allergologicheskii zhurnal*. 2015; (6): 39-53. (in Russian)
5. Kama Y., Kato M., Yamada Y., Koike T., Suzuki K., Enseki M., et al. The suppressive role of *Streptococcus pneumoniae* colonization in acute exacerbations of childhood bronchial asthma. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2020; 181 (3): 191-9. DOI: 10.1159/000504541.
6. Klemets P., Lyytikäinen O., Ruutu P., Ollgren J., Nuorti J. P. Invasive pneumococcal infections among persons with and without underlying medical conditions: implications for prevention strategies. *BMC Infect Dis.* 2008; 96 (8). DOI: 10.1186/1471-2334-8-96.
7. Garashchenko T.I., Kostinov M.P., Iliencko Li., Kyt'ko O.V., Garashchenko M.V., Foshina Ye.P. et al. Preventive and therapeutic application of hib and pneumococcal vaccines among children, who are

- prone to frequent and prolonged recurrent otitis media. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2006; 5(5): 24-9. (in Russian)
8. Il'enko L., Kostinov M., Garashchenko M., Kyt'ko O., Ovechkina N., Kats T. Vaccine immunization for prevention of pneumococcal, haemophilus influenzae and flu among sickly children, who often suffer from persistent heterospecific infectious pathology of the bronchopulmonary system. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2006; 5(4): 27-30. (in Russian)
  9. Briko N.I., ed. Epidemiology, clinic and prevention of pneumococcal infection [Epidemiologiya, klinika i profilaktika pnevmokokkovoy infektsii]: Study guide. Moscow: Remedium Privolzhye; 2017. (in Russian)
  10. Preston J. A., Essilfie A.-T., Horvat J. C., Wade M.A., Beagley K.W., Gibson P.G., et al. Inhibition of allergic airways disease by immunomodulatory therapy with whole killed *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine*. 2007; 25 (48): 8154-62. DOI: 10.1016/j.vaccine.2007.09.034.
  11. Thorburn A. N., Foster P. S., Gibson P. G., Hansbro P. M. Components of *Streptococcus pneumoniae* suppress allergic airways disease and NKT cells by inducing regulatory T cells. *J. Immunol*. 2012; 188 (9): 4611-20. DOI: 10.4049/jimmunol.1101299.
  12. Kostinov M.P. Expansion of the complex of therapeutic and prophylactic measures in bronchial asthma in children with the use of vaccines "Pneumo-23" and "Akt-HIB" [Rasshireniye kompleksa lecheno-profilakticheskikh meropriyatii pri bronkhial'noy astme u detey s primeneniym vaksin "Pneumo-23" i "Akt-KHIB"]: Posobie dlya vrachey. Moscow: Meditsina dlya vsekh; 2004. (in Russian)
  13. Chuchalin A.G., Bilichenko T.N., Zverev V.V., Semyonov B.F., Kostinov M.P., Tatochenko V.K., et al., eds. Immunisation with polysaccharide polyvalent vaccine for the prevention of pneumococcal infection [Immunizatsiya polisakharidnoy polivalentnoy vaksiny dlya profilaktiki pnevmokokkovoy infektsii]: Study guide. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzory v sfere zashchity prav potrebitel' I blagopoluchiya cheloveka; 2008. (in Russian)
  14. Markelova E.V., Gushchina Ya.S., Kostinov M.P., Zhuravleva N.V. Clinical and immunological effect produced by vaccination with "Pneumo 23" of children with atopic bronchial asthma. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii*. 2005; (2): 83-5. (in Russian)
  15. Protasov A.D., Kostinov M.P., Zhestkov A.V., Shteiner M.L., Magarshak O.O., Kostinova T.A. et al. Choice of optimal vaccination tactics against pneumococcal infection from immunological and clinical standpoints in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2016; 88(5): 62-9. (in Russian)
  16. Kostinov M.P., ed. Vaccination of adults - from strategy to tactics [Vaccination of adults - from strategy to tactics]: Posobie dlya vrachey. Moscow: Gruppya MDV; 2020. (in Russian)
  17. Drapkina O.M., ed. Brief algorithms for the management of patients at the stage of primary health care [Kratkiye algoritmy vedeniya patsiyentov na etape okazaniya pervichnoy mediko-sanitarnoy pomoshchi]: Posobie dlya terapevtov. Moscow: Vidoks; 2019. (in Russian)
  18. Chuchalin A.G., Alexandrovsky Y.A., Ametov A.S., Apolikhin O.I., Belousov Y.B., Bogatyrev V.V., eds. Federal guide to the use of medicines (formulary system). Vol. Issue XVI [Federal'noye rukovodstvo po ispol'zovaniyu lekarstvennykh sredstv (formulyarnaya sistema). Tom Vypusk XVI]. Moscow: Ekho; 2015. (in Russian)
  19. Avdeev S.N., Alyeva M.H., Baranov A.A., Bikmieva A.V., Briko N.I., Bulgakova V.A. et al. Federal Clinical Guidelines on Vaccination of pneumococcal infection in children and adults. *Profilakticheskaya meditsina*. 2023; 26(9-2): 3-23. (in Russian)
  20. Andreeva N.P., Protasov A.V., Kostinova T.A., Lezhenina S.V. Effect of vaccination against pneumococcal infection and influenza on the clinical course of bronchial asthma. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika*. 2019; 18 (4): 93-100. DOI: 10.31631/2073-3046-2019-18-4-93-100. (in Russian)
  21. Lee T. A., Weaver F. M., Weiss K. B. Impact of pneumococcal vaccination on pneumonia rates in patients with COPD and asthma. *J. Gen. Intern. Med*. 2007; 22 (1): 62-7. DOI: 10.1007/s11606-007-0118-3.
  22. Pesek R., Lockey R. Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy*. 2011; 66 (1): 25-31. DOI: 10.1111/j.1398-9995.2010.02462.x.
  23. Protasov A.D., Kostinov M.P., Zhestkov A.V., Gorbachev D.O., Kostinov A.M., Elner M.E., et al. Changes in sputum microbiocenosis and clinical pattern under different vaccination protocols for pneumococcal infection in patients with bronchial asthma. *Global Journal of Respiratory Care*. 2022; (8): 18-27. DOI: 10.12974/2312-5470.2022.08.05.
  24. Drapkina O.M., Briko N.I., Kostinov M.P., Feldblum I.V., Alyeva M.H., Andreeva N.P., et al., eds. Immunisation of adults [Immunizatsiya vzroslykh]: Methodical recommendations. Moscow: Natsional'nyi meditsinskiy issledovatel'skiy tsentr terapii i profilakticheskoy meditsiny Minzdrava Rossii; 2020. (in Russian)
  25. Kostinov M.P., Protasov A.D., Zhestkov A.V., Polishhuk V.B. Perspectives of vaccination with 13valent pneumococcal vaccine in adults with chronic respiratory diseases. *Pul'monologiya*. 2014; (4): 57-63. (in Russian)
  26. Kalyuzhnaya T.A., Fedoseenko M.V., Namazova-Baranova L.S., Shakhtakhinskaya F.Ch., Selvyan A.M., Tolstova S.V., et al. The analysis of scientific data on the efficacy of pneumococcal conjugated vaccine in the cohort of children with bronchial asthma. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2020; 17 (5): 467-71. DOI: 10.15690/pf.v17i5.2187. (in Russian)
  27. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Kostinov M.P. Method for forming immunological memory to *Streptococcus pneumoniae* antigens in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Patent RF № 2544168; 2015. (in Russian)
  28. Kostinov M.P., Protasov A.D., Zhestkov A.V., Yastrebova N.E., Kostinov A.M., Vlasenko A.E. et al. A randomized safety study of 13-Valent Pneumococcal Conjugated Vaccine and Post-Vaccination Immune Response to *Streptococcus pneumoniae* Serotypes in Adult Patients with Bronchial Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Vestnik Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2021; 76 (3): 324-34. DOI: 10.15690/vramn1342. (in Russian)
  29. Kostinov M.P., Protasov A.D., Zhestkov A.V., Shteyner M.L., Tezikov Yu.V., Lipatov I.S. The Effect of Different Regimens of Vaccination against Pneumococcal Infection on the Clinical Course of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Focus on Changes in Sputum Microorganism Population. *Tuberkulyoz i bolezni legkikh*. 2021; 99 (7): 7-17. DOI: 10.21292/2075-1230-2021-99-7-7-17. (in Russian)
  30. Nikiforov V. V., Orlova N. V., Suranova T. G. Vaccinal prevention of pneumococcal infection in the context of the ongoing spread of COVID-19. *Epidemiologiya i infeksionnye bolezni*. 2020; 25 (2): 48-55. DOI:10.17816/EID41765. (in Russian)
  31. Finkelman F. D., Hogan S. P., Hershey G. K. K., Rothenberg M. E., Wills-Karp M. Importance of cytokines in murine allergic airway disease and human asthma. *J. Immunol*. 2010; 184 (4): 1663-74. DOI: 10.4049/jimmunol.0902185.
  32. Ogawa Y., Duru E. A., Ameredes B. T. Role of IL-10 in the resolution of airway inflammation. *Curr. Mol. Med*. 2010; 8 (5): 437-45. DOI: 10.2174/156652408785160907.
  33. Khalturina E.O., Mironov A.Yu. Features of the serum cytokine profile in immunocompromised patients with atypical chronic active herpesvirus infections. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2023; 68 (2): 88-94. DOI 10.51620/0869-2084-2023-68-2-88-94. (in Russian)
  34. Nesterova I.V., Khalturina E.O., Mironov A.Yu. Diagnostic effectiveness and prognostic significance of biomarkers in atypical chronic active herpesvirus infections. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2023; 68 (5): 272-9. DOI 10.51620/0869-2084-2023-68-5-272-279. (in Russian)