

Пневмококковые вакцины и COVID-19 – антагонизм

А.М. Костинов¹, ORCID: 0000-0001-9665-1382, e-mail: mono469@gmail.com

М.П. Костинов^{2,3}, ORCID: 0000-0002-1382-9403, e-mail: monolit.96@mail.ru

К.В. Машиллов^{2✉}, ORCID: 0000-0003-1076-1930, e-mail: k.v.mashilov@yandex.ru

¹ Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1

² Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а

³ Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

В обзоре рассматриваются клинические и эпидемиологические связи между COVID-19 и пневмониями. При этом обсуждаются как общие закономерности, связывающие вирусные респираторные инфекции и бактериальные инфекции нижних дыхательных путей, так и последние данные, касающиеся непосредственно COVID-19. Отдельно анализируются клинические аспекты вторичных инфекций, особенности их этиологии, течения и исходов. В публикации дается краткий очерк, посвященный истории развития разработки вакцин против пневмококковой инфекции. Описываются ныне существующие вакцины против пневмококковой инфекции, дается их краткая характеристика и индивидуальные особенности, разбираются их клинико-иммунологические преимущества и недостатки. Приводятся данные об эффективности проведения вакцинопрофилактики с использованием пневмококковой вакцины. Отдельно рассматриваются специфические и неспецифические эффекты вакцинопрофилактики как на популяционном уровне в целом, так и на уровне отдельного организма в частности при применении вакцин против пневмококков. Приводятся данные о предполагаемых биохимических и молекулярных механизмах этих эффектов. Опираясь на приведенные данные, обосновывается необходимость использования пневмококковых вакцин в профилактике распространения SARS-Cov2-вируса, профилактике осложнений COVID-19 и реабилитации пациентов, перенесших эту инфекцию. При рассмотрении роли вакцин против пневмококковой инфекции в реабилитации пациентов, перенесших COVID-19, анализируются их потенциальные возможности как в ускорении восстановления нормального функционирования иммунной системы, так и в профилактике суперинфекций. Намечаются пути дальнейших исследований в этом направлении, к которым можно отнести разработку протоколов для отдельных групп пациентов с сопутствующими заболеваниями и иммунокомпрометированных контингентов. В этом направлении подчеркивается роль тщательного и разностороннего исследования иммунологических и клинических показателей этой категории лиц.

Ключевые слова: COVID-19, осложнения, вакцинопрофилактика, пневмония, неспецифические эффекты

Для цитирования: Костинов А.М., Костинов М.П., Машиллов К.В. Пневмококковые вакцины и COVID-19 – антагонизм. *Медицинский совет.* 2020;(17):66–73. doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-66-73.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Antagonism between pneumococcal vaccines and COVID-19

Anton M. Kostinov¹, ORCID: 0000-0001-9665-1382, e-mail: mono469@gmail.com

Mikhail P. Kostinov^{2,3}, ORCID: 0000-0002-1382-9403, e-mail: monolit.96@mail.ru

Cyryll V. Mashilov^{2✉}, ORCID: 0000-0003-1076-1930, e-mail: k.v.mashilov@yandex.ru

¹ Lomonosov State University Moscow; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia

² Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

The review examines the clinical and epidemiological links between COVID-19 and pneumonia. At the same time, both general patterns linking viral respiratory infections and bacterial infections of the lower respiratory tract are discussed, as well as recent data relating directly to COVID-19. The clinical aspects of secondary infections, the peculiarities of their etiology, course and outcomes are analyzed separately. The publication provides a short essay on the history of the development of vaccines against pneumococcal infection. The current vaccines against pneumococcal infection are described, their brief characteristics and individual characteristics are given, their clinical and immunological advantages and disadvantages are analyzed. The data on the effectiveness of vaccine prophylaxis using pneumococcal vaccine are presented. The specific and nonspecific effects of vaccine prophylaxis both at the population level and at the level of an individual organism as a whole and in particular when using vaccines against pneumococci are considered separately. Data on the putative biochemical and molecular mechanisms of these effects are presented. Based on the data presented, the need for the use of pneumococcal vaccines in the prevention of the spread of the SARS-Cov2 virus, the prevention of complications of COVID-19 and the rehabilitation of patients who have undergone this infection is substantiated. When considering the role of pneumococcal vaccines in the rehabilitation of patients who have undergone COVID-19, their potential is analyzed both in accelerating the restoration of the normal functioning of the immune system and in the prevention of superinfections. The ways of further research in this direction are outlined, which include the development of protocols for certain groups of patients with concomitant diseases and immuno-compromised contingents. In this direction, the role of a thorough and comprehensive study of the immunological and clinical indicators of this category of persons is emphasized.

Keywords: COVID-19, complications, vaccine prophylaxis, pneumonia, nonspecific effects

For citation: Kostinov A.M., Kostinov M.P., Mashilov C.V. Antagonism between pneumococcal vaccines and COVID-19. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2020;(17):66–73. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2020-17-66-73.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия, вызванная новым коронавирусом 2019-nCoV-2 (SARS-CoV-2), продолжает оказывать значительное негативное социально-экономическое воздействие и создает нагрузку на мировое здравоохранение, угрожая безопасности населения. В ходе многих наблюдений было установлено, что тяжесть протекания заболевания, вызванного новым коронавирусом (COVID-19), находится в прямой зависимости от вирусной нагрузки на организм, а также от текущего состояния иммунной системы и особенностей ее реагирования на патоген [1–3]. Поэтому коморбидные заболевания, которые связаны с нарушением деятельности иммунной системы пациента, служат отягощающим фактором течения COVID-19 и требуют индивидуализированных методов лечения [1]. Учитывая, что, по различным данным, почти у 50% погибших от коронавируса пациентов вирусную инфекцию сопровождала бактериальная инфекция нижних дыхательных путей, чаще всего вызванная *Streptococcus pneumoniae*, вопрос профилактики пневмонии приобретает особую актуальность [4].

ПНЕВМОНИИ И ИХ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА

Пневмония представляет собой чрезвычайно распространенное и опасное для жизни заболевание. Эпидемиологически выделяют три типа пневмоний: внебольничную пневмонию, нозокомиальную (госпитальную) пневмонию и т. н. HAP (Healthcare Associated Pneumonia), которая развивается преимущественно у лиц, находящихся на лечении в социальных учреждениях или в домашних условиях, но посещающих центры гемодиализа. Такое разделение диктуется некоторыми особенностями возбудителей данных типов пневмоний, а также их клинической картины и методов их профилактики и лечения. *S. pneumoniae* является наиболее частой причиной внебольничной бактериальной пневмонии. Показатели заболеваемости колеблются в различных странах и регионах от 49 до 10%, составляя в среднем по Европе 19% [5, 6].

Заболеваемость пневмонией в различных странах также неодинакова и, вероятно, зависит от целого ряда биологических, географических и социально-экономических факторов. Так, в США она составляет 12 случаев на 1000 населения в год, а в Финляндии – 20 случаев [7]. При этом 20% этих больных требуют госпитализации, а средняя смертность среди них составляет 12–14% [7, 8]. В целом различные пневмонии поражают более 1% населения США ежегодно [8, pp. 35–66]. Заболеваемость пневмониями различается не только между регионами, но и в разных возрастных контингентах.

По зарубежным источникам, заболеваемость внебольничной пневмонией, вызванной пневмококком, возрастает с 18,2 на 1000 населения среди людей в возрасте 65–69 лет до 52,3 на 1000 населения среди людей старше 85 лет. Смертность в данном случае также возрастает – с 2,2% для людей младше 65 лет до 10,3% для людей старше этого возраста.

Другой категорией, наиболее подверженной риску заболеть пневмонией, являются дети.

Ежегодная заболеваемость пневмонией у детей младше 5 лет составляет от 34 до 40 случаев на 1000 человек населения в Европе и Северной Америке, что выше, чем в любой другой период жизни, за исключением, возможно, взрослых старше 75 или 80 лет.

Пневмококковая инфекция является одной из самых распространенных среди лиц старшего возраста с сопутствующими заболеваниями [9]. Особенно тяжело она может протекать на фоне или уже после перенесенных вирусных заболеваний, среди которых отдельно выделяют грипп. Пациенты со смешанной вирусно-бактериальной пневмонией, вызванной вирусом гриппа, в среднем несколько моложе больных с бактериальной пневмонией, они много раз страдают хроническими заболеваниями, у них чаще развивается респираторный дистресс, и они чаще, чем больные с чисто бактериальной или вирусной пневмонией, нуждаются в мерах интенсивной терапии [10].

По предварительным данным, основанным на показателях смертности от COVID-19 и уровня охвата населения вакцинацией против пневмококковой инфекции, можно с большой вероятностью предположить, что *S. pneumoniae* взаимодействуют с вирусом SARS-CoV-2 так же, как и с вирусом гриппа, что клинически реализуется осложненным течением инфекционного процесса [9].

Механизмы этого синергического взаимодействия недостаточно изучены, однако в настоящее время предполагают, что в первую очередь вирус гриппа активирует передачу сигналов через γ -интерферон-рецепторы и блокирует альвеолярно-моноцитзависимый клиренс бактерий, а не системное подавление иммунных ответов или функции нейтрофилов и тем самым вызывает крайнюю восприимчивость к пневмококковой инфекции [11].

В настоящее время имеются данные, полученные на моделях *in vivo*, о том, что пневмококковая конъюгированная вакцинация (ПКВ) может предотвратить пневмонию, связанную с гриппом, включая пневмонию, вызванную *S. pneumoniae*, за счет влияния на механизмы, потенциально модулирующие врожденный иммунитет и индукцию специфических антител [12].

Кроме того, хорошо известно специфическое и неспецифическое иммунокорректирующее действие пневмококковой и противогриппозной вакцины, оказывающее выраженный клинический эффект на течение хронических бронхитов и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) [13, 14].

На основании этих доводов вакцинация против пневмококковой инфекции и гриппа была включена в «Руководство по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ»¹. Предполагают, что иммунокорректирующее воздействие вакцин [13, 14]

¹ Руководство по плановой иммунизации во время пандемии COVID-19 в Европейском регионе ВОЗ, Руководство по состоянию на 20 марта 2020 г. 2020. Available at: <https://www.euro.who.int/ru/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/technical-guidance/2020/guidance-on-routine-immunization-services-during-covid-19-pandemic-in-the-who-european-region,-20-march-2020-produced-by-the-who-european-region>.

против пневмококковой инфекции на различные звенья иммунной системы также будет иметь протективное значение и способствовать снижению риска инфицирования не только пневмококками, но и SARS-CoV-2.

ВИДЫ И ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ВАКЦИН ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

История разработки вариантов вакцин против пневмококковой инфекции насчитывает свыше 100 лет: так, первая цельноклеточная вакцина против пневмококка была испытана в 1911 г., в 1944 г. появилась четырехвалентная полисахаридная, а в 1946 г. была испытана шестивалентная полисахаридная вакцина, которая не получила широкого распространения. Несмотря на интенсивные поиски и разработки новых антибиотиков, пневмококковые инфекции все еще оставались существенной угрозой жизни населению, поэтому новые вакцинные препараты получили свое дальнейшее развитие уже в начале 1970-х гг., когда были испытаны шестивалентная, 13-валентная и 14-валентная полисахаридные вакцины (ППВ), показавшие свою эффективность против бактериальной пневмонии. Данные вакцины содержали по 50 мкг каждого очищенного капсульного полисахарида. 14-валентная ППВ была лицензирована для использования в США в 1977 г., в 1983 г. она была заменена 23-валентным вариантом, содержащим уменьшенные дозы (25 мкг) каждого очищенного капсульного полисахарида. В России вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции стала возможной лишь в 1999 г. с применением полисахаридной 23-валентной вакцины [15]. На сегодняшний день пневмококковая вакцина доказала свою эффективность и безопасность и рекомендована ВОЗ и ЮНИСЕФ для включения во все национальные программы иммунизации. Однако стоит учитывать, что максимальный эффект от иммунизации достигается только при плановой вакцинации всех людей, а не только пациентов, находящихся в группе риска.

На текущий момент в мире доступно три вакцины против пневмококковой инфекции: пневмококковая конъюгированная 10-валентная вакцина (ПКВ10), пнев-

мококковая конъюгированная 13-валентная вакцина (ПКВ13) и пневмококковая полисахаридная 23-валентная вакцина (ППВ23). ПКВ10 содержит полисахариды 10 серотипов пневмококка (1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F и 23F), которые конъюгированы с D-протеином нетипируемой *Haemophilus influenzae*, а также со столбнячными и дифтерийными анатоксинами, действующими в качестве белков-носителей, и адсорбированы на фосфате алюминия. ПКВ13 дополнительно к предыдущим содержит полисахариды к трем серотипам [3, 6А и 19А], однако использована конъюгация с белком-носителем CRM197. Данный белковый конъюгат является генетически модифицированной нетоксично формой дифтерийного токсина. ППВ23 имеет в своем составе очищенные капсульные полисахариды 23 серотипов пневмококка – 12 из них общие с ПКВ13, а 11 дополнительные. Это полисахариды серотипов 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10F, 11F, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F с добавлением фенольного буферного раствора в качестве консерванта [16]. Постоянное увеличение количества серотипов, включенных в вакцины, обусловлено тем, что иммунитет, формирующийся в результате перенесенного инфекционного процесса, является типоспецифическим и не распространяется на другие серотипы пневмококка. Таким образом, чем шире набор представленных в вакцине антигенов, тем шире спектр создаваемой иммунной защиты. Общая информация о вакцинах представлена в *табл.*

В ходе иммунизации полисахаридными вакцинами (ППВ) происходит выработка Т-независимого иммунного ответа. Содержащиеся в вакцине полисахариды активируют В-лимфоциты, которые запускают клональную экспансию В-лимфоцитов и выработку ими антител, а именно IgM. Данную иммунную защиту нельзя назвать долговременной из-за неспособности к развитию стойкой иммунной памяти, кроме этого, данная вакцина не подходит для детей младше 2 лет из-за того, что В-зависимые антигены трудно распознаются незрелой иммунной системой. Конъюгированные вакцины (ПКВ), напротив, вызывают Т-зависимый иммунный ответ за счет конъюгации полисахаридов с белками-носителями. Антиген-презентирующая клетка при распознавании пневмокок-

- **Таблица.** Общая характеристика вакцин против пневмококковой инфекции
- **Table.** General characteristics of pneumococcal vaccines

Параметр	Название вакцины		
	ПКВ10	ПКВ13	ППВ23
Серотипы	1, 4, 5, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19F, 23F	1, 3, 4, 5, 6А, 6В, 7F, 9V, 14, 18С, 19А, 19F, 23F	1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10F, 11F, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F, 33F
Белки-носители	D-протеин нетипируемой <i>Haemophilus influenzae</i> , столбнячный и дифтерийный анатоксин	CRM197 – генно-модифицированная нетоксичная форма дифтерийного анатоксина	–
Вспомогательные вещества	Натрия хлорид, вода для инъекций	Алюминия фосфат, натрия хлорид, янтарная кислота, полисорбат 80, вода для инъекций	Фенольный буферный раствор, натрия хлорид, натрия гидрофосфата гидрат, натрия дигидрофосфата дигидрат, вода для инъекций
Возраст возможного проведения вакцинации	С 6 нед. жизни и до 5 лет включительно	С 2 мес. жизни и далее без ограничения по возрасту	С 2 лет жизни

кового полисахарида захватывает белок и с помощью главного комплекса гистосовместимости презентует его Т-клеткам. Т-клетки, в свою очередь, проводят последовательное переключение классов антител: с IgM и IgG₂ на IgG₁. Это стимулирует выработку В-клеток памяти, а также обеспечивает возможность проведения вакцинации детей младше 2 лет [17].

Так как пневмококковая инфекция представляет в первую очередь особую опасность для лиц с бронхолегочными, гематологическими, онкологическими заболеваниями, патологией почек, печени, сердечно-сосудистой системы, центральной нервной системы, аутоиммунными заболеваниями, ВИЧ-инфекцией и другими сопутствующими заболеваниями, приводящими к подавлению иммунитета, особый интерес вызывают данные по оценке прямого воздействия вакцинации на течение этих заболеваний. В ходе различных работ было показано, что вакцинация против пневмококковой инфекции пациентов с вышеперечисленными заболеваниями уменьшает среди них число госпитализаций, ассоциированных с респираторными вирусными инфекциями [18]. В качестве примера можно рассмотреть пациентов с бронхолегочной патологией, т. к. на них приходится 20,5–25,7% всех госпитализированных с диагнозом «внебольничная пневмония», а 30-дневная летальность составляет примерно 9,6% случаев [19]. Для таких пациентов при длительном течении заболевания из-за массивной микробной обсемененности бронхиального дерева характерно снижение факторов неспецифической защиты. Результаты исследований показали, что после проведения вакцинации ПКВ13 способность к элиминации пневмококка из мокроты составляла 65,6%, а через год снижалась до 6,3% [20, р. 494; 21]. Кроме этого, вакцинация сопровождалась рядом иммунологических эффектов, которые позитивно влияли на клинический статус пациента с ХОБЛ. Если для значительной части больных ХОБЛ отмечалась длительная персистенция вирусов, ответственных за респираторные инфекции (грипп, парагрипп, респираторно-синцитиальный вирус, герпес-вирусы, вирус Коксаки и т. д.), которая и может приводить к иммуносупрессии и развитию обострений ХОБЛ бактериальной этиологии, то вакцинация пациентов с ХОБЛ препаратом ПКВ13 приводит к активации факторов неспецифической антибактериальной и противовирусной защиты и увеличению числа лимфоцитов с фенотипом CD3⁺/CD4⁺, CD3⁺/CD8⁺, CD3⁺/CD16/CD56⁺, CD45⁺/CD19⁺, CD3⁺/HLA-DR⁺ и CD3⁺/HLA-DR⁺. Однако данный эффект не наблюдается при использовании вакцины ППВ23 [16]. Другим важным фактором является то, что при краткосрочном и долгосрочном наблюдении за вакцинированными пациентами с ХОБЛ выявлена статистически значимо более высокая экспрессия CD45RO-антигена в тех группах больных, где применялась вакцина ПКВ13.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И РАСПРОСТРАНЕНИЯ COVID-19

Характерно, что пациенты с легкой формой COVID-19 демонстрировали выраженный иммунный ответ, при котором к 7-му дню протекания болезни отмечалось

повышение уровней IgG и IgM, сохранявшееся до 20-го дня. Кроме этого, у данных пациентов отмечался высокий уровень активированных CD8⁺, CD4⁺-Т-клеток, фолликулярных хелперных Т-клеток. Все это сопровождалось положительным исходом болезни и более быстрым выздоровлением. В то же время у пациентов с тяжелой формой COVID-19 переход от гиперергического врожденного иммунного ответа к адаптивному иммунному ответу не наблюдался [22].

Пациенты с сопутствующими заболеваниями, имеющие отклонения в функционировании иммунной системы, имеют больший риск развития осложненных форм инфекции. Отмечается, что 25,1% пациентов с COVID-19 имели хотя бы одну сопутствующую патологию, среди которых наиболее распространенными были артериальная гипертензия (16,9%) и сахарный диабет (8,2%) [1]. Дополнительно 8,2% пациентов имели два и более сопутствующих заболевания. Таким образом, лица с сопутствующими заболеваниями имеют больший риск развития тяжелых форм COVID-19, чем больные без них (32,8% против 10,3%), а у лиц с двумя и более коморбидными состояниями риск возникновения тяжелых форм возрастает до 40,0%. Наибольший риск был выявлен для больных ХОБЛ – 62,5% пациентов с данной патологией имели тяжелую форму COVID-19, что в 5,9 раза превышает показатели у лиц, не имеющих данного заболевания. По сравнению с пациентами без сопутствующей патологии кумулятивный риск смерти был 1,79 (95% ДИ 1,16–2,77) среди пациентов по крайней мере с одной сопутствующей патологией и 2,59 (95% ДИ 1,61–4,17) среди пациентов с двумя и более сопутствующими заболеваниями [1, 16]. Из этого можно заключить, что лица с коморбидными состояниями, сопровождающимися нарушением функции иммунной системы, находятся в группе высокого риска инфицирования SARS-CoV-2, а сопутствующие заболевания могут служить отягчающим фактором течения COVID-19.

Многочисленные исследования подчеркивают, что значимым фактором риска тяжелого течения COVID-19 и летальности служит пожилой возраст. Данное явление связывают с тем, что с возрастом снижается эффективность функционирования отдельных звеньев иммунного ответа: снижается продукция антител, эффективность функционирования иммунокомпетентных клеток, нейтрофилов, макрофагов и дендритных клеток [23]. Также с возрастом отмечаются более высокие уровни провоспалительных цитокинов TNF-α и IL-6 и прогрессирующая Т-клеточная лимфопения в периферической крови [24, 25].

Как видно из приведенных выше исследований, у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) с различными заболеваниями, особенно кардиометаболической природы, в условиях типичной для COVID-19 иммуносупрессии возрастает риск тяжелого течения инфекции и проявления осложнений. Вакцинопрофилактика, которая способна снизить вероятность развития как ассоциированной с COVID-19 бактериальной пневмонии, так и рецидива хронических инфекций и присоединения сезонных вирусных заболеваний, крайне важна, в первую очередь среди данных категорий лиц [26, 27].

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ

Как упоминалось выше, профилактические вакцины, помимо основного своего действия, обладают и неспецифической эффективностью, направленной на различные звенья иммунной системы. Так, вакцинация против пневмококка, гемофильной инфекции типа b и гриппа пациентов с различными хроническими заболеваниями органов дыхания, например ХОБЛ, ЛОР-патологией и врожденными пороками респираторного тракта, оказывала положительное влияние и на клинические проявления основных заболеваний, снижая количество обострений и влияя на микробиоту верхних дыхательных путей за счет значительной элиминации *S. pneumoniae*, *H. influenzae* [28]. В других исследованиях было показано, что вакцинация против гриппа ведет не только к снижению заболеваемости самим гриппом вакцинированных лиц, но и дополнительно к уменьшению среди них частоты возникновения других респираторных заболеваний на 15–20% по сравнению с невакцинированным контингентом [16]. Подобный эффект наблюдается и при вакцинации против пневмококковой инфекции. По результатам клинического исследования «Патогенетическое обоснование и клинико-иммунологическая эффективность применения бактериальных вакцин у взрослых больных с бронхолегочной патологией» (Clinical and Immunological Efficiency of Bacterial Vaccines at Adult Patients With Bronchopulmonary Pathology), зарегистрированного на международном сайте Clinical Trials.gov под номером NCT02787863, были установлены новые данные по механизмам действия пневмококковых вакцин у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями легких. Кроме формирования защиты от инвазивных и неинвазивных форм заболеваний, вызываемых пневмококком, вакцинация препаратом значительно активировала врожденные и адаптивные механизмы иммунной системы организма в поствакцинальном периоде, выступая в качестве самостоятельного иммунотропного препарата. Таким образом, данный профилактический эффект, вызываемый вакциной против пневмококковой инфекции, а именно ПКВ13, состоит в транзитной активации неспецифических иммунных механизмов, что может иметь важное практическое значение в период пандемии SARS-CoV-2. При исследовании возможной взаимосвязи между показателями смертности от COVID-19 и уровнем охвата населения вакцинацией против пневмококковой инфекции можно сделать заключение, что между SARS-CoV-2 и *S. pneumoniae*, как и между вирусом гриппа и *S. pneumoniae*, существует синергическое взаимодействие, которое на практике реализуется осложненным течением инфекции. Так, в странах, где проводится массовая вакцинация людей в возрасте старше 60 лет: Австралии, Австрии, Канаде, Китае, Германии, Греции, Южной Корее, Норвегии, Португалии, Швеции, Великобритании и США (группа I), – показатели смертности от COVID-19 значительно отличаются от тех, где происходит лишь частичный охват вакцинацией только пациентов с высоким риском: Бельгия,

Франция, Иран, Италия, Нидерланды, Испания и Швейцария (группа II). Если для группы I показатели составляют 2,3 SD 0,5, то для группы II – 36,7 SD 14, $p < 0,0001$ [9]. Таким образом, в странах в которых вакцинация проводилась только группам риска (группа II), показатели смертности в 16 раз выше, чем в группе I, где проводилась сплошная вакцинация против пневмококковой инфекции всех лиц старше 60–65 лет. В исследованных 19 странах проживает около 2,35 млрд человек, что составляет почти треть населения мира. Данные показатели нуждаются в более детальном анализе, связанном с оценкой тяжести течения COVID-19 и прививочного анамнеза, но, вероятно, в перспективе организованная, системная, массовая антипневмококковая иммунизация взрослых с использованием ПКВ13 или ППВ23 может стать следующим шагом после вакцинации детей первых лет жизни в защите населения и минимизации риска инфицирования SARS-CoV-2.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ КАК ЧАСТЬ РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

В проведенных исследованиях установлено, что, наряду с клиническими проявлениями, ранние иммунологические показатели, такие как снижение уровня Т-лимфоцитов и повышение уровня цитокинов (IL-2, IL-10, TNF- α и ИФН- γ), служат потенциальными предикторами характера протекания COVID-19 у пациентов. Показано, что снижение субпопуляций Т-клеток (общие Т-лимфоциты, CD4+ и CD8+-клетки), продукция ИФН- γ и повышенное содержание IL-2R, TNF- α и IL-10 у пациентов с COVID-19 сопровождаются более тяжелым течением заболевания [29, 30].

Очевидно, что у пациентов с COVID-19 преобладают мощные иммуносупрессивные механизмы. Кроме этого, подавление активности врожденной и адаптивной иммунной системы с целью решения проблемы «цитокинового шторма», в частности супрессия выработки IL-6, может способствовать беспрепятственной репликации вируса, подавлению адаптивного иммунитета и замедлению процессов восстановления, что в итоге может отрицательно сказаться на ходе процесса выздоровления пациента [31]. Иммуносупрессия при COVID-19 приводит к тому, что у 50% госпитализированных пациентов развивались вторичные нозокомиальные инфекции [31]. Это означает, что у больных COVID-19, а также у уже выздоровевших лиц вне зависимости от тяжести течения инфекции высок риск присоединения бактериальных пневмоний.

Вакцина против пневмококковой инфекции стала доступной в России в 1999 г., однако большинство жителей РФ не имеют иммунитета к ней, поскольку вакцинация была включена в национальный календарь профилактических прививок только в 2014 г., применяясь у ограниченного контингента младенцев первых 2 лет жизни и детей групп риска до 5-летнего возраста. На основании календаря прививок по эпидемическим показателям вакцинации против пневмококковой инфекции подлежат и взрослые, относящиеся к группам риска, т. е.

лица, подлежащие призыву на военную службу, лица старше 60 лет, страдающие хроническими заболеваниями легких, лица старше трудоспособного возраста, проживающие в организациях социального обслуживания. Однако предположительный охват прививками в разных регионах РФ в группах риска составляет лишь 1–2%. Учитывая то, что COVID-19 не ограничивается определенными возрастными группами, тактика проведения вакцинации пациентов после выздоровления будет зависеть от наличия или отсутствия в анамнезе вакцинации против пневмококковой инфекции.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

В настоящее время не существует рекомендаций, регламентирующих применение вакцины против пневмококковой инфекции пациентам, перенесшим COVID-19, и отсутствуют данные по рекомендуемым срокам вакцинации. Можно предположить, что вакцинация против *S. pneumoniae* могла бы быть рекомендована непосредственно перед выпиской из стационара или амбулаторно в ближайшие дни или недели после выписки на фоне курса медикаментозной терапии, назначенной лечащим врачом. Однако оптимальный вариант проведения вакцинации у пациентов, перенесших COVID-19, нуждается в разработке и исследовании, включающем оценку клинического (переносимость вакцинации, сроки реабилитации, сроки восстановления различных функций органов и систем, частоту обострений сопутствующих заболеваний, присоединение других респираторных инфекций) и иммунологического (определение субпопуляций Т-лимфоцитов – CD4+ и CD8+-клеток, продукция ИФН- γ , IL-2R, TNF- α и IL-10, IgG-антитела к серотипам вакцины) эффектов иммунизации.

В настоящее время имеются сообщения о большей частоте возникновения аутоиммунных синдромов у лиц с COVID-19, таких как антифосфолипидный синдром, ауто-

иммунная цитопения, синдром Гийена – Барре и болезнь Каваски [32]. В силу этого одним из приоритетных направлений разработки может стать выработка рекомендаций для пациентов с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма), сопровождающаяся подробным изучением влияния вакцинации на аллергологический (общий IgE, IgE к бактериальным антигенам) статус больного, а также исследование аутоантител к определенным тканевым антигенам, поскольку крайне важным аспектом патогенеза COVID-19 является последующая индукция полиспецифического гетерологического иммунного ответа у лиц, перенесших инфекцию, влекущего за собой высокий риск формирования аутореактивности к широкому спектру тканевых антигенов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С учетом современных технологий использования адъювантов и конъюгатов, применяемых при создании и производстве вакцин против респираторных инфекций, в частности против пневмококка, вакцинация последовательно сопровождается сначала неспецифическим иммуномодулирующим политропным действием, а затем длительным специфическим с протективным эффектом к конкретному патогену. Долгосрочность сохранения клеточной памяти до конца не определена, однако активация молекулярно-клеточных механизмов иммунной системы организма при встрече с чужеродным антигеном имеет приоритетное значение, поскольку от ее функциональных возможностей зависит исход заболевания COVID-19. Теоретически введение ПКВ13 может способствовать ускорению темпов восстановления функций различных звеньев иммунной системы у пациентов, перенесших COVID-19. Однако данная гипотеза требует экспериментального подтверждения, что может явиться предметом будущих исследований.



Поступила / Received 03.09.2020

Поступила после рецензирования / Revised 19.09.2020

Принята в печать / Accepted 20.09.2020

Список литературы

- Guan WJ., Liang WH., Zhao Y., Liang HR., Chen ZS., Li YM. et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
- Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
- Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(4):505–512. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.013.
- Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O., Rodriguez-Blanco T., Raga-Luria X., Gomez-Bertomeu F. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: A population-based study. *Respir Med.* 2009;103(2):309–316. doi: 10.1016/j.rmed.2008.08.006.
- Rozenbaum M.H., Pechlivanoglou P., Van Der Werf T.S., Lo-Ten-Foe J.R., Postma M.J., Hak E. The role of *Streptococcus pneumoniae* in community-acquired pneumonia among adults in Europe: A meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(3):305–316. doi: 10.1007/s10096-012-1778-4.
- Mandell L.A. Epidemiology and etiology of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* 2004;18(4):761–776. doi: 10.1016/j.idc.2004.08.003.
- De Blasio A., Chioni L., Adorni G. Differential Diagnosis of Types of Pneumonia in the Elderly. In: Vargas N., Esquinas A. (eds.). *Covid-19 Airway Management and Ventilation Strategy for Critically Ill Older Patients.* Springer, Cham; 2020. Available at: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-55621-1_5.
- Костинов М.П. (ред.). *Основы иммунореабилитации при новой коронавирусной инфекции (COVID-19).* М.: Группа МДВ; 2020.
- Abelenda-Alonso G., Rombauts A., Gudiol C., Meije Y., Ortega L., Clemente M. et al. Influenza and bacterial coinfection in adults with community-acquired pneumonia admitted to conventional wards: Risk factors, clinical features, and outcomes. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(3):ofaa066. doi: 10.1093/ofid/ofaa066.
- Verma A.K., Bansal S., Bauer C., Muralidharan A., Sun K. Influenza Infection Induces Alveolar Macrophage Dysfunction and Thereby Enables Noninvasive *Streptococcus pneumoniae* to Cause Deadly Pneumonia. *J Immunol.* 2020;205(6):1601–1607. doi: 10.4049/jimmunol.2000094.

12. Mimura K., Kimura S., Kajiwara C., Nakakubo S., Schaller M.A., Ishii Y. et al. Pneumococcal conjugate vaccine modulates macrophage-mediated innate immunity in pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* following influenza. *Microbes Infect.* 2020;22(8):312–321. doi: 10.1016/j.micinf.2019.12.005.
13. Костинов М.П., Костинов А.М., Пахомов Д.В., Полищук В.Б., Костинова А.М., Шмитко А.Д., Тарасова А.А. Эффективность пневмококковой вакцины у иммунокомпетентных и иммунокомпрометированных пациентов. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2019;(5):72–83. doi: 10.36233/0372-9311-2019-5-72-83.
14. Шмелев Е.И. Бактериальная иммунокоррекция при хроническом бронхите и хронической обструктивной болезни легких. *Практическая пульмонология.* 2005;(1):35–38. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnaya-immunokorreksiya-pri-hronicheskom-bronhite-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih>.
15. Костинов М.П., Костинов А.М. Двадцатилетний клинический опыт применения полисахаридной пневмококковой вакцины в России у детей с нарушениями состояния здоровья (информационный материал для подготовки лекции). *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение.* 2019;8(2):118–128. doi: 10.24411/2305-3496-2019-12015.
16. Костинов М.П., Чучалин А.Г. (ред.). *Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения.* М.: Группа МДВ; 2020.
17. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Таточенко В.К., Харит С.М. и др. Вакцинопрофилактика пневмококковой инфекции у детей. *Педиатрическая фармакология.* 2015;12(5):550–558. doi: 10.15690/pf.v12i5.1457.
18. 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. Режим доступа: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1208>.
19. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н., Белевский А.С., Биличенко Т.Н., Демко И.В. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. *Пульмонология.* 2019;29(1):19–34. doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.
20. Protasov A., Kostinov M., Zhestkov A. Microbiological effect of anti-pneumococcal vaccination in COPD patients. In: *10th International Symposium On Pneumococci and Pneumococcal Diseases.* Glasgow, UK, June 26–30, 2016.
21. 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):62–69. doi: 10.17116/terarkh201688562-69.
22. Thevarajan I., Nguyen T.H.O., Koutsakos M., Druce J., Caly L., van de Sandt C.E. et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature Medicine. Nature Research.* 2020;26:453–455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2.
23. Splunter M.V., Perdijk O., Fick-Brinkhof H., Floris-Vollenbroek E.G., 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.
24. Valiathan R., Ashman M., Asthana D. Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly. *Scand J Immunol.* 2016;83(4):255–266. doi: 10.1111/sji.12413.
25. 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. *Immun Ageing.* 2008;5(1):6. doi: <https://doi.org/10.1186/1742-4933-5-6>.
26. Contentti C.E., Correa J. Immunosuppression during the COVID-19 pandemic in neuromyelitis optica spectrum disorders patients: A new challenge. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;41:102097. doi: 10.1016/j.msard.2020.102097.
27. Pan D., Sze S., Minhas J.S., Bangash M.N., Pareek N., Divall P. et al. The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2020;23:100404. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100404.
28. Протасов А.Д., Жестков А.В., Лаврентьева Н.Е., Костинов М.П., Рыжов А.А. Эффект комплексной вакцинации против пневмококковой, гемофильной типа b инфекций и гриппа у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии.* 2011;(4):80–84. Режим доступа: <https://dlib.eastview.com/browse/doc/26145076>.
29. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and immunologic features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease 2019. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.02.16.20023903.
30. Mathew D., Giles J.R., Baxter A.E., Oldridge D.A., Greenplate A.R., Wu J.E. et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science.* 2020;369(6508):eabc8511. doi: 10.1126/science.abc8511.
31. Remy K.E., Brakenridge S.C., Francois B., Daix T., Deutschman C.S., Monneret G. et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med.* 2020;8(10):946–949. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30217-4.
32. Rodríguez Y., Novelli L., Rojas M., De Santis M., Acosta-Ampudia Y., Monsalve D.M. et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;114:102506. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102506.

References

1. Guan WJ., Liang W.H., Zhao Y., Liang H.R., Chen Z.S., Li Y.M. et al. Comorbidity and its impact on 1,590 patients with Covid-19 in China: A nationwide analysis. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2000547. doi: 10.1183/13993003.00547-2020.
2. Chen N., Zhou M., Dong X., Qu J., Gong F., Han Y. et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395(10223):507–513. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7.
3. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323(11):1061–1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
4. Lai C.C., Wang C.Y., Hsueh P.R. Co-infections among patients with COVID-19: The need for combination therapy with non-anti-SARS-CoV-2 agents? *J Clin Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(4):505–512. doi: 10.1016/j.jmii.2020.05.013.
5. Vila-Corcoles A., Ochoa-Gondar O., Rodriguez-Blanco T., Raga-Luria X., Gomez-Bertomeu F. Epidemiology of community-acquired pneumonia in older adults: A population-based study. *Respir Med.* 2009;103(2):309–316. doi: 10.1016/j.rmed.2008.08.006.
6. Rozenbaum M.H., Pechlivanoglou P., Van Der Werf T.S., Lo-Ten-Foe J.R., Postma M.J., Hak E. The Role Of *Streptococcus pneumoniae* In Community-Acquired Pneumonia Among Adults In Europe: A Meta-Analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2013;32(3):305–316. doi: 10.1007/s10096-012-1778-4.
7. Mandell L.A. Epidemiology and etiology of community-acquired pneumonia. *Infect Dis Clin North Am.* 2004;18(4):761–776. doi: 10.1016/j.idc.2004.08.003.
8. De Blasio A., Chioni L., Adorni G. Differential Diagnosis of Types of Pneumonia in the Elderly. In: Vargas N., Esquinas A. (eds.). *Covid-19 Airway Management and Ventilation Strategy for Critically Ill Older Patients.* Springer, Cham; 2020. Available at: http://link.springer.com/10.1007/978-3-030-55621-1_5.
9. Kostinov M.P. (ed.). *Fundamentals of Immune Rehabilitation in New Coronavirus Infection (COVID-19).* Moscow: Group MDV; 2020. (In Russ.)
10. Abelenda-Alonso G., Rombauts A., Gudiol C., Meije Y., Ortega L., Clemente M. et al. Influenza and bacterial coinfection in adults with community-acquired pneumonia admitted to conventional wards: Risk factors, clinical features, and outcomes. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(3):ofaa066. doi: 10.1093/ofid/ofaa066.
11. Verma A.K., Bansal S., Bauer C., Muralidharan A., Sun K. Influenza Infection Induces Alveolar Macrophage Dysfunction and Thereby Enables Noninvasive *Streptococcus pneumoniae* to Cause Deadly Pneumonia. *J Immunol.* 2020;205(6):1601–1607. doi: 10.4049/jimmunol.2000094.
12. Mimura K., Kimura S., Kajiwara C., Nakakubo S., Schaller M.A., Ishii Y. et al. Pneumococcal conjugate vaccine modulates macrophage-mediated innate immunity in pneumonia caused by *Streptococcus pneumoniae* following influenza. *Microbes Infect.* 2020;22(8):312–321. doi: 10.1016/j.micinf.2019.12.005.
13. Kostinov M.P., Kostinov A.M., Pakhomov D.V., Polishchuk V.B., Kostinova A.M., Shmitko A.D., Tarasova A.A. Efficacy of pneumococcal vaccine in immunocompetent and immunocompromised patients *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology.* 2019;(5):72–83. (In Russ.) doi: 10.36233/0372-9311-2019-5-72-83.
14. Shmelev E.I. Bacterial immunocorrection in chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease. *Prakticheskaya pulmonologiya = Practical Pulmonology.* 2005;(1):35–38. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/bakterialnaya-immunokorreksiya-pri-hronicheskom-bronhite-i-hronicheskoy-obstruktivnoy-bolezni-legkih>.

15. Kostinov M.P., Kostinov A.M. Twenty years of clinical experience in the use of pneumococcal polysaccharide vaccine in Russia in children with health disorders (information material for preparing a lecture). *Infektsionnyye bolezni: novosti, mneniya, obucheniye = Infectious Diseases: News, Opinions, Education*. 2019;8(2):118–128. (In Russ.) doi: 10.24411/2305-3496-2019-12015.
16. Kostinov M.P., Chuchalin A.G. (eds.). *Priority vaccination of respiratory infections during and after the SARS-COV-2 pandemic*. Moscow: Group MDV; 2020. (In Russ.)
17. Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Briko N.I., Lobzin Yu.V., Tatochenko V.K., Kharit S.M. et al. Vaccine prophylaxis of pneumococcal infection in children. *Pediatricheskaya farmakologiya = Pediatric Pharmacology*. 2015;12(5):550–558. (In Russ.) doi: 10.15690/pf.v12i5.1457.
18. Kostinov M.P., Pakhomov D.V., Magarshak O.O., Sukhinin M.V. Vaccine prophylaxis of pneumococcal infection as one of the causes of complications and mortality in influenza. *Voprosy sovremennoy pediatrii = Current Pediatrics*. 2009;8(6):131–134. (In Russ.) Available at: <https://vsp.spr-journal.ru/jour/article/view/1208>.
19. Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N., Belevsky A.S., Bilichenko T.N., Demko I.B. et al. Federal clinical guidelines for vaccine prevention of pneumococcal infection in adults. *Pulmonologiya = Pulmonology*. 2019;29(1):19–34. (In Russ.) doi: 10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.
20. Protasov A., Kostinov M., Zhestkov A. Microbiological effect of anti-pneumococcal vaccination in COPD patients. In: *10th International Symposium On Pneumococci and Pneumococcal Diseases*. Glasgow, UK, June 26–30, 2016.
21. Protasov A.D., Kostinov M.P., Zhestkov A.V., Steiner M.L., Magarshak O.O., Kostinova T.A. et al. The choice of the optimal tactics of vaccination against pneumococcal infection from immunological and clinical positions in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2016;88(5):62–69. (In Russ.) doi: 10.17116/terarkh201688562-69.
22. Thevarajan I., Nguyen T.H.O., Koutsakos M., Druce J., Caly L., van de Sandt C.E. et al. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nature Medicine. Nature Research*. 2020;26:453–455. doi: 10.1038/s41591-020-0819-2.
23. Splunter M.V., Perdijk O., Fick-Brinkhof H., Floris-Vollenbroek E.G., 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.
24. Valiathan R., Ashman M., Asthana D. Effects of Ageing on the Immune System: Infants to Elderly. *Scand J Immunol*. 2016;83(4):255–266. doi: 10.1111/sji.12413.
25. 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. *Immun Ageing*. 2008;5(1):6. doi: <https://doi.org/10.1186/1742-4933-5-6>.
26. Contentti C.E., Correa J. Immunosuppression during the COVID-19 pandemic in neuromyelitis optica spectrum disorders patients: A new challenge. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;41:102097. doi: 10.1016/j.msard.2020.102097.
27. Pan D., Sze S., Minhas J.S., Bangash M.N., Pareek N., Divall P. et al. The impact of ethnicity on clinical outcomes in COVID-19: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020;23:100404. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100404.
28. Protasov A.D., Zhestkov A.V., Lavrentieva N.E., Kostinov M.P., Ryzhov A.A. The effect of complex vaccination against pneumococcal, hemophilic type b infections and influenza in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*. 2011;4(4):80–84. (In Russ.) Available at: <https://dlib.eastview.com/browse/doc/26145076>.
29. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. et al. Clinical and immunological features in severe and moderate forms of Coronavirus Disease 2019. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.02.16.20023903.
30. Mathew D., Giles J.R., Baxter A.E., Oldridge D.A., Greenplate A.R., Wu J.E. et al. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*. 2020;369(6508):eabc8511. doi: 10.1126/science.abc8511.
31. Remy K.E., Brakenridge S.C., Francois B., Daix T., Deutschman C.S., Monneret G. et al. Immunotherapies for COVID-19: lessons learned from sepsis. *Lancet Respir Med*. 2020;8(10):946–949. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30217-4.
32. Rodríguez Y., Novelli L., Rojas M., De Santis M., Acosta-Ampudia Y., Monsalve D.M. et al. Autoinflammatory and autoimmune conditions at the crossroad of COVID-19. *J Autoimmun*. 2020;114:102506. doi: 10.1016/j.jaut.2020.102506.

Информация об авторах:

Костин Антон Михайлович, студент магистратуры, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова»; 119991, Россия, Москва, Ленинские горы, д. 1; e-mail: mono469@gmail.com

Костин Михаил Петрович, д.м.н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; e-mail: monolit.96@mail.ru

Машилов Кирилл Вадимович, к.м.н., доцент, старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»; 105064, Россия, Москва, Малый Казенный переулок, д. 5а; e-mail: k.v.mashilov@yandex.ru

Information about the authors:

Anton M. Kostinov, graduate student, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education “Lomonosov Moscow State University”; 1, Lenin Hills, Moscow, 119991, Russia; e-mail: mono469@gmail.com

Mikhail P. Kostinov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, honored science worker of Russian Federation, Head of the laboratory of vaccination and immunotherapy of allergic diseases, Federal State Budget Scientific Institution “Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera”; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia; professor of the Department of epidemiology and modern immunization technology of the Institute vocational education, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Sechenov First Moscow State Medical University” of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: monolit.96@mail.ru

Cyrril V. Mashilov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Senior Researcher, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, Federal State Budget Scientific Institution “Mechnikov Scientific and Research Institute of Vaccines and Sera”; 5a, Malyy Kazenny Lane, Moscow, 105064, Russia; e-mail: k.v.mashilov@yandex.ru