

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ РАЗНЫХ ЭНДОТИПОВ ПРИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ ИНФЕКЦИИ

Костинов А.М.¹, Конищева А.Ю.¹, Протасов А.Д.², Костинов М.П.^{1,3}

¹ ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

³ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме. В ходе многочисленных наблюдений за пациентами с бронхиальной астмой (БА), вакцинированными от пневмококковой инфекции, было показано существенное снижение частоты обострений и госпитализаций в краткосрочном и среднесрочном периодах после иммунизации. В ряде работ пневмококковые вакцины рассматриваются как потенциальные иммунорегуляторы, улучшающие клиническое течение БА через модуляцию иммунного ответа. Однако из-за гетерогенности самой болезни и применения различных вакцинных препаратов интерпретация результатов исследований несет серьезные ограничения. Цель работы заключалась в проведении сравнительного анализа уровней ключевых цитокинов, характеризующих формирование эндотипа БА у пациентов, после введения конъюгированной пневмококковой вакцины. Материалами исследования являлись сыворотки крови ($n = 31$) пациентов с БА, а также индивидуальные клинические карты испытуемых, иммунизированных 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ13, Превенар 13). Сыворотки крови посредством метода ИФА исследовали для определения содержания Th1/Th2/Treg цитокинов (IFN γ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF α и MCP-1), характеризующих наличие различных эндотипов БА, и уровня общего IgE. Временные точки сбора данных в исследовании составляли исходно, через 6 недель, 6 и 12 месяцев после проведенной вакцинации.

Результаты исследования показали, что вакцинация против пневмококковой инфекции с применением ПКВ13 у пациентов с БА сопровождалась высокой клинической эффективностью независимо от эндотипа заболевания, которая соответствует уменьшению числа пациентов с обострениями

Адрес для переписки:

Костинов Антон Михайлович
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а.
Тел.: 8 (495) 917-86-51.
E-mail: amkostinov@gmail.com

Address for correspondence:

Anton M. Kostinov
I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera
5a Maly Kazenny Lane
Moscow
105064 Russian Federation
Phone: +7 (495) 917-86-51.
E-mail: amkostinov@gmail.com

Образец цитирования:

А.М. Костинов, А.Ю. Конищева, А.Д. Протасов, М.П. Костинов «Цитокиновый профиль у пациентов с бронхиальной астмой разных эндотипов при вакцинации против пневмококковой инфекции» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 2. С. 361-368. doi: 10.15789/1563-0625-CPI-3004

© Костинов А.М. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.M. Kostinov, F.Yu. Konishcheva, A.D. Protasov, M.P. Kostinov "Cytokine profile in the patients with bronchial asthma of different endotypes after vaccination against pneumococcus", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 2, pp. 361-368. doi: 10.15789/1563-0625-CPI-3004

© Kostinov A.M. et al., 2025

The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-CPI-3004

БА и увеличению количества больных без госпитализаций в течение года наблюдений. Кластеризация пациентов по профилю воспаления позволила выявить специфические паттерны изменений цитокинового профиля, включая статистически значимое повышение концентрации $IFN\gamma$ в сыворотке крови спустя 6 недель после проведенной иммунизации у пациентов с эндотипом высокого Т2-воспаления. Статистически значимые изменения наблюдали у пациентов с атопией и повышенным уровнем общего IgE в сыворотке крови, у которых отмечали пик нарастания концентрации $IFN\gamma$ также спустя 6 недель после вакцинации. В то же время у пациентов с эндотипом низкого Т2-воспаления не было обнаружено значимых изменений уровней цитокинов в течение года после вакцинации.

Результаты исследования продемонстрировали значимую роль $IFN\gamma$ в части возможной коррекции иммунного статуса больных с эндотипом высокого Т2-воспаления после иммунизации пневмококковой конъюгированной вакциной.

Ключевые слова: астма, пневмококковая вакцина, $IFN\gamma$, цитокины, эндотипы астмы, атопия, IgE

CYTOKINE PROFILE IN THE PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTHMA OF DIFFERENT ENDOTYPES AFTER VACCINATION AGAINST PNEUMOCOCCUS

Kostinov A.M.^a, Konishcheva F.Yu.^a, Protasov A.D.^b, Kostinov M.P.^{a, c}

^a I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^b Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

^c I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Abstract. Numerous observations of patients with bronchial asthma (BA) vaccinated against pneumococcal infection have revealed a significantly reduced frequency of exacerbations and hospitalisations after immunisation. Several studies have considered pneumococcal vaccines potential immunoregulators that may improve the clinical course of BA via modulation of the immune response. However, interpretation of these results has serious limitations due to heterogeneity of primary disease and differences in vaccine preparations. The aim of the present study was to perform a comparative analysis of the key cytokines levels which characterize development of distinct BA endotypes in patients following administration of conjugated pneumococcal vaccine. We have analyzed serum samples ($n = 31$) from patients with BA immunized by PCV13 (Prevenar 13), using ELISA technique, for Th1/Th2/Treg cytokines ($IFN\gamma$, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, $TNF\alpha$, and MCP-1), and total IgE level. The time points of sampling were as follows: initial terms, 6 weeks, 6 and 12 months after vaccination.

The results of the study indicate that vaccination against pneumococcal infection using a PCV13 in patients with BA was accompanied by high clinical efficacy, regardless of the disease endotype. This finding was evidenced by a decreased number of BA exacerbations in the patients, and an increased number of non-hospitalized BA patients during 1 year of observation. The clustering of patients according to their inflammatory profile enabled us to detect specific patterns of the cytokine profile. These changes included a statistically significant increase in the concentration of $IFN\gamma$ in blood serum at 6 weeks after immunisation in the patients with the T2-“high” asthma endotype. Statistically significant changes were observed in patients with atopy and elevated total IgE levels in serum, who exhibited a peak increase in $IFN\gamma$ concentration, also 6 weeks after vaccination. Conversely, no significant changes in cytokine levels were observed in patients with T2-“low” asthma endotype within a year after vaccination. The results of the study demonstrate that $IFN\gamma$ plays a significant role in the potential adjustment of immunity in the patients with T2-«high» asthma endotype following immunisation with a pneumococcal conjugate vaccine.

Keywords: bronchial asthma, endotypes, pneumococcal vaccine, $IFN\gamma$, cytokines, atopy, IgE

Введение

Бронхиальная астма (БА) представляет собой гетерогенное заболевание, проявляющееся в виде вариабельной обструкции дыхательных путей, бронхиальной гиперреактивности и воспаления, вызванных различными раздражителями [6]. Нарушения регуляции иммунного ответа при БА обусловлены дисбалансом между субпопуляциями лимфоцитов — Th1, Th2, Th17, Treg и NKT-клетками, а также компонентами врожденной иммунной системы, включая тучные клетки, базофилы, нейтрофилы, эозинофилы и врожденные лимфоидные клетки [11, 13]. Данные факторы обуславливают иммунологические различия на молекулярном уровне у пациентов с некоторой однородной клинической картиной, демонстрируя преобладание той или иной специфической активности [17]. Воспалительный профиль дыхательных путей является ключевым фактором при так называемом эндотипировании БА: эозинофильный характер присущ эндотипу высокого T2-воспаления [2, 10], в то время как «не-эозинофильный» профиль связан с эндотипом низкого T2-воспаления [5]. Эндотип высокого T2-воспаления из-за его преобладания у пациентов принято считать наиболее понятным и изученным. С другой стороны, на данный момент нет четкого определения и полного понимания механизма возникновения эндотипа низкого T2-воспаления.

В ряде работ, посвященных долгосрочным наблюдениям за пациентами, иммунизированными против пневмококковой инфекции, было отмечено, что применение данных вакцин значительно снижает частоту обострений БА и госпитализаций в коротком и среднесрочном периодах [1, 12, 14]. Пневмококковые конъюгированные и полисахаридные вакцины также изучали в качестве иммунорегуляторного терапевтического агента, который за счет формирования адаптивного иммунитета к *S. pneumoniae* через модуляцию Th1, Th2, Th17, Treg иммунного ответа приводил к улучшению клинической картины БА [9, 19, 20]. Однако интерпретация результатов данных работ связана с определенной сложностью по причине гетерогенности самой БА, что отражается в неоднородности групп пациентов, а также вследствие применения разных препаратов — нескольких вариантов полисахаридной и конъюгированных вакцин.

По этой причине на данный момент согласительный документ GINA не включают плановую вакцинацию против пневмококковой инфекции для пациентов с БА, аргументируя это недостат-

ком масштабных качественных исследований по данному вопросу [6].

Учитывая вышеизложенное, **целью исследования** являлось проведение сравнительного анализа уровней ключевых цитокинов, характеризующих формирование того или иного эндотипа БА у пациентов, после введения конъюгированной пневмококковой вакцины.

Материалы и методы

В период с февраля 2019 года по октябрь 2020 года было проведено одноцентровое, открытое, нерандомизированное, проспективное, когортное, контролируемое исследование. Для этого использовали сыворотки крови ($n = 31$) пациентов с БА, отобранных в отделении пульмонологии и аллергологии клиник ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, а также индивидуальные клинические карты испытуемых.

В исследование включали пациентов в возрасте от 18 до 80 лет, имеющих установленный диагноз «БА» в соответствии с GINA. Применяемые критерии исключения: вакцинация против пневмококковой инфекции в анамнезе; вакцинация против гриппа и других инфекций на период исследования; применение препаратов иммуноглобулина или переливание крови в течение трех последних месяцев до начала исследования.

На базе лаборатории аллергодиагностики ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» (Москва, Российская Федерация) с использованием сертифицированного оборудования Центра коллективного пользования ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» сыворотки крови исследовали для определения содержания Th1/Th2/Treg цитокинов (IFN γ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-18, TNF α и MCP-1) посредством трехстадийного «сэндвич»-варианта твердофазного ИФА с применением соответствующих коммерческих наборов АО «Вектор-Бест» (Россия), согласно инструкции.

Уровни общего IgE были определены методом ИФА с использованием коммерческих наборов АО «Вектор-Бест» (Россия), согласно инструкции. Уровни считались повышенными в случае детекции концентрации общего IgE в пробе 130 МЕ/мл и выше.

Образцы сывороток крови и данные индивидуальных карт испытуемых были оценены в соответствии с временными точками сбора данных — исходно, через 6 недель, 6 и 12 месяцев после проведения иммунизации 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной Прева-нар 13 (ПКВ13).

Исследование было одобрено комитетом по биоэтике при ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации 5 сентября 2012 года (протокол № 122) и локальным советом по этике ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова 18 мая 2023 года (протокол № 8).

Обработку полученных данных проводили с использованием пакета статистической программы Statistica (StatSoft Inc., США). При анализе количественных данных проверяли гипотезу о нормальности распределения с использованием критерия Шапиро–Уилка. В случае соблюдения условия нормальности при рассмотрении независимых выборок применяли t-критерий Стьюдента при проведении дополнительного анализа сравнения равенства дисперсий (критерий Левина), а также дисперсионный анализ ANOVA. При парном сравнении ненормально распределенных выборок применяли критерий Манна–Уитни, а при сравнении трех и более выборок – критерий Краскела–Уоллиса. В случае анализа зависимых выборок применяли парный t-критерий Стьюдента или критерий Уилкоксона. При множе-

ственном анализе в случае зависимых выборок использовали критерий Фридмана.

Результаты

При рассмотрении изменений клинических характеристик течения БА отмечали положительный эффект от вакцинации ПКВ13, который соответствует уменьшению числа пациентов с обострениями БА и увеличению количества пациентов без госпитализаций в течение года наблюдения по сравнению с аналогичным периодом до иммунизации (табл. 1). При этом положительную динамику перечисленных показателей демонстрировали пациенты как с эндотипом высокого, так и низкого Т2-воспаления. Примечательно, что у последних за рассматриваемый временной период вовсе не было отмечено госпитализаций по причине БА.

При анализе случаев обострений БА число таких больных с эндотипом высокого Т2-воспаления уменьшилось на 75,0% ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным периодом до вакцинации, а с эндотипом низкого Т2-воспаления – на 86,7% ($p < 0,001$). Статистически значимой разницы по изучаемым показателям клинической

ТАБЛИЦА 1. ИЗМЕНЕНИЯ КЛИНИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ТЕЧЕНИЯ БА У ПАЦИЕНТОВ, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПКВ13 (n = 31)

TABLE 1. CHANGE IN CLINICAL FEATURES OF ASTHMA IN PATIENTS VACCINATED WITH PCV13 (n = 31)

Параметр Parameter		Временной период Time period		Изменения Changes
		12 месяцев до вакцинации 12 months before vaccination	12 месяцев после вакцинации 12 months after vaccination	
Кол-во пациентов с обострениями, абс. (%) Number of patients with exacerbations, absolute (%)	высокое Т2-воспаление T2-“high” asthma	12 (85,7)	3 (21,4)	↓ (75,0) $p < 0,001$
	низкое Т2-воспаление T2-“low” asthma	15 (88,2)	2 (11,8)	↓ (86,7) $p < 0,001$
	Всего Total	27 (87,1)	5 (16,1)	↓ 22 ↓ (81,5) $p < 0,001$
Кол-во пациентов без госпитализаций, абс. (%) Number of patients without hospitalization, absolute (%)	высокое Т2-воспаление T2-“high” asthma	9 (64,3)	14 (100,0)	↑ (55,6) $p < 0,001$
	низкое Т2-воспаление T2-“low” asthma	8 (47,1)	16 (94,1)	↑ (100,0) $p < 0,001$
	Всего Total	17 (54,8)	30 (96,8)	↑ 13 ↑ (76,5) $p < 0,001$

ТАБЛИЦА 2. КОНЦЕНТРАЦИЯ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С БА, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПКВ13, пг/мл (n = 31)

TABLE 2. CONCENTRATION OF CYTOKINES IN THE BLOOD SERUM OF PATIENTS WITH ASTMA VACCINATED WITH PCV13, pg/mL (n = 31)

Цитокин Cytokine	Временные точки Time points			
	исходно initially	6 недель 6 weeks	6 месяцев 6 months	12 месяцев 12 months
IL-4	1,33 (0,00-2,87)	1,18 (0,50-2,26)	1,56 (0,09-2,53)	0,78 (0,00-1,87)
IL-6	1,44 (0,82-2,62)	2,05 (0,88-3,52)	1,52 (0,80-2,82)	1,33 (0,47-2,25)
IL-8	5,93 (4,84-8,67)	6,63 (5,19-9,20)	6,87 (4,90-8,37)	6,01 (2,69-7,94)
IL-10	1,46 (0,51-2,68)	1,08 (0,16-3,38)	1,70 (0,09-3,54)	0,57 (0,00-2,57)
IL-18	155,50 (99,30-248,00)	210,72 (124,35) (0,00-178,50-525,00)	182,06 (108,63) (4,63-167,00-461,00)	135,00 (87,40-216,00)
IFN γ	0,00 (0,00-1,24)	0,15* (0,00-2,62)	0,00 (0,00-1,15)	0,00 (0,00-0,97)
TNF α	5,23 (3,61-6,94)	5,50 (3,09-7,11)	5,48 (5,04-6,91)	6,02 (5,04-7,48)
MCP-1	144,00 (84,10-185,00)	167,39 (89,52) (4,40-180,00-361,00)	161,50 (71,40-193,00)	162,62 (132,87) (0,00-160,00-519,00)

Примечание. Данные, соответствующие нормальному распределению, представлены как среднее (СО) (min-медиана-max), не соответствующие – в виде медианы ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). * – $p < 0,05$ – достоверное отличие значения временной точки от значений других временных точек.

Note. The data that conforms to a normal distribution is presented as mean (SD) (min-median-max), while the data that does not conform is presented as median ($Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$). *, $p < 0.05$ is a significant difference between the value of a time point and the values of other time points.

эффективности вакцинации между группами с разными эндотипами БА обнаружено не было, что говорит о схожем положительном эффекте для всех пациентов.

При проведении оценки динамики цитокинового профиля статистически значимые изменения отмечали только в случае противовоспалительного Th1 цитокина IFN γ (табл. 2). Так, при рассмотрении всей группы пациентов наблюдали повышение концентрации данного цитокина в сыворотке крови до 0,15 (0,00-2,62) пг/мл спустя 6 недель после проведения иммунизации, однако уже через полгода статистически значимой разницы с довакцинальными значениями обнаружено не было.

В то же время в ходе анализа изменений концентрации IFN γ в сыворотке крови при кластеризации пациентов по подгруппам в зависимости от эндотипов БА были выявлены определенные закономерности (табл. 3). Так, у пациентов с эндотипом высокого Т2-воспаления спустя 6 недель после проведенной вакцинации наблюдали по-

вышение уровня IFN γ в сыворотке крови до 1,42 (0,00-2,87) пг/мл, а затем в течение года значение опускалось до показателей, схожих с исходными уровнями до вакцинации.

Поскольку в ходе многих работ была показана ассоциация данного эндотипа БА с рядом клинических параметров у пациентов, в частности наличием высоких уровней общего IgE в сыворотке крови, сенсibilизации к аэроаллергенам, повышенных уровней эозинофилов в крови и мокроте, а также сопутствующих заболеваний, включая атопический дерматит и аллергический ринит, была проведена оценка ряда указанных факторов в данной группе пациентов [3]. Были получены статистически значимые результаты, демонстрирующие аналогичную эндотипу высокого Т2-воспаления динамику IFN γ при кластеризации пациентов в зависимости от таких факторов, как наличие атопии в анамнезе и уровень общего IgE в сыворотке крови. У пациентов с атопией, а также с повышенным уровнем общего IgE наблюдали пик концентрации IFN γ в сыво-

ТАБЛИЦА 3. ИЗМЕНЕНИЕ КОНЦЕНТРАЦИИ IFN γ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С БА, ВАКЦИНИРОВАННЫХ ПКВ13, В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭНДОТИПА ЗАБОЛЕВАНИЯ И СОПУТСТВУЮЩИХ ЕМУ ПАРАМЕТРОВ, пг/мл (n = 31)

TABLE 3. CHANGES IN SERUM IFN γ CONCENTRATION IN PATIENTS WITH ASTHMA AFTER PCV13 VACCINATION DEPENDING ON THE ENDOTYPE OF THE DISEASE AND ITS ACCOMPANYING PARAMETERS, pg/mL (n = 31)

Параметр Parameter	Временные точки Time points				
	исходно initially	6 недель 6 weeks	6 месяцев 6 months	12 месяцев 12 months	p
Эндотип БА Asthma endotype					
высокое T2-воспаление T2-“high” asthma	0,00 (0,00-0,51)	1,42 (0,00-2,87)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,51)	0,003
низкое T2-воспаление T2-“low” asthma	0,00 (0,00-2,66)	0,00 (0,00-0,75)	0,00 (0,00-2,41)	0,00 (0,00-2,33)	0,480
Атопия в анамнезе Atopy in the anamnesis					
отсутствует does not contain	0,00 (0,00-1,60)	0,00 (0,00-1,15)	0,00 (0,00-2,41)	0,00 (0,00-1,20)	0,589
присутствует contains	0,00 (0,00-1,22)	2,52 (2,40) (0,00-2,51-6,64)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,69)	0,002
Уровень общего IgE-АТ при первом визите (исходно) The level of total IgE at the first visit (initially)					
в норме normal	0,00 (0,00-1,24)	0,24 (0,00-2,51)	0,00 (0,00-2,30)	0,00 (0,00-1,26)	0,154
повышенный increase	0,00 (0,00-1,42)	0,00 (0,00-4,15)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,51)	0,025

Примечание. Данные, соответствующие нормальному распределению, представлены как среднее (СО) (min-медиана-макс), не соответствующие – в виде медианы (Q_{0,25}-Q_{0,75}).

Note. The data that conforms to a normal distribution is presented as mean (SD) (min-median-max), while the data that does not conform is presented as median (Q_{0,25}-Q_{0,75}).

ротке крови спустя 6 недель после вакцинации. Статистически значимых изменений в течение года после вакцинации у пациентов с низким T2-воспалением, напротив, обнаружено не было.

Обсуждение

В ходе проведенного исследования были подтверждены данные других авторов, что иммунизация пациентов с БА ПКВ13 значимо снижала риски возникновения обострения БА и госпитализации по ее поводу [1, 12, 14]. При этом статистически значимой разницы по клиническому течению заболевания между подгруппами пациентов с эндотипами высокого и низкого T2-воспаления БА обнаружено не было, что демонстрирует универсальность применения конъюгированной вакцины.

Однако наблюдающаяся у пациентов с БА дисрегулируемость иммунного ответа на клеточном и молекулярном уровне по причине

возникновения дисбаланса в популяциях эффекторных Т-клеток может способствовать субоптимальному гуморальному ответу, особенно Т-независимому иммунному ответу против пневмококковых полисахаридов [21]. Это приводит к тому, что у пациентов с БА и атопическими заболеваниями могут наблюдаться более низкие концентрации IgG-антител к полисахаридам серотипов пневмококка, входящим в состав вакцинных препаратов, по сравнению со здоровыми людьми [7]. Кроме того, впоследствии было показано, что определенный профиль воспаления, наблюдающийся у пациентов с БА, может так или иначе сказываться на характере иммунного ответа к пневмококку. Так, преобладающий Th2-профиль, характерный для пациентов с эндотипом высокого T2-воспаления, негативно воздействует на гуморальный ответ против полисахаридных антигенов пневмококка в отличие от положительной

корреляции данного уровня с нормализованной продукцией Th1-цитокинов [8].

Тем не менее улучшение клинической картины заболевания у таких пациентов может быть связано как с прямым клиническим эффектом от проводимой вакцинации, который выражается в профилактике и элиминации *S. pneumoniae* из верхних дыхательных путей, так и с тем, что данная иммунизация, а конкретно комплекс специфических антигенов *S. pneumoniae*, способны оказывать модулирующий эффект на Th1/Th2/Treg иммунный ответ за счет индукции Treg клеток и супрессии Th2 иммунного ответа [15, 16, 18, 19].

По этой причине возможная корректировка иммунного статуса больных БА, опосредуемая изменениями в регуляции иммунного ответа из-за возникновения дисбаланса в популяциях эффекторных Т-клеток, включая Th1, Th2, Th17 и НКТ-клетки, и в их секретируемых молекулах, в ходе иммунизации против *S. pneumoniae* может являться одной из причин улучшения состояния пациентов. Поэтому полученные нами данные по изменению содержания IFN γ в сыворотке крови, особенно у пациентов с эндотипом высокого Т2-воспаления, могут быть отражением данного явления. Действительно, ряд авторов предполагают, что низкие уровни IFN γ способствуют аллергической реакции дыхательных путей за счет

усиления презентации АГ и рекрутирования воспалительных клеток, тогда как высокие уровни IFN γ подавляют ответы Th2 и действия соответствующих цитокинов [4]. Однако эффект IFN γ на аллергические реакции в легких с учетом плеiotропности цитокинов еще предстоит изучить. С другой стороны, повышенные значения IFN γ могут способствовать снижению частоты вирусных инфекций и инфекций, обусловленных внутриклеточными патогенами, что также снижает вероятность обострений БА и госпитализаций по данной причине.

Заключение

Вакцинация против пневмококковой инфекции с применением конъюгированной вакцины у пациентов с БА сопровождается высокой клинической эффективностью вне зависимости от эндотипа заболевания. При этом кластеризация пациентов по профилю воспаления позволяет выявить у них специфические паттерны изменений цитокинового профиля. Прежде всего значимое увеличение концентрации IFN γ в сыворотке крови спустя 6 недель после вакцинации ПКВ13 было характерно для пациентов с эндотипом высокого Т2-воспаления, что может демонстрировать значимую роль данного цитокина в части возможной корректировки иммунного статуса таких пациентов.

Список литературы / References

1. 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. Т. 18, № 4. С. 93-100. [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 = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2019, Vol. 18, no. 4, pp. 93-100. (In Russ.)]
2. Крапошина А.Ю., Собко Е.А., Демко И.В., Кацер А.Б., Казмерчук О.В., Абрамов Ю.И. Современное представление о тяжелой бронхиальной астме // Архивъ внутренней медицины, 2022. Т. 12, № 2. С. 113-122. [Kraposhina A.Yu., Sobko E.A., Demko I.V., Katser A.B., Kazmerchuk O.V., Abramov Yu.I. Modern Understanding of Severe Bronchial Asthma. *Arkhiv vnutrenney meditsiny = Russian Archive of Internal Medicine*, 2022, Vol. 12, no. 2, pp. 113-122. (In Russ.)]
3. Akar-Ghibril N., Casale T., Custovic A., Phipatanakul W. Allergic endotypes and phenotypes of asthma. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2020, Vol. 8, no. 2, pp. 429-440.
4. 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, Vol. 184, no. 4, pp. 1663-1674.
5. Fitzpatrick A.M., Chipps B.E., Holguin F., Woodruff P.G. T2-“low” asthma: overview and management strategies. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 2020, Vol. 8, no. 2, pp. 452-463.
6. GINA. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention, 2023. Available at: <https://ginasthma.org/2023-gina-main-report/>. (Access date: March 26, 2024).
7. Jung J.A., Kita H., Dhillon R., Jacobson R.M., Nahm M.H., Park M., Tsigrelis C., Juhn Y.J. Influence of asthma status on serotype-specific pneumococcal antibody levels. *Postgrad. Med.*, 2010, Vol. 122, pp. 116-124.
8. Khan A.Q., Shen Y., Wu Z.Q., Wynn T.A., Snapper C.M. Endogenous pro- and anti-inflammatory cytokines differentially regulate an in vivo humoral response to *Streptococcus pneumoniae*. *Infect. Immun.*, 2002, Vol. 70, pp. 749-761.

9. Kim B.G., Ghosh P., Ahn S., Rhee D.K. Pneumococcal pep27 mutant immunization suppresses allergic asthma in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2019, Vol. 514, no. 1, pp. 210-216.
10. Kuruvilla M.E., Lee F.E.H., Lee G.B. Understanding asthma phenotypes, endotypes, and mechanisms of disease. *Clinic. Rev. Allerg. Immunol.*, 2019, Vol. 56, no. 2, pp. 219-233.
11. Lambrecht B.N., Hammad H. Asthma: The importance of dysregulated barrier immunity. *Eur. J. Immunol.*, 2013, Vol. 43, pp. 3125-3137.
12. 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, Vol. 22, no. 1, pp. 62-67.
13. Murdoch J.R., Lloyd C.M. Chronic inflammation and asthma. *Mutat. Res.*, 2010, Vol. 690, no. 1-2, pp. 24-39.
14. Pesek R., Lockey R. Vaccination of adults with asthma and COPD. *Allergy*, 2011, Vol. 66, no. 1, pp. 25-31.
15. Preston J.A., Essilfie A.-T., Horvat J.C., Wade M.A., Beagley K.W., Gibson P.G., Foster P.S., Hansbro P.M. Inhibition of allergic airways disease by immunomodulatory therapy with whole killed *Streptococcus pneumoniae*. *Vaccine*, 2007, Vol. 25, no. 48, pp. 8154-8162.
16. Protasov A.D., Kostinov M.P., Zhestkov A.V., Gorbachev D.O., Kostinov A.M., Elner M.E., Kozina T.A. Changes in sputum microbiocenosis and clinical pattern under different vaccination protocols for pneumococcal infection in patients with bronchial asthma. *Global J. Respir. Care*, 2022, Vol. 8, pp. 18-27.
17. Samitas K., Zervas E., Gaga M. T2-low asthma: current approach to diagnosis and therapy. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, 2017, Vol. 23, no. 1, pp. 48-55.
18. 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, Vol. 188, no. 9, pp. 4611-4620.
19. Thorburn A.N., O'Sullivan B.J., Thomas R., Kumar R.K., Foster P.S., Gibson P.G., Hansbro P.M. Pneumococcal conjugate vaccine-induced regulatory T cells suppress the development of allergic airways disease. *Thorax*, 2010, Vol. 65, no. 12, pp. 1053-1060.
20. Zhang L., Gao H., Yang T., Yang B., Jiang X., Wang L., Fu Z. Infant 7-valent pneumococcal conjugate vaccine immunization alters young adulthood CD4⁺ T cell subsets in allergic airway disease mouse model. *Vaccine*, 2014, Vol. 32, no. 18, pp. 2079-2085.
21. Zhao H., Jung J.A., Briles D.E., Kita H., Tsigrelis C., Juhn Y.J. Asthma and antibodies to pneumococcal virulence proteins. *Infection*, 2013, Vol. 41, no. 5, pp. 927-934.

Авторы:

Костинов А.М. — аспирант лаборатории аллергодиагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Конищева А.Ю. — к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории аллергодиагностики ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва, Россия

Протасов А.Д. — д.м.н., профессор кафедры общей и клинической микробиологии, иммунологии и аллергологии, доцент, заведующий отделом международного сотрудничества и образования управления международных отношений ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Самара, Россия

Костинов М.П. — д.м.н., профессор, член-корр. РАН, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; заведующий кафедрой эпидемиологии и современных технологий вакцинации ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения РФ (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Authors:

Kostinov A.M., Postgraduate Student, Laboratory of Allergy Diagnostics, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Konishcheva A.Yu., PhD (Medicine), Leading Research Associate, Laboratory of Allergy Diagnostics, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Protasov A.D., PhD, MD (Medicine), Professor of the Department of General and Clinical Microbiology, Immunology and Allergology, Associate Professor, Head of the Department of International Cooperation and Education of the International Relations Department, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Kostinov M.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Vaccine Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; Head, Department of Epidemiology and Modern Vaccination Technologies, I. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Поступила 09.05.2024

Отправлена на доработку 30.05.2024

Принята к печати 14.09.2024

Received 09.05.2024

Revision received 30.05.2024

Accepted 14.09.2024