

НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПНЕВМОКОККОВЫХ КОНЬЮГИРОВАННЫХ ВАКЦИН: КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

А.У. Мирзова¹, К.В. Жданов¹, С.М. Харит^{1,2}

¹ Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

² Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Non-specific effects of pneumococcal conjugate vaccines: clinical significance and molecular mechanisms

A.U. Mirzova¹, K.V. Zhdanov¹, S.M. Kharit^{1,2}

¹ Federal Research and Clinical Center of Infectious Diseases, Saint-Petersburg, Russia

² Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Пневмококковые конъюгированные вакцины традиционно применяются для профилактики инфекций, вызванных *Streptococcus pneumoniae*, однако современные данные свидетельствуют о наличии у них клинически значимых неспецифических эффектов. Цель обзора – систематизировать сведения о влиянии пневмококковых конъюгированных вакцин на заболеваемость респираторными инфекциями непневмококковой этиологии и описать предполагаемые механизмы такого действия. Проанализированы публикации 2011–2025 гг., отражающие влияние пневмококковых конъюгированных вакцин на вирусные и бактериальные инфекции, а также иммунологические и эпигенетические эффекты вакцинации. Показано, что применение пневмококковых конъюгированных вакцин связано со снижением частоты госпитализаций по поводу гриппа, респираторно-синцитиальной вирусной инфекции и непневмококковой пневмонии. Неспецифические эффекты могут быть обусловлены уменьшением носительства пневмококка, модулиющей микробиоты и феноменом тренированного иммунитета. Дальнейшие исследования необходимы для оценки популяционного влияния новых многовалентных пневмококковых конъюгированных вакцин.

Ключевые слова: пневмококковые конъюгированные вакцины, неспецифические эффекты, тренированный иммунитет, респираторные инфекции.

Введение

Вакцинация традиционно рассматривается как специфический инструмент профилактики инфекционных заболеваний, направленный на защиту от целевых патогенов. Однако накопленные данные свидетельствуют о неспецифических эффектах вакцин, которые проявляются снижением заболеваемости и смертности от инфекций, вызванных неродственными микроорганизмами.

Abstract

Pneumococcal conjugate vaccines (PCVs) are widely used to prevent infections caused by *Streptococcus pneumoniae*, but evidence shows that they also exert clinically relevant non-specific effects. This review summarizes current data on the impact of PCVs on non-pneumococcal respiratory infections and outlines possible underlying mechanisms. We analyzed studies published between 2011 and 2025 describing clinical outcomes, immunological responses, and molecular pathways associated with PCV use. PCVs were found to reduce influenza-related hospitalizations, respiratory syncytial virus infections, and non-pneumococcal pneumonia. These effects may result from reduced pneumococcal carriage, modulation of respiratory microbiota, and trained innate immunity. Further research is required to clarify population-level implications of next-generation PCVs.

Key words: pneumococcal conjugate vaccines, non-specific effects, trained immunity, respiratory infections.

Этот феномен представляет значительный интерес для общественного здравоохранения, расширяя потенциальные преимущества иммунизации. Наиболее изученными примерами являются живые аттенуированные вакцины, такие как вакцина против туберкулеза (БЦЖ), которая снижает смертность от респираторных инфекций на 30–40% [1], и коревая вакцина, ассоциированная со снижением общей детской смертности на 30–86% в странах с низким уровнем дохода [2].

Особое внимание привлекают пневмококковые коньюгированные вакцины (ПКВ), которые демонстрируют выраженные неспецифические эффекты. Клинические данные показывают, что ПКВ снижают частоту госпитализаций по гриппу на 21 – 41% [3, 4], уменьшают тяжесть инфекций, вызванных респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ) [5], и снижают риск бактериальных осложнений при COVID-19 [6]. Предполагается, что эти эффекты обусловлены уменьшением назофарингеального носительства пневмококка, модуляцией микробиоты дыхательных путей и феноменом тренированного иммунитета – способности врожденных иммунных клеток формировать функциональную память. Актуальность изучения влияния пневмококковых вакцин на заболеваемость респираторными инфекциями обусловлена значительным бременем последних, которые в Российской Федерации составляют 86,7% всех инфекций с аэрозольным механизмом передачи, а также отсутствием их специфической профилактики, за исключением вакцинации против гриппа и пассивной профилактики респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у младенцев с факторами риска (недоношенных и с врожденными пороками развития сердца) [7]. Кроме того, *Streptococcus pneumoniae* остается ведущей причиной бактериальных осложнений острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), вызывая ежегодно до 1,6 млн смертей во всем мире (ВОЗ, 2022). В условиях роста антибиотикорезистентности и пандемических угроз изучение неспецифических эффектов ПКВ приобретает особую значимость. Однако вопросы о вариабельности эффектов между популяциями, длительности неспецифической защиты и оптимальных стратегиях использования этого потенциала остаются открытыми, что определяет цель данного обзора.

Неспецифические эффекты вакцин: современные представления.

История и концепция тренированного иммунитета

Тренированный иммунитет — это способность врожденных иммунных клеток, таких как моноциты, макрофаги и естественные киллеры (NK-клетки), формировать долгосрочные функциональные изменения, улучшающие реакцию на повторное воздействие патогенов. Этот феномен опроверг классическое представление о том, что только адаптивный иммунитет обладает иммунологической памятью. Концепция тренированного иммунитета возникла из наблюдений за организмами, лишенными адаптивного иммунитета (например, растения и беспозвоночные), которые демонстрировали устойчивость к повторным ин-

фекциям [8]. В последние десятилетия исследования показали, что врожденные иммунные клетки млекопитающих способны к эпигенетической и метаболической перестройке, обеспечивающей усиленный иммунный ответ [9].

Систематическое изучение тренированного иммунитета началось в начале XXI в., когда исследования в Гинее-Бисау показали, что вакцина БЦЖ снижает смертность новорожденных от различных инфекций на 50% [11]. Эти данные легли в основу концепции тренированного иммунитета. Аналогичные эффекты наблюдались для других живых вакцин: оральная полиомиелитная вакцина повышала общую выживаемость детей [12], а коревая вакцина снижала смертность на 30 – 50% по сравнению с непривитыми детьми [13]. Эти вакцины, содержащие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны (PAMPs), стимулируют врожденный иммунитет через рецепторы распознавания патогенов (PRR), вызывая долговременные изменения в иммунных клетках. В работе Sánchez-Ramón et al. [10] предложен новый класс вакцин, индуцирующих тренированный иммунитет, которые сочетают индукторы врожденного иммунитета (например, β -глюканы или мурамилдипептид) и специфические антигены, усиливая как неспецифическую, так и адаптивную защиту (рис. 1).

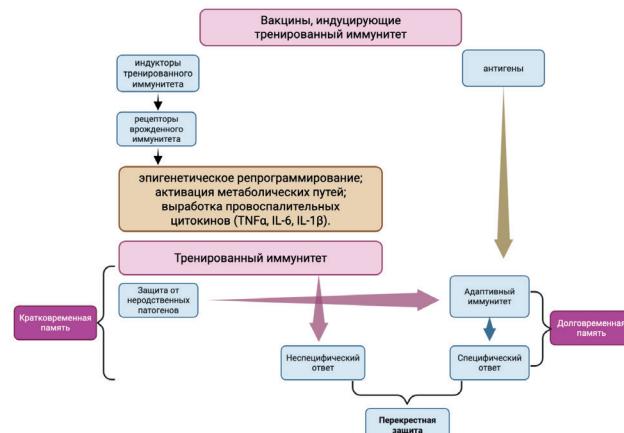


Рис. 1. Основные компоненты и иммунобиологические пути, лежащие в основе вакцин, индуцирующих тренированный иммунитет (адаптировано из [10]): вакцины (БЦЖ, ПКВ) через PRR-рецепторы индуцируют эпигенетические и метаболические изменения в миелоидных клетках, усиливая ответ на последующие инфекции

Механизмы тренированного иммунитета

Тренированный иммунитет обусловлен эпигенетическими изменениями, включая модификацию гистонов и метилирование ДНК, которые усиливают экспрессию генов провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактор

некроза опухоли- α (TNF- α) и интерферон- γ (IFN- γ) [9]. Основные механизмы тренированного иммунитета представлены на рисунке 2. Эти изменения происходят в миелоидных клетках-предшественниках, обеспечивая долгосрочную функциональную память.

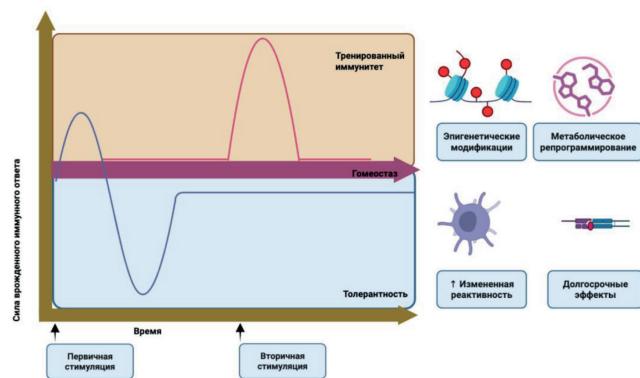


Рис. 2. Тренированный иммунитет и толерантность (адаптировано из [9])

Важную роль в неспецифической защите играет активация метаболических путей в иммунных клетках. Исследование Bekkering et al. (2018) продемонстрировало, что БЦЖ-вакцинация изменяет метаболизм холестерина через мевалонатный путь, что усиливает продукцию интерферона- γ и других провоспалительных медиаторов [14]. Эти данные были подтверждены в работе Arts et al. (2018), где показано увеличение синтеза IL-1 β , TNF- α и IFN- γ после вакцинации [15].

Роль микробиоты и резидентных иммунных клеток

Вакцины могут модулировать состав кишечной и респираторной микробиоты, активируя Toll-подобные рецепторы (TLR2, TLR4) и стимулируя продукцию иммуноглобулина A (IgA) [16,17]. Эти изменения способствуют усилиению локального иммунитета. Например, БЦЖ-вакцинация изменяет микробиоту легких и кишечника, что коррелирует с улучшением иммунного ответа [16].

Дополнительный механизм включает формирование резидентных Т-клеток памяти (Trm) в тканях. Интраназальная вакцинация живым аттенуированным вирусом гриппа индуцирует CD8+ Trm-клетки в дыхательных путях, которые обеспечивают перекрестную защиту против гетерологичных штаммов за счет распознавания консервативных вирусных эпитопов [18]. Эти механизмы дополняют тренированный иммунитет, усиливая неспецифическую защиту.

Неспецифическое действие пневмококковой вакцины

Клинические эффекты против вирусных инфекций

Неспецифическое действие пневмококковых коньюгированных вакцин (ПКВ) было продемонстрировано рядом клинических наблюдений. Показано, что ПКВ способствуют снижению риска госпитализаций, ассоциированных с респираторно-синцитиальным вирусом (РСВ), в педиатрической популяции. Популяционные исследования, проведенные в Австралии и Израиле, выявили значительное уменьшение частоты госпитализаций по поводу РСВ-инфекции и внебольничной альвеолярной пневмонии с РСВ-позитивным статусом после внедрения программ ПКВ-вакцинации. В отдельных группах, особенно среди детей раннего возраста, снижение достигало 30% [4, 5]. Одним из возможных объяснений данного феномена является известное синергическое взаимодействие пневмококка и РСВ в респираторном тракте. Таким образом, сокращение колонизации *Streptococcus pneumoniae* или частоты пневмококковых инфекций может опосредованно уменьшать тяжесть и заболеваемость вирусными респираторными патологиями.

Систематический обзор, включавший анализ эффективности различных ПКВ (ПКВ7, ПКВ9, ПКВ10 и ПКВ13), подтвердил их протективное действие в отношении гриппа и сезонных коронавирусов. Согласно исследованию Domínguez et al. (2013), вакцинация ПКВ7 ассоциировалась со статистически значимым снижением частоты госпитализаций, обусловленных гриппом A/H1N1pdm09, на 41%, однако не продемонстрировала влияния на заболеваемость сезонным гриппом в эпидемиологический сезон 2010–2011 гг. Авторы предполагают, что наблюдаемый протективный эффект может быть опосредован предотвращением бактериальных пневмококковых осложнений, а не прямым противовирусным действием [3]. Достоверного снижения заболеваемости адено-вирусной или риновирусной инфекцией как в детской, так и во взрослой популяции также зафиксировано не было [19].

Защита от бактериальных патогенов и осложнений

Помимо влияния на вирусные инфекции, ПКВ демонстрируют выраженную защитную активность в отношении других бактериальных патогенов. Согласно данным клинических исследований, схема вакцинации ПКВ13, включающая 2 первичные дозы с последующей ревакцинацией, обеспече-

чивает 87,2% эффективность в профилактике внебольничной альвеолярной пневмонии, вызванной вакцин-специфичными серотипами *Streptococcus pneumoniae*, у детей в возрасте 12 – 35 мес. [20]. Важным является и влияние ПКВ на частоту рецидивирующего острого среднего отита (рОСО) в педиатрической популяции. Когортные и популяционные исследования последних лет свидетельствуют о том, что своевременная иммунизация ПКВ после первого эпизода среднего отита у младенцев младше 2 месяцев достоверно снижает риск развития рОСО. Наблюданное снижение частоты рецидивов варьирует в диапазоне 10 – 28% на протяжении нескольких лет последующего наблюдения [21 – 23].

Молекулярные механизмы действия ПКВ

ПКВ модулируют врожденные иммунные реакции, усиливая приток моноцитов и макрофагов в легкие и повышая их способность к внутриклеточному уничтожению *Streptococcus pneumoniae* даже без предшествующей колонизации [24]. Эти изменения указывают на феномен тренированного иммунитета, хотя прямых доказательств у людей пока недостаточно. В мышной модели при введении ПКВ увеличивались уровни моноцитарного хемоатрактантного белка 1 (МСР-1) и снижались уровни воспалительных цитокинов, что подтверждает ре-программирование врожденного иммунитета [25].

Вакцинация ПКВ13 вызывает дифференциальное метилирование сотен позиций в геноме, особенно в генах, связанных с активацией Т-клеток и иммунной регуляцией, таких как HLA-DPB1 и интерлейкин-6 (IL-6) [26, 27]. Эти эпигенетические модификации коррелируют с силой антителного ответа на вакцинацию и поддерживают неспецифическую защиту. Однако маркер модификации гистонов H3K4me3 после ПКВ-вакцинации не был подтвержден [28].

ПКВ стимулирует продукцию иммуноглобулина А (IgA), включая перекрестно-реактивные антитела против близкородственных серотипов пневмококка (например, 6A, 6C, 6D) [29, 30]. Системная иммунизация ПКВ вызывает преобладающий IgA2-ответ в лимфоцитах периферической крови с пиком антител через 2 недели после вакцинации [29]. Вакцины на основе пневмококкового поверхностного белка А (PspA) усиливают широкий антителный ответ к гетерологичным молекулам PspA [31]. Кроме того, ПКВ активируют NK-клетки, повышая продукцию IFN- γ в 4 раза, что определяет противовирусную защиту в слизистых дыхательных путей [32].

Перспективы и нерешенные вопросы

Современные исследования неспецифических эффектов пневмококковых коньюгированных вакцин открывают новые перспективы для профилак-

тической медицины, выходящие далеко за рамки традиционного представления о вакцинопрофилактике. Полученные данные свидетельствуют о необходимости пересмотра существующих подходов к использованию этих препаратов с учетом их широкого иммуномодулирующего потенциала. Особый клинический интерес представляет возможность применения ПКВ для усиления защиты против респираторных инфекций у уязвимых групп населения, включая недоношенных детей, пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями и лиц с различными формами иммунодефицита.

Важнейшим направлением современных исследований становится изучение популяционных эффектов массовой вакцинации, которые могут проявляться в формировании своеобразного двойного коллективного иммунитета, способного влиять на циркуляцию как бактериальных, так и вирусных патогенов. Этот аспект приобретает особую актуальность в контексте глобальной борьбы с антимикробной резистентностью, поскольку опосредованное снижение частоты бактериальных осложнений респираторных вирусных инфекций может существенно уменьшить объем необоснованной антибактериальной терапии.

Перспективным направлением научного поиска является углубленное изучение молекулярных механизмов неспецифического действия ПКВ, включая процессы эпигенетического репрограммирования иммунных клеток, формирования перекрестно-реактивных антигенных детерминант и модуляции функции врожденных лимфоидных клеток. Эти фундаментальные исследования должны быть дополнены клиническими исследованиями, направленными на оптимизацию схем вакцинации и оценку эффективности новых многовалентных препаратов с точки зрения реализации их неспецифических эффектов.

Существенным доказательством могут быть международные многоцентровые исследования, позволяющие унифицировать методологию оценки неспецифических эффектов и сравнивать результаты, полученные в различных популяциях с разными календарями вакцинации. Важное значение имеет моделирование популяционных эффектов при различных уровнях охвата вакцинацией, а также изучение долгосрочного влияния на циркуляцию антибиотикорезистентных штаммов.

Литература

1. Giamarellos-Bourboulis E.J., Tsilika M., Moorlag S., et al. Activate: Randomized Clinical Trial of BCG Vaccination against Infection in the Elderly. *Cell.* 2020;183(2):315-323. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.051>
2. Benn C.S., Fisker A.B., Whittle H.C., Aaby P. Implications of non-specific effects of childhood vaccines for global health. *Lancet Glob Health.* 2020;8(5):e698-e705. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30073-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30073-7)

3. Domínguez A., et al. Benefit of conjugate pneumococcal vaccination in preventing influenza hospitalization in children: a case-control study. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2013;32(4):330-334. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318280a34b>
4. Fathima P., et al. The Impact of Pneumococcal Vaccination on Bacterial and Viral Pneumonia in Western Australian Children: Record Linkage Cohort Study of 469589 Births, 1996-2012. *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):1075-1085.
5. Le H., et al. Pneumococcal Conjugate Vaccines Are Protective Against Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Infants: A Population-Based Observational Study. *Open Forum Infectious Diseases.* 2023;10(4):ofad199. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad199>
6. Lewnard J.A., et al. Association of Pneumococcal Conjugate Vaccination With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection Among Older Adult Recipients of Coronavirus Disease 2019 Vaccines: A Longitudinal Cohort Study. *J Infect Dis.* 2024;230(5):e1082-e1091.
7. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор). Отчет о заболеваемости ОРВИ в Российской Федерации за 2023 год.
8. Netea M.G., et al. Trained Immunity: An Ancient Way of Remembering. *Cell Host Microbe.* 2017;21(3):297-300. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.02.003>
9. Netea M.G., et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(6):375-388. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>
10. Sánchez-Ramón S., Conejero L., Netea M.G., et al. Trained Immunity-Based Vaccines: A New Paradigm for the Development of Broad-Spectrum Anti-infectious Formulations. *Front Immunol.* 2018;9:2936. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02936>
11. Aaby P., Roth A., Ravn H., et al. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *J Infect Dis.* 2011;204(2):245-252. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir240>
12. de Bree L.C.J., et al. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Semin Immunol.* 2018;39:35-43. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.06.002>
13. Aaby P., Martins C.L., Garly M.L., et al. Non-specific effects of standard measles vaccine at 4.5 and 9 months of age on childhood mortality: randomised controlled trial. *BMJ.* 2010;341:c6495. <https://doi.org/10.1136/bmj.c6495>
14. Bekkering S., Arts R.J.W., Novakovic B., et al. Metabolic Induction of Trained Immunity through the Mevalonate Pathway. *Cell.* 2018;172(1-2):135-146. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.025>
15. Arts R.J.W., Moorlag S.J.C.F.M., Novakovic B., et al. BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host Microbe.* 2018;23(1):89-100. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010>
16. Silva F., Enaud R., Creissen E., Henao-Tamayo M., Delhaes L., Izzo A. Mouse Subcutaneous BCG Vaccination and *Mycobacterium tuberculosis* Infection Alter the Lung and Gut Microbiota. *Microbiol Spectr.* 2022;10:e01693-21. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01693-21>
17. Lynn D.J., Benson S.C., Lynn M.A., et al. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol.* 2022;22:33-46. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00554-7>
18. Pizzolla A., Nguyen T.H.O., Smith J.M., et al. Resident memory CD8+ T cells in the upper respiratory tract prevent pulmonary influenza virus infection. *Sci Immunol.* 2017;2(12):eaam6970. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aam6970>
19. Sepúlveda-Pachón I.T., Dunne E.M., Hanquet G., et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Viral Respiratory Infections: A Systematic Literature Review. *J Infect Dis.* 2024;230(3):e657-e667. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae125>
20. Lewnard J.A., Givon-Lavi N., Dagan R. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines against community-acquired alveolar pneumonia attributable to vaccine-serotype *Streptococcus pneumoniae* among children. *Clin Infect Dis.* 2021;73(7):e1423-e1433.
21. Ziv O., et al. The effect of pneumococcal conjugated vaccines on occurrence of recurrent acute otitis media among infants diagnosed with acute otitis media at an age younger than 2 months. *Eur J Pediatr.* 2023;182(6):2873-2879.
22. Marom T., et al. Pneumococcal conjugated vaccines decreased acute otitis media burden: a population-based study in Israel. *J Pediatr.* 2021;235:233-238.e3.
23. Fortanier A.C., et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;(5):CD001480.
24. Mimura K., 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.
25. Ladomenou F., Kosmeri C., Siomou E. Host Defense Susceptibility and Invasive Streptococcal Infections. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2024;43(9):e314-e317.
26. Pischedda S., et al. Changes in epigenetic profiles throughout early childhood and their relationship to the response to pneumococcal vaccination. *Clin Epigenetics.* 2021;13:1-12.
27. Lue C., Tarkowski A., Mestecky J. Systemic immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine induces a predominant IgA2 response of peripheral blood lymphocytes and increases of both serum and secretory anti-pneumococcal antibodies. *J Immunol.* 1988;140(11):3793-3800.
28. Shi Y., et al. The 15-valent pneumococcal conjugate vaccine V114 induces cross-reactive antibodies against pneumococcal serotype 6C. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;19(2):2235238.
29. Nabors G.S., et al. Immunization of healthy adults with a single recombinant pneumococcal surface protein A (PspA) variant stimulates broadly cross-reactive antibodies to heterologous PspA molecules. *Vaccine.* 2000;18(17):1743-1754.
30. Gazi U., et al. Importance of NK Cells in Cellular and Humoral Responses Triggered by *Pneumococcus* Vaccination. *Int Arch Allergy Immunol.* 2024;185(4):362-369.

References

1. Giamarellos-Bourboulis E.J., Tsilika M., Moorlag S., et al. Activate: Randomized Clinical Trial of BCG Vaccination against Infection in the Elderly. *Cell.* 2020;183(2):315-323. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.051>
2. Benn C.S., Fisker A.B., Whittle H.C., Aaby P. Implications of non-specific effects of childhood vaccines for global health. *Lancet Glob Health.* 2020;8(5):e698-e705. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30073-7](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30073-7)
3. Domínguez A., et al. Benefit of conjugate pneumococcal vaccination in preventing influenza hospitalization in children: a case-control study. *Pediatric Infectious Disease Journal.* 2013;32(4):330-334. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318280a34b>
4. Fathima P., et al. The Impact of Pneumococcal Vaccination on Bacterial and Viral Pneumonia in Western Australian Children: Record Linkage Cohort Study of 469589 Births, 1996-2012. *Clin Infect Dis.* 2018;66(7):1075-1085.
5. Le H., et al. Pneumococcal Conjugate Vaccines Are Protective Against Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations

- in Infants: A Population-Based Observational Study. *Open Forum Infectious Diseases*. 2023;10(4):ofad199. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad199>
6. Lewnard J.A., et al. Association of Pneumococcal Conjugate Vaccination With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection Among Older Adult Recipients of Coronavirus Disease 2019 Vaccines: A Longitudinal Cohort Study. *J Infect Dis*. 2024;230(5):e1082-e1091.
7. Federal Service for Surveillance on Consumer Rights Protection and Human Wellbeing (Rospotrebnadzor). Report on the incidence of ARVI in the Russian Federation for 2023. (In Russ.)
8. Netea M.G., et al. Trained Immunity: An Ancient Way of Remembering. *Cell Host Microbe*. 2017;21(3):297-300. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.02.003>
9. Netea M.G., et al. Defining trained immunity and its role in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(6):375-388. <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0285-6>
10. Sánchez-Ramón S., Conejero L., Netea M.G., et al. Trained Immunity-Based Vaccines: A New Paradigm for the Development of Broad-Spectrum Anti-infectious Formulations. *Front Immunol*. 2018;9:2936. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02936>
11. Aaby P., Roth A., Ravn H., et al. Randomized trial of BCG vaccination at birth to low-birth-weight children: beneficial nonspecific effects in the neonatal period? *J Infect Dis*. 2011;204(2):245-252. <https://doi.org/10.1093/infdis/jir240>
12. de Bree L.C.J., et al. Non-specific effects of vaccines: Current evidence and potential implications. *Semin Immunol*. 2018;39:35-43. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2018.06.002>
13. Aaby P., Martins C.L., Garly M.L., et al. Non-specific effects of standard measles vaccine at 4.5 and 9 months of age on childhood mortality: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;341:c6495. <https://doi.org/10.1136/bmj.c6495>
14. Bekkering S., Arts R.J.W., Novakovic B., et al. Metabolic Induction of Trained Immunity through the Mevalonate Pathway. *Cell*. 2018;172(1-2):135-146. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.11.025>
15. Arts R.J.W., Moorlag S.J.C.F.M., Novakovic B., et al. BCG Vaccination Protects against Experimental Viral Infection in Humans through the Induction of Cytokines Associated with Trained Immunity. *Cell Host Microbe*. 2018;23(1):89-100. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010>
16. Silva F., Enaud R., Creissen E., Henao-Tamayo M., Delhaes L., Izzo A. Mouse Subcutaneous BCG Vaccination and *Mycobacterium tuberculosis* Infection Alter the Lung and Gut Microbiota. *Microbiol Spectr*. 2022;10:e01693-21. <https://doi.org/10.1128/spectrum.01693-21>
17. Lynn D.J., Benson S.C., Lynn M.A., et al. Modulation of immune responses to vaccination by the microbiota: implications and potential mechanisms. *Nat Rev Immunol*. 2022;22:33-46. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00554-7>
18. Pizzolla A., Nguyen T.H.O., Smith J.M., et al. Resident memory CD8+ T cells in the upper respiratory tract prevent pulmonary influenza virus infection. *Sci Immunol*. 2017;2(12):eaam6970. <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aam6970>
19. Sepúlveda-Pachón I.T., Dunne E.M., Hanquet G., et al. Effect of Pneumococcal Conjugate Vaccines on Viral Respiratory Infections: A Systematic Literature Review. *J Infect Dis*. 2024;230(3):e657-e667. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiae125>
20. Lewnard J.A., Givon-Lavi N., Dagan R. Effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines against community-acquired alveolar pneumonia attributable to vaccine-serotype *Streptococcus pneumoniae* among children. *Clin Infect Dis*. 2021;73(7):e1423-e1433.
21. Ziv O., et al. The effect of pneumococcal conjugated vaccines on occurrence of recurrent acute otitis media among infants diagnosed with acute otitis media at an age younger than 2 months. *Eur J Pediatr*. 2023;182(6):2873-2879.
22. Marom T., et al. Pneumococcal conjugated vaccines decreased acute otitis media burden: a population-based study in Israel. *J Pediatr*. 2021;235:233-238.e3.
23. Fortanier A.C., et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing acute otitis media in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(5):CD001480.
24. Mimura K., 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.
25. Ladomenou F., Kosmeri C., Siomou E. Host Defense Susceptibility and Invasive Streptococcal Infections. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2024;43(9):e314-e317.
26. Pischedda S., et al. Changes in epigenetic profiles throughout early childhood and their relationship to the response to pneumococcal vaccination. *Clin Epigenetics*. 2021;13:1-12.
27. Lue C., Tarkowski A., Mestecky J. Systemic immunization with pneumococcal polysaccharide vaccine induces a predominant IgA2 response of peripheral blood lymphocytes and increases of both serum and secretory anti-pneumococcal antibodies. *J Immunol*. 1988;140(11):3793-3800.
28. Shi Y., et al. The 15-valent pneumococcal conjugate vaccine V114 induces cross-reactive antibodies against pneumococcal serotype 6C. *Hum Vaccin Immunother*. 2023;19(2):2235238.
29. Nabors G.S., et al. Immunization of healthy adults with a single recombinant pneumococcal surface protein A (PspA) variant stimulates broadly cross-reactive antibodies to heterologous PspA molecules. *Vaccine*. 2000;18(17):1743-1754.
30. Gazi U., et al. Importance of NK Cells in Cellular and Humoral Responses Triggered by *Pneumococcus* Vaccination. *Int Arch Allergy Immunol*. 2024;185(4):362-369.

Авторский коллектив:

Мирзова Алла Умарбиеевна – аспирант Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, тел.: +7-999-513-29-37, e-mail: mirzovaalla476@gmail.com

Жданов Константин Валерьевич – директор Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, e-mail: zhdanovkv@rambler.ru

Харит Сусанна Михайловна – руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Федерального научно-клинического центра инфекционных болезней; профессор кафедры инфекционных болезней у детей ФП и ДПО Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета, д.м.н., профессор; e-mail: kharit-s@mail.ru