

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ПЕРВЫЙ САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ АКАДЕМИКА И. П. ПАВЛОВА»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

ЯППАРОВ

Рафаэль Галиевич

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО И ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО  
ОТВЕТА НА ВАКЦИНАЦИЮ ПРОТИВ ГРИППА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-  
ИНФЕКЦИЕЙ

14.01.09 – Инфекционные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Лиознов Дмитрий Анатольевич,  
доктор медицинских наук

Санкт-Петербург

2020

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ГРИППА У ЛИЦ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА .....	11
1.1. Грипп у больных ВИЧ-инфекцией.....	11
1.2. Регуляторные аспекты вакцинопрофилактики гриппа у ВИЧ-инфицированных пациентов .....	12
1.3. Эффективность и безопасность вакцинопрофилактики гриппа у ВИЧ-позитивных лиц .....	15
1.3.1. Влияние вакцинации на клинико-лабораторные характеристики течения ВИЧ-инфекции .....	15
1.3.2. Реагтогенность вакцин против гриппа у ВИЧ-инфицированных лиц .....	17
1.3.3. Клиническая эффективность вакцинации против гриппа больных ВИЧ-инфекцией .....	19
1.3.4. Иммунологическая эффективность вакцинации против гриппа в зависимости от характеристик течения ВИЧ-инфекции.....	19
1.3.5. Иммуногенность различных типов вакцин против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией.....	23
1.4. Клеточно-опосредованные реакции как мишени формирования поствакцинального иммунного ответа у пациентов с ВИЧ-инфекцией .....	28
1.4.1. Т-клеточный иммунологический ответ как вектор совершенствования вакцины против гриппа .....	28
1.4.2. Т-клеточный ответ на прививку против гриппа ВИЧ-негативных лиц .....	28
1.4.3. Клеточно-опосредованные реакции на прививку против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией.....	32
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1. Общая характеристика больных и принципы формирования групп.....	36
2.2. Методы исследования .....	39
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ПРИВИТЫХ ПРОТИВ ГРИППА.....	45
3.1. Динамика иммунологических и вирусологических показателей у пациентов с ВИЧ- инфекцией, вакцинированных против гриппа .....	45
3.2. Показатели клинического и биохимического анализа крови больных ВИЧ- инфекцией, привитых против гриппа .....	48

3.3.	Общие и местные реакции после введения вакцины против гриппа у ВИЧ-инфицированных лиц .....	55
3.3.1.	Общие реакции после введения противогриппозной вакцины.....	55
3.3.2.	Местные реакции после введения противогриппозной вакцины .....	58
3.4.	Заболеваемость гриппом и ОРВИ в поствакцинальный период у привитых против гриппа больных ВИЧ-инфекцией.....	58
ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСТАВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА К ВИРУСАМ ГРИППА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ .....		62
4.1.	Динамика титров специфических антител к антигенам вирусов гриппа у больных ВИЧ-инфекцией после иммунизации .....	62
4.2.	Показатели иммуногенности противогриппозной вакцины у ВИЧ-инфицированных лиц.....	74
4.3.	Иммунный ответ на вакцинацию у пациентов с ВИЧ-инфекцией, серонегативных к вирусам гриппа .....	76
ГЛАВА 5. ФОРМИРОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА .....		85
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		95
ВЫВОДЫ .....		104
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....		106
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....		107
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....		108
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		109

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Грипп является опасным и потенциально наиболее тяжелым заболеванием среди острых респираторных вирусных инфекций. Регулярная и значимая изменчивость вирусов гриппа определяет развитие ежегодных сезонных эпидемий и периодические глобальные пандемии инфекции. Существенную опасность грипп представляет для определенных когорт популяции, так называемых групп риска, куда относят и лиц с иммунодефицитными состояниями, в том числе больных ВИЧ-инфекцией [12; 188]. Известно, что лица, живущие с ВИЧ, болеют гриппом тяжелее, нередко госпитализируются, у них чаще развиваются осложнения и летальный исход заболевания [29; 31; 83]. Особенно это актуально для больных с глубокой иммуносупрессией и/или не получающих антиретровирусную терапию [56; 148; 160].

Всемирная организация здравоохранения рекомендует регулярную иммунизацию против гриппа лиц с хроническими болезнями и иммунодефицитными состояниями [189]. В ряде государств разработаны национальные рекомендации по вакцинопрофилактике гриппа у лиц живущих с ВИЧ-инфекцией. Так, ежегодно прививают против гриппа ВИЧ-инфицированных жителей Франции, Великобритании, США, Канады, Австралии и ряда других стран [47; 49; 86; 89]. В Российский национальный календарь профилактических прививок в перечень лиц, подлежащих обязательной вакцинации против гриппа, больные ВИЧ-инфекцией не включены [17]. Разработка таких рекомендаций для нашей страны требует дополнительных исследований.

Для безопасного применения иммунобиологических препаратов у больных с иммунодефицитом, необходима уверенность в отсутствии негативных последствий. Многолетний опыт вакцинации против гриппа больных ВИЧ-инфекцией в мире показал неоднозначные результаты.

Известны случаи повышения вирусной нагрузки ВИЧ и/или снижения количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови привитых в поствакцинальный период [50; 74]. Но большинство наблюдений свидетельствует об отсутствии или кратковременности таких изменений. В случае их развития – клинического значения они не имели и не приводили к ухудшению течения ВИЧ-инфекции [125; 193].

Эффективность противогриппозных вакцин традиционно оценивают по развитию специфического гуморального ответа. У больных ВИЧ-инфекцией напряженность антителообразования отличается от здоровых лиц, а поствакцинальный иммунитет формируется хуже и ослабевает быстрее [68; 112; 183]. Не сложилось единого мнения о причинах иммунологической неэффективности вакцинации. С одной стороны, обсуждают роль факторов организма: возраст, уровень вирусемии ВИЧ, степени иммуносупрессии, наличие или отсутствие антиретровирусной терапии [94; 192; 194]. С другой стороны, немаловажными являются факторы вакцинного препарата: дозы антигенов, состав, схема иммунизации [118; 196].

Регулярная изменчивость вирусов гриппа также остается параметром, определяющим возможный неуспех вакцинации. В связи с этим продолжается поиск антигенных мишеней для создания вакцин, формирующих более широкий гетеросубтипный и стабильный иммунитет. В качестве эффекторов, обеспечивающих подобную защиту, могут выступать компоненты Т-клеточного иммунитета, а именно Т-клетки памяти [99; 195]. Немногочисленные и противоречивые сведения о клеточно-опосредованных реакциях на вакцинацию против гриппа у ВИЧ-инфицированных лиц обуславливает актуальность исследований в этой области.

### **Степень разработанности темы исследования**

Целесообразность и польза вакцинопрофилактики гриппа у больных ВИЧ-инфекцией общепризнана и не требует доказательств. Однако её безопасность и эффективность остаются в зоне пристального внимания в аспекте поиска оптимальных средств и схем иммунизации [69].

В Российской Федерации для массовой иммунизации преимущественно используют вакцины российского производства, отличающиеся составом от импортных препаратов, что ограничивает экстраполяцию зарубежного опыта и определяет необходимость отечественных исследований. В нашей стране разработаны рекомендации по вакцинопрофилактике гриппа у ВИЧ-инфицированных детей [7]. Исследований у взрослых лиц, живущих с ВИЧ, не проводили, нормативные документы, регламентирующие процедуру иммунизации взрослых больных против гриппа, не разработаны.

### **Цель исследования**

Охарактеризовать динамику клинических и лабораторных показателей у больных ВИЧ-инфекцией после вакцинации против гриппа для оценки её эффективности и безопасности

### **Задачи исследования**

1. Оценить динамику клинических, иммунологических и вирусологических показателей течения ВИЧ-инфекции после вакцинации против гриппа.
2. Проанализировать формирование и длительность гуморального иммунного ответа у привитых против гриппа больных ВИЧ-инфекцией и лиц контрольной группы.
3. Определить показатели Т-клеточной иммунологической памяти (количество Т-лимфоцитов с иммунофенотипами  $CD4^+CD45RO^+$  и  $CD8^+CD45RO^+$  в крови) и сопоставить их с параметрами специфического гуморального иммунного ответа у привитых против гриппа больных ВИЧ-инфекцией и лиц контрольной группы.
4. Провести сравнительную оценку реактогенности вакцины против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией и лиц контрольной группы.

### **Научная новизна исследования**

Впервые в России охарактеризованы клинические и лабораторные показатели течения ВИЧ-инфекции у взрослых больных после иммунизации против гриппа.

Показано недостаточное специфическое антителообразование после однократной иммунизации против гриппа больных ВИЧ-инфекцией с разной степенью иммуносупрессии. Выявлено отсутствие сероконверсии у пациентов с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови менее 200 клеток/мкл.

Выявлены схожие закономерности динамики показателей Т-клеточной иммунологической памяти (количества Т-лимфоцитов с иммунофенотипами CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> в крови) у привитых против гриппа ВИЧ-инфицированных и ВИЧ-неинфицированных лиц.

Установлено, что хотя общие и местные реакции на введение вакцины против гриппа развиваются у ВИЧ-инфицированных чаще, чем у лиц контрольной группы, однако носят типичный и транзиторный характер, имеют слабую степень выраженности и купируются самостоятельно.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследования**

Установлена неполноценность гуморального иммунного ответа на вакцинацию против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией.

Получены данные об отсутствии негативных изменений основных иммунологических, вирусологических, клинико-лабораторных параметров течения ВИЧ-инфекции после вакцинации больных против гриппа, что позволяет рекомендовать иммунизацию пациентов без мониторинга количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ в крови, показателей гемограммы и биохимического анализа крови.

Показана нецелесообразность определения количества Т-лимфоцитов с иммунофенотипом CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> в отдаленный период вакцинации против гриппа для оценки её иммунологической эффективности.

### **Методология и методы исследования**

Методологическая база исследования включает следующие методы: общенаучные (анализ, синтез и индукция), частные научные (описание, измерение, сравнение), а также диалектический метод.

Объект исследования – больные ВИЧ-инфекцией.

Предмет исследования: аспекты клинического и иммунологического ответа на вакцинацию против гриппа при разной степени ВИЧ-ассоциированной иммуносупрессии.

Методы исследования: клинический (физикальный), лабораторные (серологический, биохимический, молекулярно-биологический и др.); использованы методы описательной, сравнительной непараметрической и многофакторной статистики с определением выраженности взаимосвязей изучаемых факторов.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Введение вакцины против гриппа не вызывает прогрессирования ВИЧ-инфекции и не ухудшает общеклинические, иммунологические и вирусологические лабораторные показатели больных ВИЧ-инфекцией.
2. Общие и местные реакции на введение вакцины против гриппа развиваются у ВИЧ-инфицированных чаще, чем у лиц контрольной группы, однако носят типичный и транзиторный характер, имеют слабую степень выраженности, купируются самостоятельно, в том числе у больных с выраженным и тяжелым иммунодефицитом.
3. Гуморальный иммунный ответ на однократную вакцинацию против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией с разной степенью иммунодефицита не соответствует критериям иммуногенности. В случае его формирования, протективные титры антител сохраняются на протяжении не менее шести месяцев – срока, достаточного для защиты в сезон повышения заболеваемости гриппом.
4. После вакцинации против гриппа количество Т-лимфоцитов с иммунофенотипами CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> в крови, как у ВИЧ-инфицированных, так и у привитых контрольной группы демонстрируют тенденцию к снижению значений, что отражает схожесть иммунологических закономерностей и свидетельствует об адекватности иммунного ответа больных на введение вакцины. Показатели Т-клеточной



иммунологической памяти не различаются у привитых больных ВИЧ-инфекцией с разной выраженностью иммуносупрессии.

### **Внедрение**

Результаты исследования внедрены в работу Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; Государственного казённого учреждения здравоохранения Ленинградской области "Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями"; Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями», Республика Башкортостан, г. Уфа.

### **Достоверность и обоснованность результатов исследования**

Степень достоверности результатов исследования обеспечивается использованием в качестве теоретической и методологической базы диссертации фундаментальных исследований отечественных и зарубежных авторов по клинике и иммунологии вакцинального процесса, характеристикам противогриппозных вакцин и их применению у разных когорт ВИЧ-инфицированных; использованием информативных адекватных поставленным задачам методик исследования; применением современных методов сбора и обработки исходной информации; репрезентативным объемом выборки обследованных лиц (обследовано 175 пациентов, выделена группа сравнения 50 человек); обработкой полученных результатов с применением параметрических и непараметрических методов статистики; внутренней непротиворечивостью результатов исследования, принципиальной согласованностью данных по отдельным разделам с результатами предыдущих исследований в смежных областях.

### **Апробация результатов исследования**

Основные результаты диссертационного исследования были доложены на IV Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Социально-значимые и особо опасные заболевания» (Сочи, 1–4

ноября 2017г.), Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции» (Санкт-Петербург, 10–11 июня 2019г.), Республиканской научно-практической конференции «Актуальные вопросы лечения ВИЧ-инфекции и хронических вирусных гепатитов в Республике Башкортостан» (Уфа, 28 ноября 2019).

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки Российской Федерации для публикации основных научных результатов диссертаций.

#### **Личный вклад автора в проведенное исследование**

Автором лично был осуществлен подготовительный этап исследования – постановка цели и задач; сбор информации по теме диссертации, подбор и клиническое обследование и наблюдение пациентов, сбор и систематизация результатов лабораторных исследований, составлена электронная база данных и проведена статистическая обработка, проведен анализ и оформление результатов исследования. Лабораторные исследования непосредственно автором не проводились. Автором подготовлены публикации по результатам проведенного исследования.

#### **Структура и объем диссертации**

Диссертация изложена на 136 страницах печатного текста, состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, содержит 35 таблиц и 17 рисунков. Библиографический указатель включает 197 источников (30 отечественных и 167 зарубежных).

## ГЛАВА 1. ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ГРИППА У ЛИЦ, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ИММУНОДЕФИЦИТА ЧЕЛОВЕКА

### 1.1. Грипп у больных ВИЧ-инфекцией

Грипп занимает ведущие позиции в структуре инфекционной патологии человека, являясь наиболее серьезным заболеванием среди острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), регулярно вызывая эпидемии, что определяет не только медицинское, но и экономическое бремя болезни. Согласно статистике Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) ежегодно на планете заболевает гриппом 1 миллиард человек, из них от 3 до 5 миллионов переносят тяжелые формы болезни [190]. От связанных с гриппом респираторных осложнений умирает от 290 тыс. до 650 тыс. человек, а кумулятивные причины смерти, ассоциированные с этой болезнью, выводят грипп в лидеры по летальным исходам при инфекционных заболеваниях [3; 48; 108; 163].

В Российской Федерации по данным Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека (Роспотребнадзор) ведущее место в структуре инфекционных и паразитарных болезней в 2018 году, как и в предыдущие годы, занимали ОРВИ. В 2018 году ОРВИ переболело 20,9 % населения страны (зарегистрировано более 30,8 млн случаев). При этом заболеваемость гриппом составила 26,3 на 100 тыс. населения. В этиологической структуре летальных случаев преобладал грипп, вызванный вирусом А(Н1N1)рdm09, который после пандемии 2009 г. является основной причиной эпидемий гриппа во всем мире. [15].

Значительные негативные последствия тяжелых и осложненных форм гриппа, в том числе летальные исходы, развиваются у людей из так называемых групп риска. К ним относят детей в возрасте до 2 лет, людей старше 65 лет, беременных, пациентов с заболеваниями дыхательной, нервной, сердечно-сосудистой систем, заболеваниями крови, почек, печени,

сахарным диабетом и метаболическим синдромом, детей младше 19 лет, длительно употребляющих аспирин, лиц с иммунодефицитным состоянием, к которым относят также больных ВИЧ-инфекцией [12; 188]. Анализ летальности от гриппа А(Н1N1)pdm09 в России показал, что каждый десятый умерший имел иммунодефицитное состояние, включая ВИЧ-инфекцию [2].

Степень восприимчивости к новому штамму вируса гриппа А(Н1N1) и тяжесть течения вызванной им болезни повышается при наличии у ВИЧ-инфицированного больного выраженной иммуносупрессии, серьезных коморбидных состояний, и при отсутствии антиретровирусной терапии (АРТ) [160]. Эти постулаты подтверждают данные многолетних исследований в Африканских странах – регионе с высокой пораженностью ВИЧ и недостаточным охватом АРТ [31; 55; 58; 105; 147; 170].

ВИЧ-инфицированные люди имеют более высокий риск развития осложнений гриппа по сравнению с общей популяцией [83; 127]. Такое течение повышает частоту госпитализации и летальных исходов от гриппа у больных ВИЧ-инфекцией. [57; 141; 161; 171; 172]. Наиболее характерно это для больных, не получающих АРТ [29; 56; 148]. Также иммуносупрессия и тяжелое течение гриппа могут приводить к длительному выделению вируса гриппа больным и формированию устойчивых к противовирусным препаратам штаммов [139; 179].

## 1.2. Регуляторные аспекты вакцинопрофилактики гриппа у ВИЧ-инфицированных пациентов

Эффективным способом профилактики гриппа признана ежегодная, так называемая сезонная вакцинация. Так, Роспотребнадзор указывает на низкую заболеваемость привитых против гриппа лиц (2,8 на 100 тыс. вакцинированных) и отсутствие у них тяжелых форм заболевания, что подтверждает действенность иммунизации [16]. По мнению Главного государственного санитарного врача А. Ю. Поповой, для обеспечения

необходимого уровня популяционного иммунитета в Российской Федерации необходимо вакцинировать против гриппа ежегодно не менее 50 % населения, с охватом прививками не менее 90 % лиц из групп риска [21].

По оценке ВОЗ, для предотвращения эпидемии ежегодно прививать нужно не менее трети жителей страны, а в группах риска – не менее 75 %. В мире каждый год вакцинируют против гриппа около 5 % популяции, охват прививками лиц из групп риска составляет до 20 %. В США ежегодно получает противогриппозную вакцину каждый второй житель, в России – каждый третий, в Италии – каждый четвертый [8]. Динамика заболеваемости гриппом и охвата вакцинацией против гриппа в Российской Федерации представлена на Рисунке 1.

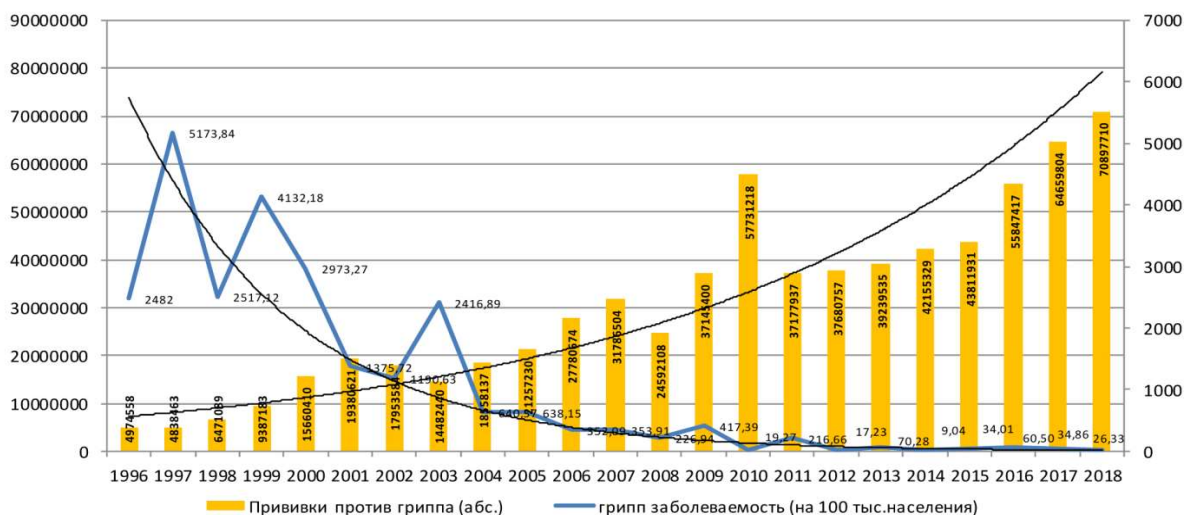


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости гриппом в РФ на 100 тыс. населения и число привитых против гриппа, абс. ед. [Источник: О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – С. 117]

ВОЗ рекомендует обязательную ежегодную вакцинацию против гриппа беременным женщинам, детям до 5 лет, пожилым людям, лицам с хроническими болезнями или иммунодефицитными состояниями, работникам здравоохранения [189].

Многолетний опыт вакцинопрофилактики гриппа у ВИЧ-инфицированных лиц во многих странах мира подтверждает возможность и

целесообразность её проведения. В ряде государств введены в действие национальные руководства по вакцинации больных ВИЧ-инфекцией, в том числе против гриппа.

Так, график ежегодной вакцинации утвержден в США, где одну дозу инактивированной или рекомбинантной вакцины рекомендовано вводить всем ВИЧ-инфицированным лицам в течение сезона гриппа [49; 115; 157]. В Австралии прививка показана всем ВИЧ-инфицированным взрослым и детям старше 6 месяцев [37].

В Канаде и Франции больным ВИЧ-инфекцией рекомендуют ежегодную иммунизацию инактивированной вакциной против гриппа. Живая аттенуированная вакцина может быть введена пациентам без клинических признаков болезни, получающих комбинированную АРТ не менее 16 недель, имеющих количество  $CD4^+$ -лимфоцитов не менее 200 клеток/мкл (или 15 %) и количество РНК ВИЧ в плазме крови менее 60 тыс. копий/мл [47; 89].

Европейское клиническое общество по СПИДу (European AIDS Clinical Society, EACS) также указывает на необходимость ежегодной вакцинации против гриппа всех больных ВИЧ-инфекцией [86].

В Великобритании и Южной Африке предлагают вводить трехвалентные или четырехвалентные вакцины против гриппа всем больным ВИЧ-инфекцией, независимо от количества  $CD4^+$ -лимфоцитов, вирусной нагрузки ВИЧ или наличия беременности [44; 80; 95].

По оценкам исследователей разных стран охват вакцинацией против гриппа ВИЧ-инфицированных лиц ежегодно растёт, но пока остается ниже рекомендованного для этой популяции уровня 70–95 % [81; 85; 103].

В нашей стране в утвержденном национальном календаре профилактических прививок нет указаний о вакцинации против гриппа больных ВИЧ-инфекцией [17]. В Санитарных правилах 3.1.2.3117–13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» в перечне лиц, относящихся к категории высокого риска заболевания гриппом и неблагоприятных его осложнений и подлежащих вакцинации против гриппа

в предэпидемический период в первую очередь, люди, живущие с ВИЧ, не указаны [24].

Отечественные публикации, освещающие вопросы вакцинации ВИЧ-инфицированных лиц, основаны на обзорах мировых практик и рекомендаций [18; 20; 28]. В справочнике по иммунопрофилактике В. К. Таточенко и Н. А. Озерецковский, комментируя показания национального календаря для прививки против гриппа, расширяют перечень, указывая больных с иммунными дефектами. Однако подход к иммунизации больных ВИЧ-инфекцией против гриппа не обсуждают [25].

Что же касается регламентирующих документов и руководств, то в России разработаны клинические рекомендации по вакцинопрофилактике для детей с ВИЧ-инфекцией. В них указана необходимость дополнительно к графику национального календаря прививать против гриппа детей с шестимесячного возраста и их окружение [7]. Также в методических рекомендациях «Грипп у взрослых» в перечне первоочередных показаний к вакцинации против гриппа указаны больные ВИЧ-инфекцией [2]. В тоже время, следует подчеркнуть, что национальные нормативные документы по вакцинации против гриппа ВИЧ-инфицированных взрослых в Российской Федерации отсутствуют. С учетом потребности клинической практики необходима разработка таких рекомендаций на основе исследований, что определило направление нашей работы.

### 1.3. Эффективность и безопасность вакцинопрофилактики гриппа у ВИЧ-позитивных лиц

#### 1.3.1. Влияние вакцинации на клинико-лабораторные характеристики течения ВИЧ-инфекции

Важным аспектом рациональной иммунопрофилактики является доказанная эффективность и безопасность применяемых препаратов и

режимов их введения. Особенно актуально это для людей, живущих с ВИЧ. В свете патогенеза заболевания, приводящего к иммунодефициту, механизмов действия вакцин, запускающих иммунологические реакции, и состава препаратов, включающих в ряде случаев ослабленные патогены и/или иммуноадьюванты, возникают опасения или сомнения, как в адекватности формирования поствакцинальной защиты, так и в отсутствии негативного влияния на течение ВИЧ-инфекции.

Небезынтересны, на наш взгляд, сообщения D. J. Skiest и T. Machala [164] и E. Martínez и соавторов [134], свидетельствующие о том, что после заражения гриппом у большинства пациентов не было значительного увеличения вирусной нагрузки ВИЧ или снижения количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. С другой стороны, недавние исследования показали, что сроки выделения вируса гриппа в случае заражения удлиняются у ВИЧ-инфицированных пациентов с низким содержанием CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, в отличие от сопоставимых сроков вирусывыделения у больных с сохранным иммунитетом и ВИЧ-негативных лиц [152; 181].

В ряде исследований разных лет оценили вирусную нагрузку ВИЧ и количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, как основных параметров, отражающих стабильность состояния больных ВИЧ-инфекцией и безопасность вакцины против гриппа. Несколько сообщений свидетельствуют об изменении этих показателей, как у взрослых, так и у детей на фоне введения вакцинальных препаратов. После прививки были зафиксированы повышение вирусной нагрузки ВИЧ и снижение количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов [74; 100; 169]. При этом более поздние исследования однозначно показали, что изменения эти были незначительные, преходящие, не приводящие к клиническому ухудшению и, соответственно, не требовавшие коррекции терапевтической тактики [112; 125]. Объяснением подъёма вирусной нагрузки может быть мобилизация латентного инфицированного резервуара CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов вследствие активирующего действия вакцины [63]. При этом A. Calmy с коллегами связали это с влиянием адьюванта как активатора клеток памяти, так как при введении через год



неадьювантной вакцины такого изменения вирусной нагрузки не получили даже у тех, у кого фиксировали ранее [46].

Большая же часть наблюдений, причем как ранних, так и недавних, доказали безопасность иммунизации больных ВИЧ-инфекцией разными составами вакцин против гриппа [67; 88; 97; 131; 146]. Так, описано сравнение противогриппозных вакцин, содержащих и не содержащих адьювант. Состав вакцины не ухудшал показатели вирусемии и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов [78; 107; 124]. Аналогично в исследовании E. Tanzi и соавторов после применения виросомальной вакцины у ВИЧ-инфицированных детей обсуждаемые лабораторные параметры оставались без изменений [168]. Два наблюдения J. S. King с коллегами за взрослыми и детьми после введения живой аттенуированной противогриппозной вакцины также доказали стабильность этих показателей [116; 117].

Заслуживает внимания и исследование P. S. Sullivan и соавторов [166]. На основании анализа 36 тыс. медицинских карт ВИЧ-инфицированных лиц старше 12 лет в 113 клиниках в 10 городах США авторы не обнаружили через 3–12 месяцев после вакцинации против гриппа отрицательного долгосрочного влияния иммунизации на количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, уровень РНК ВИЧ в крови, прогрессирование СПИДа или показатели летальных исходов.

Таким образом, вакцинация против гриппа у большинства больных ВИЧ-инфекцией не вызывает значительных изменений вирусной нагрузки и количества CD4<sup>+</sup>-клеток. В иных случаях повышение репликации ВИЧ обычно является преходящим и не определяет прогрессирование болезни. Данные положения обосновывают безопасность вакцинации против гриппа больных ВИЧ-инфекцией [51; 193].

### 1.3.2. Реактогенность вакцин против гриппа у ВИЧ-инфицированных лиц

Одним из аспектов безопасности иммунизации является степень реактогенности вакцин. Местные реакции определяют как явления, которые

происходят в месте прививки и проявляются покраснением, болью, уплотнением, зудом. Системные реакции представляют собой развитие лихорадки, недомогания, головной и мышечных болей, анорексии, тошноты и рвоты. В бюллетене ВОЗ о поствакцинальных реакциях [5] указано, что в ряде работ продемонстрирована более высокая частота местных реакций при использовании цельновирионных, адьювантных и интрадермальных вакцин по сравнению со сплит-вакцинами и субъединичными вакцинами. Местные реакции также чаще возникают при применении вакцин с «высоким» содержанием гемагглютинаина, по сравнению с препаратами, содержащими «низкую» дозу антигена.

Привитые ВИЧ-инфицированные люди показывают сопоставимые с общей популяцией иммунизированных уровень и степень реакций на вакцины против гриппа. В исследованиях адьювантных и неадьювантных вакцин у взрослых и детей, больных ВИЧ-инфекцией, показана хорошая переносимость препаратов, кратковременность и умеренность местных и системных реакций, отсутствие серьёзных нежелательных явлений [91; 102; 109; 177]. Похожие выводы сделали М. J. Levin с коллегами в ходе наблюдения за группами ВИЧ-инфицированных детей, привитых интраназальной живой аттенуированной или трехвалентной инактивированной противогриппозной вакциной для внутримышечного применения. Профиль безопасности обоих препаратов был сопоставим с реакциями детей без ВИЧ-инфекции. Интересен также факт этого исследования о сопоставимых сроках выделения вируса гриппа у привитых живой вакциной. У ВИЧ-инфицированных детей это время не удлинялось [126].

Безусловно, случаи серьёзных реакций не исключены, но это ситуации крайне редкие и связаны с наличием коморбидного состояния. Так, E. W. de Golian и соавторы наблюдали у 46-летней афроамериканки с ВИЧ-инфекцией случай генерализованного красного плоского лишая после вакцинации против гриппа [75]. В Италии P. De Nardo с коллегами описали случай септического шока и полиорганной недостаточности, возникших после

введения этанерцепта (ингибитор фактора некроза опухоли-альфа (анти-ФНО- $\alpha$ )) и вакцины против гриппа у ВИЧ-инфицированной женщины с ревматоидным артритом [76]. Такие события не отменяют вакцинацию, но требуют скрупулезного подхода к процедуре при схожих ситуациях.

Таким образом, значительный опыт, накопленный в отношении вакцинации против гриппа больных ВИЧ-инфекцией, свидетельствует о хорошем профиле безопасности и переносимости, ведь отмечаемые нежелательные явления обычно носят умеренный характер и проходят через несколько дней после их появления [50].

### 1.3.3. Клиническая эффективность вакцинации против гриппа больных ВИЧ-инфекцией

Профилактический эффект вакцинации заключается в предотвращении развития заболевания или уменьшении тяжести течения гриппа, снижении риска развития осложнений и летальных исходов. Сообщений об оценке клинической эффективности иммунизации против гриппа у лиц, живущих с ВИЧ, не так и много.

Так, С. Remschmidt и соавторы провели метаанализ публикаций по эффективности и безопасности трехвалентных инактивированных вакцин против гриппа у ВИЧ-инфицированных лиц. Были определены три рандомизированных контролируемых исследования и три когортных исследования, включающие в общей сложности 1562 ВИЧ-инфицированных пациента. У взрослых вакцинация предотвращала лабораторно подтвержденный грипп с эффективностью 71–85 %, у детей – 11 % [155].

Схожие данные получили S. A. Madhi с коллегами (2011, 2013) из Южной Африки. По результатам рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования трехвалентной инактивированной гриппозной вакцины среди ВИЧ-инфицированных взрослых авторы заявили эффективность 75,5 %, среди детей – 17,7 % [129; 131]. Позже эти же авторы

провели два двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследования трехвалентной инактивированной гриппозной вакцины среди ВИЧ-инфицированных беременных. Показатель эффективности вакцины составил 57,7 % [130].

В исследовании живой вакцины против гриппа D. Curtis и соавторы сообщили об аналогичных долях гриппоподобных заболеваний в течение всего сезона (12 % и 6 %) среди вакцинированных детей с ВИЧ-инфекцией и здоровых [70]. Коллектив исследователей P. M. Flynn с коллегами [87] и позже R. F. Pass и соавторы [151] диагностировали только три случая гриппа легкого течения во время наблюдения 150 ВИЧ-инфицированных детей и подростков, привитых против гриппа.

В ходе систематического обзора и метаанализа результатов вакцинации против гриппа C. R. Beck с коллегами показали, что после вакцинации пациенты с ВИЧ-инфекцией имеют значительно более низкие шансы заболевания по сравнению с пациентами, получавшими плацебо или непривитыми [38].

Таким образом, вакцинация против гриппа ВИЧ-инфицированных лиц имеет сопоставимую с общей популяцией привитых профилактическую эффективность. Однако степень её различается в разных когортах больных и может меняться при разных схемах проведения. Так, обсуждают оптимальные сроки иммунизации с учётом прогнозов наступления эпидемии [68]. В своей работе G. R. Werker и соавторы на математических моделях рассчитали, что для однократной вакцинации оптимальным временем является начало декабря [187]. К похожему заключению пришли E. R. Glinka с коллегами: ВИЧ-позитивные лица, вакцинированные в начале сезона, до 15 ноября, имели больше шансов заболеть гриппом или ОРВИ, чем те, кто был вакцинирован позже [98]. С другой стороны, при поздней вакцинации могут быть упущены возможности профилактики заболевания в случае раннего начала сезона гриппа [69].

#### 1.3.4. Иммунологическая эффективность вакцинации против гриппа в зависимости от характеристик течения ВИЧ-инфекции

Для объективной оценки эффективности принято определять иммуногенность вакцины по способности стимулировать выработку антител, специфичных к её антигенному составу. В 1996 году Комитет по патентованным лекарственным средствам (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP) Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency, EMA) опубликовал нормативные требования, необходимые для ежегодного обновления вакцин против сезонного гриппа [65]. Защитными титрами в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) установили значения не менее 1/40. Определены три критерия, которым должен соответствовать каждый из сезонных вакцинных штаммов гриппа. Для лиц в возрасте до 60 лет и старше соответственно коэффициент сероконверсии (кратность нарастания среднего геометрического титра антител после вакцинации в сравнении с исходным) должен быть более 2,5 и 2,0, показатель серопротекции (доля привитых, достигших титра не менее 1/40) – более 60 % и 70 %, показатель сероконверсии (доля лиц, показавших, по крайней мере, 4-кратное увеличение титра) – более 30 % и 40 % [4; 65].

Небезосновательны опасения, что иммуносупрессия нарушает формирование поствакцинального антительного ответа [122; 144]. Доказано укорочение сроков серопротекции после иммунизации больных ВИЧ-инфекцией [66; 113], хотя постпандемическая серопротекция и сероконверсия к гриппу А(Н1N1) у ВИЧ-инфицированных взрослых была аналогична популяции в целом, и не зависела от количества CD4<sup>+</sup>-клеток и вирусной нагрузки ВИЧ [120].

Исследователи, наблюдавшие привитых против гриппа больных ВИЧ-инфекцией, не пришли к единому мнению в отношении прогностических критериев иммунологического ответа на вакцину. Описана недостаточная иммуногенность как у детей, так и у взрослых, в том числе беременных.

Дефицит гуморальных и клеточных реакций выявляли у пожилых ВИЧ-инфицированных привитых [94]. В обсуждении роли вiremии ВИЧ и степени иммуносупрессии заявлены противоположные мнения. С одной стороны отмечается, что вне зависимости от количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, быстрый и устойчивый иммунологический ответ на вакцинацию развивается при подавленной вирусной нагрузке ВИЧ и на фоне АРТ [96; 104; 125; 135]. С другой – независимым от величины вирусной нагрузки ВИЧ предиктором худшего иммунного ответа на вакцинацию против гриппа называют количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, причем, чем ниже (менее 500, 350, 200 клеток/мкл крови), тем слабее и короче будет серопротекция [35; 42; 72; 90; 140; 151; 165; 176; 192].

В исследовании О. Manuel и соавторов объединены оба постулата: больные ВИЧ-инфекцией с подавленной вирусной нагрузкой и в отсутствии значимой иммуносупрессии формировали сопоставимый со здоровыми лицам серологический ответ [133]. Соответственно, ВИЧ-индуцированное иммунное повреждение, проявляющееся, в том числе высокой вирусной нагрузкой, низким количеством CD4<sup>+</sup>-клеток и прогрессирующим течением заболевания, связано с нарушением антителообразования после вакцинации [119; 194].

Известны и альтернативные мнения об отсутствии связи уровня вiremии ВИЧ, количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и даже возраста с иммуногенностью вакцин против гриппа [45; 109; 177; 180; 185]. Такая неоднозначность закономерна, учитывая различия групп привитых (дети, взрослые, беременные, влияние стадии ВИЧ-инфекции, доступности и адекватности АРТ) и средств и схем вакцинации. Но безусловное общее согласие в целесообразности иммунопрофилактики гриппа у ВИЧ-инфицированных больных ведет к обсуждению и изучению различных стратегий для повышения её эффективности.

### 1.3.5. Иммуногенность различных типов вакцин против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией

Так, пандемия гриппа А(Н1N1) 2009 года привела к масштабному анализу иммуногенности гриппозных вакцин, содержащих антиген нового штамма вируса, у больных ВИЧ-инфекцией. Ряд исследований демонстрировал низкую иммуногенность моновалентной вакцины с показателями серопротекции 30–49 % и сероконверсии 30 % [54; 114; 183]. При этом в других публикациях доложены результаты, соответствующие критериям иммуногенности с сероконверсией 50–63 % [78; 104; 123].

Исследования трехвалентных вакцин, содержащих, в том числе, антиген А(Н1N1)pdm09, также показали неоднозначные результаты. Общая иммуногенность противогриппозной вакцины по временным точкам и трем штаммам гриппа была недостаточной, большое число ВИЧ-инфицированных лиц формировало низкую сероконверсию по сравнению со здоровыми контрольными группами [61; 150; 156]. И наоборот, ряд исследователей показали, что иммунный ответ не отличался между ВИЧ-инфицированными и лицами контрольной группы после введения сезонной инактивированной трехвалентной неадьювантной вакцины [41; 143].

В США в исследованиях А. D. Curtis с коллегами [70] и А. Weinberg и соавторов [186] четырехвалентной живой аттенуированной вакциной против гриппа привили больных с подавленной вирусемией ВИЧ и с сохранным иммунитетом, 84 % которых получали АРТ. ВИЧ-инфицированные вакцинированные формировали клеточные, гуморальные и мукозальные ответы, сопоставимые с ответами неинфицированных лиц.

Модификацией вакцин, повышающей иммуногенность, является введение в их состав адьювантов – компонентов, стимулирующих иммунный ответ на антиген и/или модулирующих иммунные реакции. В зарубежных вакцинах против гриппа применяют преимущественно адьюванты на основе эмульсии «масло-в-воде», в частности MF59 (squalene emulsion) и AS03

(squalene/tocopherol emulsion). Добавление адьюванта позволяет уменьшить количество вакцинного антигена в препарате без потери, но с повышением его иммуногенных свойств. Исследования MF59- и AS03-адьювантных вакцин у здоровых взрослых и детей показывают более высокие уровни серопротекции и сероконверсии или достижение сопоставимой иммуногенности с гораздо меньшими дозами антигена [50]. AS03-адьювантные вакцины удлиняют персистенцию гуморальных и клеточно-опосредованных ответов на вакцину A(H1N1)pdm09 [178].

Применение адьювантных вакцин против гриппа в когорте ВИЧ-инфицированных больных вызывало индукцию высокого уровня серопротекции, сопоставимого с таковым у здоровых лиц контрольной группы (88–97 %). Однако сероконверсия произошла лишь у 36 % больных, в два раза меньше, чем у здоровых привитых. Поствакцинальный средний геометрический титр антител был ниже у ВИЧ-инфицированных пациентов, что исследователи связали с исходно высокими значениями титров антител у 80 % больных [111; 165]. При сравнении результатов иммунизации больных ВИЧ-инфекцией адьювантными и неадьювантными вакцинами J. Но и соавторы не получили различий в антительном ответе между исследуемыми группами [106]. В других случаях наблюдали низкие показатели ответа на однократное введение адьювантных вакцин [112; 180].

Для повышения иммуногенности применяют также тактику дополнительного (бустерного) введения вакцины через несколько недель/месяцев. На повторную встречу с антигеном иммунная система реагирует интенсивнее, быстрее запускает антителообразование, что приводит к более длительной и напряженной защите. Так, при бустер-иммунизации против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией уровень серопротекции после первой дозы вакцины достиг 77–80 %, уровень сероконверсии – 67–74 %. После повторного введения с интервалом три–четыре недели показатели составили 87–97 % и 86 % соответственно. При этом серопротекцию регистрировали у 40 % привитых через шесть месяцев наблюдения с



тенденцией к лучшему сохранению иммунитета у получивших две дозы вакцины [46; 60; 142]. Среди исходно серонегативных к гриппу ВИЧ-инфицированных больных две дозы вакцины позволили большему проценту вакцинированных ответить на вакцину и вызвали более высокие титры антител к гемагглютинирующему вирусу гриппа [191].

В результате иммунизации ВИЧ-позитивных детей Р. Palma с коллегами зарегистрировали после первой дозы MF59-адьювантной вакцины показатель сероконверсии 60 % против 82 % в контрольной группе здоровых детей. На введение второй дозы вакцины различий в частоте сероконверсии между двумя группами авторы не наблюдали. Как видно, одной дозы адьювантной вакцины было достаточно для обеспечения у детей адекватного уровня защиты против гриппа [149]. Напротив, в исследовании Р. М. Flynn и соавторов именно после двукратной иммунизации 80 % детей достигли сероконверсии и серопротекции, что значительно превышало показатели после однократной вакцинации. Однако доля привитых с достаточным антительным ответом была ниже, чем среди детей без ВИЧ-инфекции, и наличие иммуносупрессии снижало иммуногенность вакцины [87].

В своем исследовании С. А. Siegrist с коллегами сравнили формирование иммунологической памяти, оценив реакции на сезонную вакцину против гриппа, введенную через год после двукратной иммунизации адьювантной вакциной. Среди ВИЧ-инфицированных привитых отмечена длительная циркуляция антител и даже более сильный ответ на неадьювантную сезонную вакцину, чем среди здоровых лиц контрольной группы, которые адьювантную вакцину получили однократно [162].

При сравнении стратегий бустер-иммунизации адьювантными и неадьювантными вакцинами против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией получена лучшая иммуногенность препаратов с адьювантами [62]. Так, показатель серопротекции после одной дозы вакцины без адьюванта составил 75 %, с адьювантом – 93 %, показатель сероконверсии – 71 % и 88 % соответственно. После повторного введения неадьювантной вакцины уровень

серопротекции достиг 92 %, адьювантной – 98 %, уровень сероконверсии – соответственно, 87 % и 97 % [124]. В тоже время, эти преимущества в данном исследовании неочевидны, так как достаточную иммуногенность продемонстрировала и неадьювантная вакцина уже после первой прививки.

Более убедительными оказались результаты исследования С. Durier и соавторов. Через шесть месяцев после бустер-иммунизации против гриппа неадьювантной вакциной ВИЧ-инфицированных лиц показатель серопротекции составил 59 %, и через 12 месяцев – 49 %. В группе привитых адьювантной вакциной результаты достигли 84 % и 70 % соответственно [82].

Таким образом, как содержащие, так и не содержащие адьювант вакцины против гриппа нередко соответствовали критериям иммуногенности у ВИЧ-позитивных и ВИЧ-негативных лиц после однократной прививки. В тоже время, более низкие титры антител наблюдались у больных по сравнению со здоровыми привитыми. Вторая доза любой вакцины не всегда компенсировала недостаточный серологический ответ у ВИЧ-инфицированных лиц [83].

Обсуждаемой стратегией повышения иммуногенности вакцин против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией является применение двойных или увеличенных доз антигенов в препаратах. Такой подход в ряде исследований показал обнадеживающие результаты. Так, лучшей серопротекции и частоты сероконверсии достигали при вакцинации ВИЧ-инфицированных лиц высокодозной вакциной, чем при введении стандартной дозы [84; 138]. У беременных бустерная прививка высокодозной вакциной формировала высокий и стойкий уровень защиты [158]. Однако отмечено, что эффективный трансплацентарный перенос антител происходит, но серопротекция у младенцев быстро ослабевает [32].

После вакцинации иммуносупрессивных детей Н. Nakim с коллегами не обнаружили различий в сероконверсии или серопротекции между привитыми высокой или стандартной дозой трехвалентной инактивированной вакцины [101].

Способы введения противогриппозных вакцин также привлекли внимание исследователей в поиске методов повышения иммуногенности. Внутрикожные формы препаратов имеют иммунологические преимущества. Дерма содержит сеть дендритных антигенпрезентирующих клеток, составляющих до 2 % всех клеток кожи, и имеет высокую плотность кровеносных и лимфатических сосудов, что обеспечивает вакцинным антигенам оптимальные условия контакта для запуска адекватного иммунного ответа.

Результаты иммунизации ВИЧ-инфицированных больных внутрикожными вакцинами против гриппа соответствовали критериям иммуногенности СРМР, но преимуществ перед внутримышечными формами не выявили даже при повышении дозы антигена [36; 159]. По другим данным, способ вакцинации не влиял на выработку антител, их авидность, реакцию Т- или В-лимфоцитов у инфицированных и неинфицированных ВИЧ привитых лиц [35].

Однако, в крупном исследовании в Тайланде S. Garg и соавторы не получили достаточной иммуногенности внутрикожной вакцины, несмотря на увеличение дозы антигена, и в целом все показатели были схожи с полученными при внутримышечном введении препарата. Такой результат авторы объяснили меньшим охватом АРТ привитых в Тайланде (40–45 %) и, соответственно, наличием у 81–83 % больных определяемой вирусной нагрузки ВИЧ [93].

Таким образом, в настоящее время очевидно, что противогриппозные вакцины у больных ВИЧ-инфекцией, обладают меньшей иммуногенностью, чем в общей популяции. Рассмотренные стратегии повышения иммунного ответа имеют переменный успех. Авторы систематических обзоров и метаанализа публикаций по этому вопросу считают наиболее перспективными тактики применения адъювантных вакцин, бустер-иммунизации или высокодозную вакцинацию [110; 118; 194; 196]. Безусловно в определенных группах больных (дети, беременные, лица с глубокой иммуносупрессией,

пациенты, не получающие АРТ) поиск лучших стратегий специфической профилактики гриппа остается наиболее актуальным [39; 72]. Также есть наблюдения, свидетельствующие о том, что регулярная сезонная вакцинация повышает иммуногенность и длительность эффективного ответа против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией [128; 173]. Поскольку гуморальный и клеточный иммунные ответы на вакцинацию против гриппа у ВИЧ-инфицированных лиц с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов меньше 200 клеток/мкл ослаблены, предложено разрабатывать стратегии пассивной иммунизации для защиты этой популяции больных [35].

В нашей стране для массовой иммунизации против гриппа применяют, прежде всего, вакцины отечественного производства. Опубликованы результаты отдельного и сочетанного введения российской противогриппозной вакцины с другими вакцинными препаратами национального календаря прививок у детей с различной патологией, в том числе с ВИЧ-инфекцией. Нетяжелые местные и общие реакции были зарегистрированы в единичных случаях и не отличались в группах сравнения. Авторы заключили, что вакцина против гриппа обладает низкой реактогенностью, высокой безопасностью и может вводиться сочетано с другими вакцинами ВИЧ-инфицированным детям [26; 27]. Исследований эффективности и безопасности отечественных вакцин у ВИЧ-инфицированных взрослых не проводили.

#### 1.4. Клеточно-опосредованные реакции как мишени формирования поствакцинального иммунного ответа у пациентов с ВИЧ-инфекцией

##### 1.4.1. Т-клеточный иммунологический ответ как вектор совершенствования вакцины против гриппа

Хорошо известный феномен антигенного дрейфа приводит к регулярной изменчивости вирусов гриппа, что обуславливает необходимость ежегодного

обновления пула вакцинных антигенов и, в ряде случаев, объясняет недостаточную эффективность специфической профилактики гриппа. Современные вакцины против гриппа создают антительный ответ, нацеленный на высоковариабельные белки вируса, что ограничивает возможности гетеросубтипного реагирования на новые штаммы возбудителя. Поэтому сохраняется значительный интерес к разработке вакцин против гриппа, которые формируют более широкий защитный иммунитет [34; 59].

Грипп индуцирует специфические клеточные ответы, включая  $CD4^+$  Т-хелперы и  $CD8^+$  цитотоксические Т-лимфоциты. Эти клетки в основном активируются стабильными белками вируса и проявляют перекрестную реактивность к различным штаммам гриппа А. Соответственно, Т-клеточное звено иммунитета может обеспечить так называемый гетеросубтипный иммунитет и защиту против антигенно различных и потенциально пандемических вирусов гриппа.

Важным компонентом сохранения протективного иммунитета является формирование вследствие вакцинации пула специализированных Т- и В-лимфоцитов, так называемых клеток памяти. Они хранят информацию об антигене и ускоряют и усиливают иммунный ответ при повторной встрече с ним. Клетки памяти сохраняются в организме на протяжении многих десятилетий, сопоставимо длительности жизни человека [30].

$CD4^+$ -клетки памяти, формирующиеся после заболевания, обладают широким спектром реагирования, способны обеспечить перекрестную реакцию при изменении вирусов. Таким образом, эти клетки являются предпочтительной мишенью для создания вакцин продолжительного действия [195]. Возможность и эффективность такого подхода была доказана в эксперименте на мышах Е. Gage и соавторов: Т-клетки памяти после вакцинации активировали образование В-лимфоцитами антител к «дрейфующим» антигенам гемагглютинаина вируса гриппа [92]. Перспективными для поствакцинального мониторинга предполагают

гемагглютинин-специфические CD4<sup>+</sup>-лимфоциты на основании их большего потенциала в обеспечении эффектов антительной нейтрализации [64; 79].

CD4<sup>+</sup>-клетки памяти в легких осуществляют продукцию противовирусных цитокинов, таких как интерферон- $\gamma$ , обеспечивают раннее включение врожденных клеток-эффекторов и потенцируют привлечение и персистенцию CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов. Эти так называемые тканевые клетки памяти могут играть ключевую роль в защите при повторном поступлении вируса на слизистые оболочки [40].

Грипп-специфические CD8<sup>+</sup>-лимфоциты могут опосредовать перекрестно-реактивный иммунитет к различным штаммам, так как ориентированы на эпитопы, расположенные в относительно консервативных внутренних белках вируса. Поэтому обсуждается возможность разработки универсальной Т-клеточной вакцины и CD8<sup>+</sup>-клеточно-опосредованной вакцины, которая защитит от нескольких различных штаммов вирусов гриппа, обеспечив гетеросубтипный иммунитет [99].

#### 1.4.2. Т-клеточный ответ на прививку против гриппа ВИЧ-негативных лиц

Ещё в 1995 году J. E. McElhaneу с коллегами, изучая иммунологическую эффективность противогриппозных вакцин у взрослых не ВИЧ-инфицированных лиц, описали динамику клеток памяти по результатам опытов *in vitro*. Авторы установили увеличение в популяции Т-лимфоцитов клеток памяти на 12-й неделе после вакцинации и относительное их снижение к 26-й неделе, что объяснили запрограммированным апоптозом клеток, формированием покоящегося пула клеток памяти, и связали с этим утрату напряженного иммунного ответа в отдаленный период вакцинации [136].

Динамику клеточного ответа у неинфицированных ВИЧ, однократно привитых интраназальной живой противогриппозной вакциной, описали А. Н. Найхин и соавторы [14]. Исследователи регистрировали увеличение на 50 % уровня CD8<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-клеток памяти в периферической крови у 35–60 %

вакцинированных лиц. Однозначной связи между формированием Т-клеток памяти и системного гуморального ответа на прививку авторы не обнаружили, так как до 25 % иммунизированных демонстрировали повышение количества клеток памяти при отсутствии достаточного уровня сероконверсии. В работе Д. А. Коренькова показано, что при повышении количества CD8<sup>+</sup>- и CD4<sup>+</sup>-клеток памяти у привитых лиц отмечена высокая степень прямой корреляционной связи между этими показателями. Также выявлена обратная корреляционная связь между исходными значениями субпопуляций Т-клеток памяти и их поствакцинальным уровнем [9].

Признаки прогрессирующего функционального ухудшения дифференцировки CD8<sup>+</sup>-клеток памяти демонстрируют пожилые люди, что коррелирует со снижением выработки антител в ответ на прививку сезонной трехвалентной инактивированной вакцины в этой возрастной группе [182]. X. Zhou и J. E. McElhaneу получили подобные результаты, свидетельствующие о менее устойчивом ответе на вакцинацию против гриппа CD8<sup>+</sup>-клеток памяти у пожилых людей в отличие от молодых взрослых. При этом выраженность ответа CD4<sup>+</sup>-клеток памяти была схожей в этих группах [197].

Исследования Р. Devarajan и соавторов предложили вектор совершенствования поствакцинальной Т-клеточной памяти. По мнению авторов, двухэтапный подход с повторным введением вакцины с интервалом в 5–7 дней создаёт две фазы взаимодействия с антигеном, что улучшает дифференцировку специализированных подмножеств CD4-лимфоцитов и вызывает оптимальное формирование CD4<sup>+</sup>-клеток памяти [77].

Таким образом, для создания устойчивого и широкого протективного ответа привлекательны вакцины, которые, прежде всего, вызывают ответ CD4<sup>+</sup>-клеток памяти, а также CD8<sup>+</sup>-лимфоцитов и в дополнение к специфическим антителам могут обеспечить универсальную защиту от сезонных и пандемических вирусов гриппа [121]. Такими вакцинами, по мнению некоторых авторов, могут стать препараты, основанные на

аттенуированных живых вирусах, либо содержащие адъюванты, стимулирующие Т-клеточный ответ. Также перспективными считают вакцины, направленные на выработку местного иммунитета и индукцию генерации резидентных CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов памяти в легких [43; 137].

#### 1.4.3. Клеточно-опосредованные реакции на прививку против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией

Что же касается популяции ВИЧ-инфицированных лиц, то публикации результатов оценки клеточно-опосредованных реакций у привитых против гриппа весьма немногочисленны.

Так, после введения трехвалентной противогриппозной вакцины Н. F. Günthard с коллегами установили, что у здоровых добровольцев число наивных CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов временно уменьшалось, а активированных CD4<sup>+</sup>-клетки памяти – увеличивалось. Для ВИЧ-инфицированных пациентов, напротив, количество наивных клеток осталось прежними, в то время как число Т-клеток памяти снизилось с последующим возвратом к исходному уровню через восемь недель [100].

Напротив, в исследовании С. Agrati и соавторов однократное введение адъювантной пандемической гриппозной вакцины эффективно индуцировало как гуморальные, так и клеточно-опосредованные реакции у больных ВИЧ-инфекцией, получавших АРТ, а также у медработников. У значительной части привитых до вакцинации был зарегистрирован Т-клеточный ответ на пандемический штамм, что свидетельствует о предыдущем контакте с А(Н1N1)<sub>pdm09</sub> и/или перекрестном реагировании Т-клеток. Примечательно, что пандемическая вакцина также стимулировала перекрестные иммунные реакции на сезонные штаммы вирусов. Наконец, при высоком исходном ответе реакции как штаммоспецифического, так и перекрестно-реактивного Т-клеточного иммунитета были слабее [33].



ВИЧ-позитивные пациенты, иммунологически ответившие на вакцину против гриппа, в исследовании L. A. Ramirez и соавторов имели более высокую долю базовых наивных Т-клеток и более низкую терминально дифференцированных Т-клеток по сравнению с больными, не достигшими серопротекции. Авторы заключили, что для улучшения результатов иммунизации целесообразно раннее начало АРТ для сохранения популяции наивных Т-клеток или применение иммуноадьювантов, способных повлиять на поствакцинальные реакции, особенно в старшей возрастной группе [154].

Важную роль гетеросубтипной иммунологической памяти подтвердили A. Weinberg с коллегами в результате иммунизации ВИЧ-инфицированных беременных женщин. Показано, что исходно существовавшие антитела и Т-клетки памяти против сезонных штаммов вируса гриппа А(Н1N1) повышали ответ на вакцинацию против пандемического вируса [184].

Иммунный ответ ВИЧ-инфицированных детей, двукратно привитых от пандемического гриппа, изучали K. Chawansuntati и соавторы. Исследователи не получили различий в увеличении цитокин-продуцирующих CD8<sup>+</sup>-клеток памяти в ответ на стимуляцию *in vitro* между детьми с различными серологическими реакциями на вакцину (отсутствие сероконверсии или сероконверсия после одной или двух доз вакцины) исходно и через 28–56 дней после прививки [53]. Эти же авторы в 2015 году опубликовали результат похожего исследования у ВИЧ-инфицированных взрослых после их однократной иммунизации против пандемического штамма гриппа [52]. Увеличение субпопуляций Т-клеток памяти было схоже у больных ВИЧ-инфекцией и здоровых лиц через месяц после вакцинации. Однако через три месяца наблюдения более выраженный ответ CD8<sup>+</sup>-клеток памяти и эффекторных Т-клеток памяти получили в контрольной группе, чем у ВИЧ-позитивных лиц. Исследователи заключают, что CD4<sup>+</sup>- и CD8<sup>+</sup>-клетки памяти продуцируют цитокины на сопоставимых уровнях в обеих группах, но после стимуляции *in vitro* экспрессия молекул, необходимых для миграции клеток, ниже у ВИЧ-инфицированных пациентов.

В результате вакцинации ВИЧ-положительных детей с высоким количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, низким уровнем вирусной нагрузки ВИЧ, в большинстве получающих АРТ, двумя дозами вакцины против гриппа А(Н1N1) D. J. Curtis и соавторы получили корреляцию между титрами антител и показателями Т-клеточного звена, что сочли доказательством гуморальной и клеточной иммуногенности вакцины [71].

Также у детей с ВИЧ-инфекцией, двукратно привитых от гриппа А(Н1N1), исследовали динамику клеток памяти [174]. Иммунизация, напротив, не изменила соотношения Т-клеток в субпопуляциях, в том числе клеток памяти, у детей, как с контролируемой, так и неконтролируемой терапией вирусной нагрузкой ВИЧ, что, по мнению авторов, подтвердило безопасность вакцинации.

В публикации Р. Sun и соавторов описаны результаты оценки функциональной активности клеток памяти у ВИЧ-инфицированных взрослых и здоровых лиц, привитых одной дозой вакцины против гриппа А(Н1N1)pdm09, на 0-й, 28-й и 180-й день. Дизайн наблюдения включил распределение участников в группы согласно их анамнезу предыдущих иммунизаций от гриппа (живой и инактивированной вакциной). Показатель Т-клеток памяти ни к одному из вирусных антигенов не превысил 20 % от исходного значения во всех группах, что предполагает слабую стимуляцию Т-клеток примененной вакциной [167].

Похожие результаты вакцинации против гриппа ВИЧ-инфицированных и здоровых лиц сообщили А.М. Rowell с коллегами. Пул CD4<sup>+</sup>-клеток памяти показал тенденцию к увеличению во всех группах, но без значимых различий с исходным уровнем [153].

Таким образом, исследования клеточно-опосредованных иммунных ответов, в частности, реакции клеток памяти на вакцинацию против гриппа у ВИЧ-инфицированных больных ограничены, их результаты противоречивы и неполны. Продолжается поиск «совершенных» вакцин против гриппа, который предлагает различные иммунологические мишени, а также варианты

и тесты оценки результативности [73; 145; 175]. Возможные корреляты эффективности, помимо общепринятых клинических и серологических, могут строиться на оценке секреторных антител, цитотоксических клеток, субпопуляций CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, клеток иммунологической памяти, хотя в настоящее время эти методики не стандартизированы и не валидированы [11].

Резюмируя, следует заключить, что данные литературы свидетельствуют о едином мнении медицинского и научного сообщества о необходимости регулярной сезонной вакцинации больных ВИЧ-инфекцией, как группы риска развития тяжелых и осложненных форм гриппа. В Российской Федерации не проводили исследования безопасности и эффективности вакцинопрофилактики гриппа у взрослых больных ВИЧ-инфекцией, не разработаны нормативные документы, регламентирующие вакцинацию против гриппа этой группы больных, что и послужило обоснованием настоящего исследования.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика больных и принципы формирования групп

Исследование провели на базе Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» (ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ, Республика Башкортостан, г. Уфа) в период с ноября 2016 года по октябрь 2017 года. Протокол исследования и информированное согласие для участников исследования были одобрены Локальным этическим комитетом ГБУЗ РЦПБ со СПИДом и ИЗ (далее Центр СПИД).

В исследование включили 225 человек (ВИЧ-инфицированных в основную группу и практически здоровых ВИЧ-негативных в контрольную группу).

Критерии включения в исследование:

1. Добровольное согласие на вакцинацию от гриппа и участие в исследовании (оформление письменного информированного согласия);
2. Отсутствие в анамнезе заболевания гриппом и/или вакцинации от гриппа в период с ноября 2015 года;
3. Мужчины и женщины в возрасте от 18 лет
4. Для основной группы – подтвержденный диагноз «ВИЧ-инфекция».

Критерии невключения в исследование: любые противопоказания к проведению иммунопрофилактики.

Критерии исключения из исследования: нерегулярные посещения Центра СПИД или отказ от участия в исследовании.

В исследование включили 175 ВИЧ-инфицированных взрослых. В связи с нерегулярными посещениями Центра СПИД и врача-исследователя 4 человека были исключены из исследования. Таким образом, основную группу составил 171 больной ВИЧ-инфекцией в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст 36 (32,0; 39,0) лет), 108 мужчин (63,2 %) и 63 женщины (36,8 %). Среди

них, согласно Российской клинической классификации ВИЧ-инфекции (2006 г.) [6], стадия III установлена 108 пациентам (63,2 %), стадия IVA – 41 (24,0 %), стадия IVB – 18 больным (10,5 %), стадия IVB – 4 (2,3 %). АРТ получали 122 человека (71,3 %).

Пациенты основной группы были распределены на четыре подгруппы соответственно количеству CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови: более 500 клеток/мкл – 67 человек (39,2 %), 350–500 клеток/мкл – 38 (22,2 %), 200–350 клеток/мкл – 45 больных (26,3 %), менее 200 клеток/мкл – 21 человек (12,3 %). Как видно из данных Таблицы 1, средний возраст и распределение по полу в подгруппах больных ВИЧ-инфекцией не различались ( $p > 0,05$ ). На момент начала исследования большая часть пациентов получала АРТ, в том числе 100 % пациентов с числом CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл.

Таблица 1 – Характеристика групп больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от пола, возраста и приема антиретровирусных препаратов

Группы наблюдения	Возраст (медиана, лет)	Пол		Получали АРТ абс. (%)
		Мужчины абс. (%)	Женщины абс. (%)	
CD4 < 200 n = 21	36,0	12 (57,1 %)	9 (42,9 %)	21 (100 %)
CD4 200–350 n = 45	38,0	28 (62,2 %)	17 (37,8 %)	35 (77,8 %)
CD4 350–500 n = 38	35,5	23 (60,5 %)	15 (39,5 %)	24 (63,2 %)
CD4 ≥ 500 n = 67	36,0	45 (67,2 %)	22 (32,8 %)	42 (62,7 %)
Всего: 171 чел.	36	108	63	122 (71,3 %)

Коморбидную патологию в состоянии ремиссии (вторичные и/или сопутствующие заболевания) имели 118 человек (69,0 %). В структуре патологий хронические вирусные гепатиты С и В+С диагностированы у 85

человек (49,7 %), анемия – у 17 (9,9 %), туберкулез (в анамнезе) – у 13 (7,6 %).

Спектр коморбидных состояний представлен в Таблице 2.

Таблица 2 – Структура коморбидной патологии больных ВИЧ-инфекцией

Заболевание	Число больных	
	абс.	%
I. Патология печени и пищеварительной системы, всего	97	56,7
в том числе		
1. Хронический вирусный гепатит С или В+С	85	49,7
2. Хронический панкреатит	5	2,9
3. Хронический гастрит	5	2,9
II. Патология дыхательной системы, всего	29	14,0
в том числе		
1. Туберкулёз (в анамнезе)	13	7,6
2. Хронический бронхит	10	5,8
3. Хроническая обструктивная болезнь легких	4	2,3
III. Патология системы крови, всего	24	14,0
в том числе		
1. Анемия	17	9,9
2. Тромбоцитопения	6	3,5
IV. Патология кожи и слизистых оболочек, всего	17	9,9
в том числе		
1. Кандидоз	8	4,7
2. Герпетическая инфекция	7	4,1
Синдром истощения	5	2,9
Энцефалопатия, полинейропатия	3	1,8
Хронический пиелонефрит	2	1,2
Сахарный диабет 1 типа	1	0,6
Врожденная глухота	1	0,6

Группу сравнения составили 50 практически здоровых добровольцев в возрасте от 17 до 60 лет (средний возраст 41 (30,8; 52,0) год), 15 мужчин (30,0 %) и 35 женщин (70,0 %).

При сопоставлении основной и контрольной групп выявлены различия по половому составу: мужчин в основной группе было больше (63 % vs 30 %,  $p < 0,0001$ ). Различия групп по возрасту (средние значения в основной группе – 36 лет, в группе сравнения – 41 год,  $p = 0,041$ ) как в клиническом, так и в статистическом аспекте можно считать несущественными.

В ноябре 2016 г. 175 больных ВИЧ-инфекцией и 50 человек из контрольной группы вакцинировали против гриппа. Для этого применили гриппозную тривалентную инактивированную полимер-субъединичную вакцину для внутримышечного и подкожного введения – Гриппол® плюс (производитель ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия). Гриппол® плюс содержит антигены (гемагглютинин и нейраминидаза), выделенные из очищенных вирусов гриппа типов А и В, выращенных на куриных эмбрионах, и водорастворимый высокомолекулярный иммуноадьювант Полиоксидоний® (МНН — азоксимера бромид), без консервантов [22]. Состав вакцины соответствовал рекомендациям ВОЗ для эпидемического сезона 2016–2017 гг. и включал антигены вирусов гриппа подобных А/Калифорния/7/2009 (H1N1)pdm09, А/Гонконг/4801/2014 (H3N2), В/Брисбен/60/2008 [23]. Вакцину вводили однократно одну дозу (0,5 мл) внутримышечно в верхнюю треть наружной поверхности плеча.

## 2.2. Методы исследования

Исследование включало анализ течения ВИЧ-инфекции у привитых на основании оценки динамики количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ в крови до вакцинации и в течение 12 месяцев после иммунизации. Провели мониторинг основных показателей клинического и биохимического анализа крови в 0-й и 180-й день исследования: количество

лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов, показатель гематокрита, концентрация гемоглобина, общего и прямого билирубина, глюкозы, холестерина, креатинина, общего белка, альбумина, активность аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы, лактатдегидрогеназы, щелочной фосфатазы.

На основании клинико-anamnestических данных и результатов объективного осмотра с 0-го (день вакцинации) по 5-й день после введения вакцины регистрировали местные и общие реакции на прививку (Таблица 3). В случае возникновения реакции наблюдение за добровольцем осуществляли до полного разрешения симптомов.

Таблица 3 – Параметры оценки реактогенности и переносимости вакцины

Местные реакции:	Общие реакции:
1. Боль в месте инъекции	1. Повышение температуры тела $\geq 37,1$ °C
2. Покраснение в месте инъекции (мм)	2. Недомогание
3. Припухлость, индурация в месте инъекции (мм)	3. Головная боль
4. Инфильтрат в месте инъекции (мм)	4. Нарушение сна
5. Зуд в месте инъекции.	5. Нарушение аппетита
	6. Тошнота
	7. Рвота
	8. Боли в животе
	9. Насморк
	10. Кашель
	11. Повышенное потоотделение
	12. Миалгия/артралгия

Весь период наблюдения за вакцинированными регистрировали и анализировали нежелательные явления. Под нежелательными явлениями понимали любые неблагоприятные с медицинской точки зрения события,



выявленные у привитых после введения вакцины, которые могли и не иметь причинно-следственной связи с её применением. Оценивали выраженность нежелательного явления:

- легкая/слабая: нежелательное явление незначительной интенсивности, не мешает привычной деятельности;
- умеренная: нежелательное явление значительной интенсивности, мешает привычной деятельности;
- тяжелая/сильная: нежелательное явление приводит к невозможности осуществлять привычную деятельность.

Причинно-следственную связь нежелательного явления с препаратом определяли и классифицировали согласно критериям, предложенным ВОЗ в 1991 году [19].

Дополнительно до 180-го дня после вакцинации регулярно собирали сведения о случаях заболевания привитых гриппом и ОРВИ путём периодического опроса: больных ВИЧ-инфекцией при посещении Центра СПИД и по телефону, лиц из контрольной группы – по телефону.

Для оценки специфического иммунного ответа всем привитым проводили серологические исследования крови в день вакцинации (0-й день), на 21-й и 180-й дни после введения вакцины. Применили стандартную методику определения титров антител к антигенам вирусов гриппа А/Н1N1/Калифорния/, А/Н3N2/Гонконг/, В/Брисбен/ в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) в соответствии с Методическими указаниями «Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа (МУ 3.3.2.1758–03)» [13]. Исследования выполнили в лаборатории вирусологических исследований Федерального бюджетного учреждения здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии в Республике Башкортостан», г. Уфа, в качестве тест-системы использовали диагностикумы гриппозные для реакции торможения гемагглютинации сухие (производство ООО «Предприятие по производству диагностических препаратов», Санкт-Петербург). Результаты РТГА оценили

по титру антител: 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320, согласно критериям иммуногенности Комитета по патентованным лекарственным препаратам Европейского агентства по оценке лекарственных средств (Committee For Proprietary Medicinal Products European Medicines Agency (CPMP EMEA), 2001, Таблица 4) [65].

Таблица 4 – Критерии иммуногенности гриппозных вакцин (CPMP EMEA)

Критерий	Значение	
	Возраст 18–60 лет	Возраст старше 60 лет
КОЭФФИЦИЕНТ СЕРОКОНВЕРСИИ (кратность нарастания среднего геометрического титра антител после вакцинации в сравнении с исходным)	Более 2,5	Более 2,0
ПОКАЗАТЕЛЬ СЕРОКОНВЕРСИИ (доля лиц, у которых титр антител увеличился в 4 раза в сравнении с исходным)	Более 40 %	Более 30 %
ПОКАЗАТЕЛЬ СЕРОПРОТЕКЦИИ (доля лиц, ответивших выработкой антител в титре 1/40 и выше)	Более 70 %	Более 60 %

Для оценки Т-клеточной иммунологической памяти у привитых определяли количество Т-лимфоцитов с иммунофенотипами  $CD4^+CD45RO^+$  и  $CD8^+CD45RO^+$  («клетки памяти») в крови в 0-й и 180-й день после введения вакцины. Исследование провели в клинико-диагностической лаборатории Центра СПИД методом многоцветной проточной цитофлуориметрии путем подсчета абсолютного числа иммунокомпетентных клеток на проточном лазерном цитофлуориметре Navios™ (Beckman Coulter, США). Подготовку образцов проводили по методике Л.А. Байдун и соавторов [1]. Панели для многоцветной цитометрии формировали описанным в литературе способом [10; 132]. Для определения популяций Т-клеток и экспрессии на их

поверхности рецепторов CD45RO применили меченые флуорохромами моноклональные антитела производства Beckman Coulter, США: CD4-FITC (клон 13B8.2, кат. № A07750), CD45RO-PE (клон UCHL1, кат. № A07787), CD45-ECD (клон J33, кат. № A07784), CD8-PC5 (клон B9.11, кат. № A07758). Количество клеток  $CD4^+CD45RO^+$  и  $CD8^+CD45RO^+$  определили у 91 привитого: 21 человек из контрольной группы, 70 вакцинированных – из основной. В эту выборку из подгруппы больных, с количеством  $CD4^+$ -лимфоцитов менее 200 клеток/мкл вошли 8 человек, из подгруппы 200–350 клеток/мкл – 20 человек, 350–500 клеток/мкл – 23 человека, более 500 клеток/мкл – 19 человек.

Полученные результаты клинических и лабораторных исследований сопоставили в выделенных группах: основной, с учетом четырех подгрупп, и контрольной.

Статистический анализ выполнен в программном обеспечении R (версия 3.4.2, 2017, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Для описания данных использовали Me (25%; 75%) – медиана (25-й; 75-й процентиля). Для описания данных титров антител указывали средние геометрические значения титров антител (СГТА). Доверительные интервалы (ДИ) для геометрического среднего рассчитывали методом бутстрапа (симуляция Монте-Карло) с 1000 повторений.

Для сравнения титров (дни 0-й, 21-й, 180-й) в основной и контрольной группах применили общий тест – дисперсионный анализ с повторными измерениями на ранжированных данных (непараметрический аналог стандартного дисперсионного анализа). При этом в модель включали факторы группы, дня и фактор взаимодействия группы и дня. Post hoc сравнения между группами для каждого дня – тест Манна-Уитни с поправкой Беньямини-Хохберга на множественность сравнений. Post hoc сравнения дней 21-го и 180-го с референтным днем 0 – тест Уилкоксона с поправкой Беньямини-Хохберга на множественность сравнений.

Реактогенность сопоставили в общем тесте – пуассоновская и ординальная логистическая регрессия. Парные сравнения между группами во всех временных точках и парное сравнение временных точек с исходной точкой – точный критерий Фишера, FDR поправка.

Для сравнения качественных признаков применили критерий Хи-квадрат; Post-hoc сравнения – Хи-квадрат, если ожидаемые числа в каждой ячейке превосходили 5, и точный критерий Фишера, если ожидаемое число хотя бы в одной ячейке было менее 5.

Сопоставление количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, вирусной нагрузки ВИЧ, показателей гемограммы и биохимического анализа крови, количества CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> Т-лимфоцитов провели в общем тесте – mixed ANOVA on ranks. Сравнения групп во всех временных точках по Скиллингсу-Маку, поправка Беньямини-Йекутиэли. Парное сравнение временных точек с исходной точкой – тест Уилкоксона для связанных выборок, поправка Беньямини-Йекутиэли.

Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ, ПРИВИТЫХ ПРОТИВ ГРИППА

В главе представлены данные, характеризующие клинико-лабораторные, в том числе иммунологические и вирусологические, параметры течения ВИЧ-инфекции после вакцинации против гриппа, а также реактогенность, переносимость и клиническую эффективность вакцины у привитых.

#### 3.1. Динамика иммунологических и вирусологических показателей у пациентов с ВИЧ-инфекцией, вакцинированных против гриппа

Для оценки течения ВИЧ-инфекции на фоне вакцинации против гриппа сравнили динамику CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ в крови привитых больных до и после иммунизации. Для статистического анализа данные преобразовали путем логарифмирования.

Количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови больных увеличилось в динамике наблюдения ( $p = 0,012$ ). Схожую тенденцию к увеличению CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов выявили в группах больных с разной исходной степенью иммуносупрессии (Таблица 5). Так, в группах больных с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 200 и 200–350 клеток/мкл рост показателя в динамике был значимым ( $p < 0,05$ ), а в группах с большим количеством клеток отмечено менее значимое их увеличение ( $p > 0,05$ ).

Изменение количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови ВИЧ-инфицированных лиц, привитых против гриппа, иллюстрирует Рисунок 2.

Величина вирусной нагрузки ВИЧ в крови больных снизилась в динамике наблюдения после вакцинации против гриппа ( $p < 0,001$ ). Существенное уменьшение напряженности вiremии отмечено во всех группах больных, кроме пациентов с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов более 500 клеток/мкл, где вирусная нагрузка исходно была низкой (Таблица 6).

Таблица 5 – Количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови больных ВИЧ-инфекцией, вакцинированных против гриппа, Me (25 %; 75 %)

Группы больных	Значения показателя до вакцинации, lg	Значения показателя после вакцинации, lg	Сравнение показателей «до» vs «после»
Все больные ВИЧ <sup>+</sup> (n = 118)	2,62 (2,46; 2,77)	2,68 (2,50; 2,81)	z = -2,499; p = 0,012
CD4 <sup>+</sup> > 500 (n = 45)	2,80 (2,74; 2,90)	2,81 (2,70; 2,89)	z = -1,450; p = 0,147
CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n = 29)	2,62 (2,58; 2,66)	2,66 (2,56; 2,79)	z = -1,366; p = 0,172
CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n = 31)	2,45 (2,38; 2,50)	2,52 (2,45; 2,68)	z = -3,054; p = 0,002
CD4 <sup>+</sup> < 200 (n = 13)	2,12 (1,97; 2,27)	2,26 (2,16; 2,45)	z = -2,201; p = 0,028

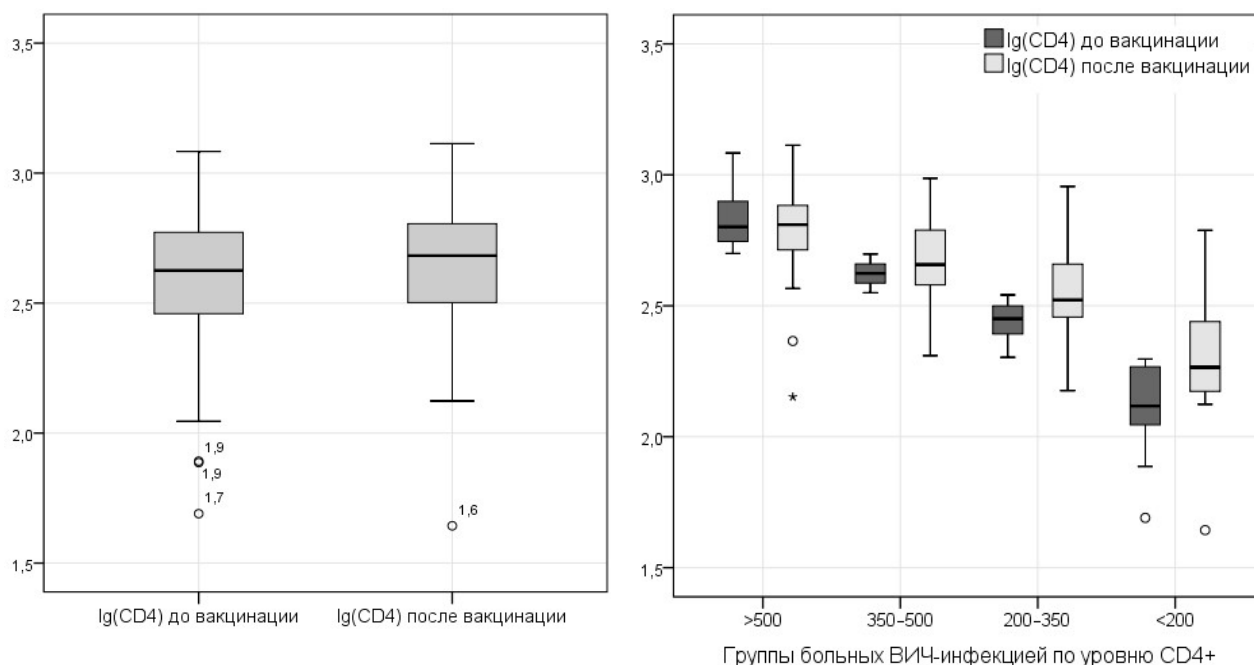


Рисунок 2 – Динамика количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови больных ВИЧ-инфекцией, вакцинированных против гриппа

Таблица 6 – Вирусная нагрузка ВИЧ в крови больных, вакцинированных против гриппа, Me (25 %; 75 %)

Группы больных	Значения показателя до вакцинации, lg	Значения показателя после вакцинации, lg	Сравнение показателей «до» vs «после»
Все больные ВИЧ+ (n = 104)	3,89 (1,76; 4,74)	1,97 (1,76; 4,08)	$z = -3,482$ ; $p < 0,001$
CD4 <sup>+</sup> > 500 (n = 37)	2,20 (1,70; 4,13)	2,58 (1,76; 4,08)	$z = -0,247$ ; $p = 0,805$
CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n = 25)	3,83 (1,76; 4,73)	1,81 (1,59; 4,31)	$z = -2,418$ ; $p = 0,016$
CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n = 28)	4,16 (1,79; 4,88)	1,76 (1,59; 3,42)	$z = -2,400$ ; $p = 0,016$
CD4 <sup>+</sup> < 200 (n = 13)	5,06 (4,65; 5,66)	2,22 (1,76; 4,49)	$z = -2,691$ ; $p = 0,007$

Изменение вирусной нагрузки ВИЧ в крови больных, привитых против гриппа, отражено на Рисунке 3.

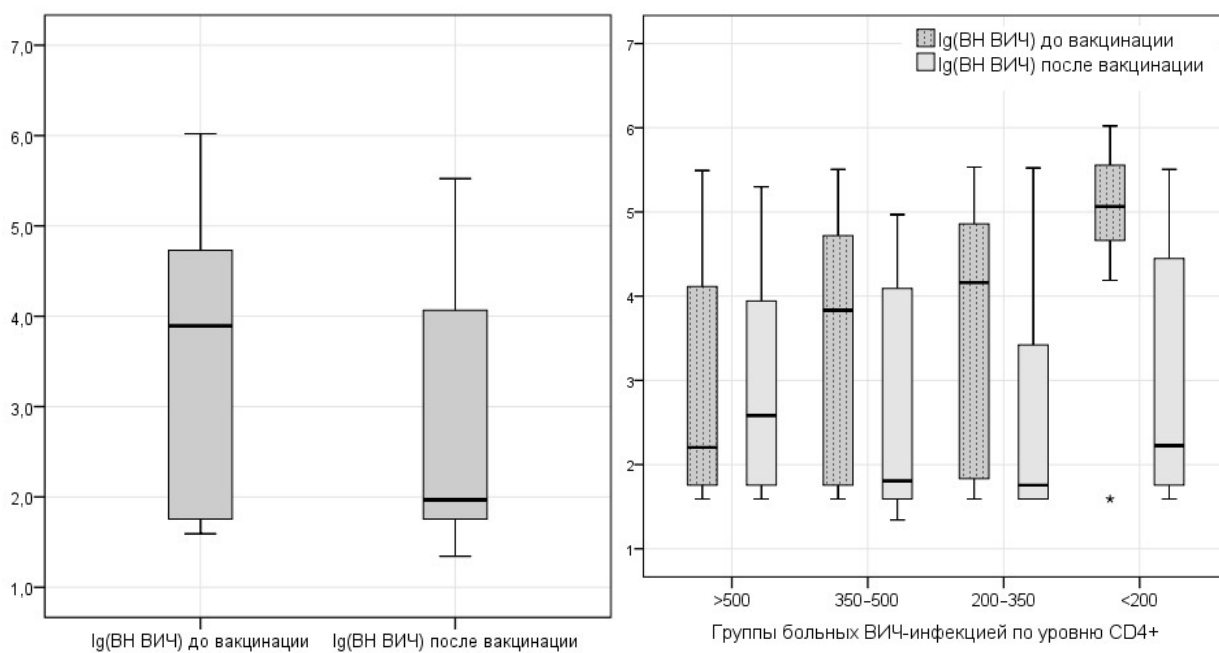


Рисунок 3 – Динамика вирусной нагрузки ВИЧ в крови больных, вакцинированных против гриппа

С учётом различных сроков исследования иммунологических и вирусологических параметров в ходе наблюдения за привитыми были сформированы три группы больных. Пациенты, у которых определяли количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и/или вирусную нагрузку ВИЧ в крови в первые три месяца после прививки, вошли в первую группу, с четвертого по шестой месяц – во вторую, позже шестого месяца после вакцинации – в третью группу. Далее сопоставили значения показателей в этих группах до и после иммунизации против гриппа.

Количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови больных сохранилось без изменений на всех сроках исследования после вакцинации, с тенденцией к незначительному повышению (Таблица 7). Уровень виремии ВИЧ при этом на всех сроках наблюдения снижался, особенно значимо в течение полугода после иммунизации (Таблица 8).

Принимая во внимание, что почти  $\frac{3}{4}$  больных получали АРТ, и это несомненно отразилось на динамике количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ в крови, провели отдельный анализ изменения показателей у пациентов, которые терапию не получали. Анализируемые параметры в этой выборке привитых не претерпели каких-либо значимых изменений в поствакцинальный период (Таблица 9). Динамика показателей отражена на Рисунке 4.

Таким образом, иммунологические и вирусологические показатели больных ВИЧ-инфекцией, отражающие течение заболевания, после иммунизации против гриппа не ухудшались у пациентов с разной глубиной иммуносупрессии как в ранние, так и в поздние сроки поствакцинального периода, в том числе у пациентов, которые не получали АРТ.



Таблица 7 – Динамика количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови больных ВИЧ-инфекцией в ранние и поздние сроки после вакцинации против гриппа, Me (25 %; 75 %)

Сроки исследования после вакцинации	Значения показателя до вакцинации, lg	Значения показателя после вакцинации, lg	Сравнение показателей «до» vs «после»
1–3 месяц (n=29)	2,65 (2,49; 2,77)	2,74 (2,55; 2,86)	$z = -0,841$ ; $p = 0,400$
4–6 месяц (n = 43)	2,56 (2,40; 2,76)	2,62 (2,45; 2,78)	$z = -1,606$ ; $p = 0,108$
После 6 месяцев (n = 46)	2,66 (2,48; 2,80)	2,68 (2,48; 2,80)	$z = -1,699$ ; $p = 0,089$

Таблица 8 – Динамика вирусной нагрузки ВИЧ в крови больных в ранние и поздние сроки после вакцинации против гриппа, Me (25 %; 75 %)

Сроки исследования после вакцинации	Значения показателя до вакцинации, lg	Значения показателя после вакцинации, lg	Сравнение показателей «до» vs «после»
1–3 месяц (n = 19)	3,88 (1,76; 4,69)	1,76 (1,59; 3,84)	$z = -2,439$ ; $p = 0,015$
4–6 месяц (n = 31)	4,19 (1,76; 5,06)	1,76 (1,76; 4,29)	$z = -3,000$ ; $p = 0,003$
После 6 месяцев (n = 54)	3,36 (1,76; 4,70)	2,89 (1,59; 4,24)	$z = -0,796$ ; $p = 0,426$

Таблица 9 – Количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и вирусная нагрузка ВИЧ в крови вакцинированных против гриппа больных, не получающих АРТ, Me (25 %; 75 %)

Показатели, число больных	Значения показателя до вакцинации, lg	Значения показателя после вакцинации, lg	Сравнение показателей «до» vs «после»
CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты, n = 33	2,69 (2,50; 2,82)	2,66 (2,54; 2,87)	$z = -0,636$ ; $p = 0,525$
Вирусная нагрузка ВИЧ, n = 29	2,00 (1,62; 4,81)	1,76 (1,59; 4,13)	$z = -1,627$ ; $p = 0,104$

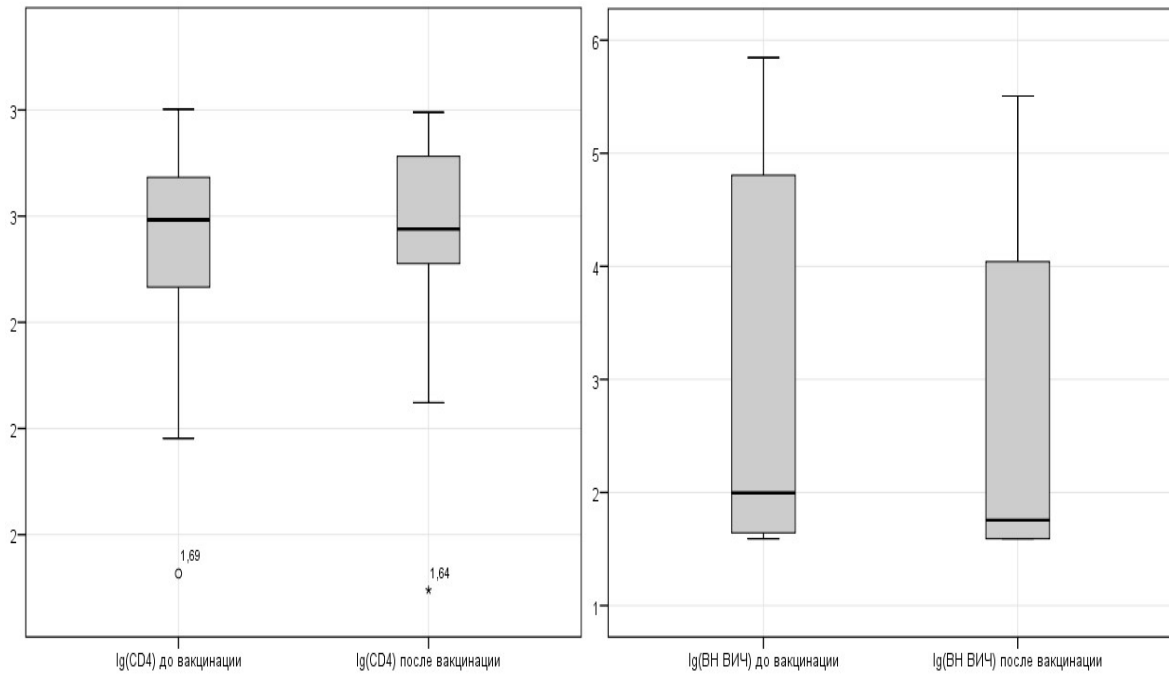


Рисунок 4 – Динамика количества  $\text{CD4}^+$ -лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ в крови вакцинированных против гриппа больных, не получающих АРТ

### 3.2. Показатели клинического и биохимического анализа крови больных ВИЧ-инфекцией, привитых против гриппа

С целью мониторинга стабильности гомеостаза анализировали показатели клинического и биохимического анализа крови привитых в 0-й и 180-й день после вакцинации.

Результаты исследования основных показателей гемограммы и их динамика у вакцинированных лиц представлены в Таблице 10. Большинство показателей клинического анализа крови не различались в сравниваемых группах, как до вакцинации, так и в динамике наблюдения. При этом значения большинства показателей соответствовали референтным величинам. Так, количество тромбоцитов, эритроцитов и величина гематокрита у вакцинированных лиц в группах ВИЧ-инфицированных и контрольной не различались и не выходили за пределы референтных значений исходно и в динамике наблюдения.

У больных ВИЧ-инфекцией до вакцинации концентрация гемоглобина была выше, а количество лейкоцитов в крови – ниже, чем у лиц контрольной группы ( $p < 0,05$  и  $p < 0,001$ ). Но значения показателей во всех группах укладывались в референтные пределы, а в динамике, через 180 дней, различия между группами нивелировались, сохранив соответствие нормальным величинам.

Значения основных биохимических показателей у привитых лиц отражены в Таблице 11.

Концентрация глюкозы, креатинина, общего и связанного билирубина, щелочной фосфатазы исходно и в динамике наблюдения не различалась у лиц контрольной группы и ВИЧ-инфицированных пациентов. Также значения этих показателей у вакцинированных во всех группах соответствовали референтным величинам.

Активность аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрансферазы и лактатдегидрогеназы у больных ВИЧ-инфекцией была выше, чем у лиц контрольной группы исходно и в динамике, через 180 дней после вакцинации ( $p < 0,01$ ,  $p < 0,001$  и  $p < 0,05$ , соответственно). При этом у больных средние значения показателей в ряде случаев превышали референтные величины, что обусловлено наличием у 49,7% пациентов сопутствующих хронических вирусных гепатитов С или В+С. Однако ни в одной группе больных ВИЧ-инфекцией не зарегистрировано статистически значимого повышения активности показателей в поствакцинальный период.

Показатель общего холестерина до вакцинации у лиц контрольной группы превышал референтные значения и величины в группе пациентов с ВИЧ-инфекцией ( $< 0,0001$ ). Снижение же показателя в динамике наблюдения в группе контроля нивелировало эти различия.

Таблица 10 – Динамика показателей клинического анализа крови в группах сравнения, Ме (25 %; 75 %)

Показатель, ед. измерения (референсные значения)	День	Группа контроля (n <sub>0</sub> /n <sub>180</sub> = 48/38)	Группы ВИЧ-инфицированных больных				Значимость различий (контроль vs ВИЧ+) р
			CD4 <sup>+</sup> > 500 (n <sub>0</sub> /n <sub>180</sub> = 64/24)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n <sub>0</sub> /n <sub>180</sub> = 37/24)	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n <sub>0</sub> /n <sub>180</sub> = 44/22)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n <sub>0</sub> /n <sub>180</sub> = 21/12)	
Гемоглобин, г/л (120,0–160,0)	0	141,5 (135,0; 149,0)	152,0 (139,0; 163,5)	144,0 (132,0; 157,0)	146,0 (131,0; 156,2)	131,0 (122,0; 152,0)	< 0,05
	180	138,0 (130,0; 141,8) **	144,0 (130,0; 156,8)	139,0 (127,8; 152,0)	150,0 (134,2; 155,8)	151,5 (137,5; 153,8)	0,15
Эритроциты, × 10 <sup>12</sup> /л (3,8–5,3)	0	4,7 (4,4; 5,0)	4,6 (4,1; 5,2)	4,5 (3,7; 5,1)	4,7 (4,0; 5,3)	4,5 (3,9; 4,9)	0,84
	180	4,5 (4,3; 4,7) ***	4,5 (3,9; 5,2)	4,2 (3,9; 4,6) **	4,8 (3,5; 5,0)	4,3 (4,1; 4,9)	0,84
Лейкоциты, × 10 <sup>9</sup> /л (4,0–9,0)	0	6,5 (6,6; 7,7)	6,2 (6,6; 7,8)	5,4 (5,7; 6,4)	5,9 (5,8; 6,7)	4,5 (4,8; 5,4)	< 0,001
	180	6,2 (5,0; 7,0) **	5,7 (5,1; 6,3)	5,6 (4,9; 6,4)	5,5 (4,5; 6,4)	5,7 (5,0; 6,1) *	0,76
Тромбоциты, × 10 <sup>9</sup> /л (180,0–320,0)	0	250,5 (212,2; 306,5)	233,0 (196,5; 276,8)	227,0 (184,0; 254,0)	234,0 (190,0; 293,2)	199,0 (147,0; 238,0)	0,10
	180	224,0 (197,0; 287,8) ***	234,0 (207,8; 260,8)	231,0 (200,0; 254,5)	207,5 (169,8; 254,2)	215,0 (194,2; 244,0) **	0,81
Гематокрит, % (36,0–48,0)	0	42,6 (40,8; 44,9)	44,8 (40,3; 48,5)	42,3 (38,9; 47,0)	44,0 (38,7; 48,2)	40,4 (35,6; 44,1)	0,19
	180	39,7 (37,6; 42,7) ***	40,7 (37,5; 46,4)	39,9 (36,2; 42,4) **	41,6 (37,2; 45,2)	41,6 (39,6; 44,0)	0,74
Примечание – При сравнении с исходными значениями в группе: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001							

Таблица 11 – Динамика показателей биохимического анализа крови в группах сравнения, Me (25 %; 75 %)

Показатель, ед. измерения (референсные значения)	День	Группа контроля (n <sub>0</sub> /n <sub>180</sub> = 33/34)	Группы ВИЧ-инфицированных				Значимость различий (контроль vs ВИЧ+) p
			CD4 <sup>+</sup> > 500 (n <sub>0</sub> /n <sub>180</sub> = 50/19)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n <sub>0</sub> /n <sub>180</sub> = 29/17)	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n <sub>0</sub> /n <sub>180</sub> = 32/13)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n <sub>0</sub> /n <sub>180</sub> = 12/9)	
Билирубин общий, мкмоль/л (0–20,5)	0	9,5 (6,7; 12,5)	10,4 (7,9; 14,5)	10,1 (7,8; 13,8)	9,9 (7,6; 12,2)	8,8 (6,1; 12,4)	0,96
	180	9,7 (7,7; 12,4)	7,8 (6,5; 10,9)***	10,4 (8,2; 14,2)	10,1 (7,5; 12,0)	9,0 (8,1; 12,0)	0,96
Билирубин связанный, мкмоль/л (0–5,1)	0	1,4 (0,9; 2,0)	1,1 (0,0; 2,0)	1,3 (0,4; 2,1)	1,2 (0,4; 2,9)	0,6 (0,0; 2,3)	1,00
	180	1,1 (0,2; 1,8) *	1,0 (0,1; 1,4)	1,0 (0,1; 3,8)	0,8 (0,5; 2,2)	1,0 (0,0; 1,1)	1,00
Аланинамино- трансфераза, ед/л (0–40,0)	0	16,0 (11,0; 22,0)	26,0 (18,0; 55,5)	27,0 (24,0; 69,0)	35,0 (17,8; 45,5)	27,0 (13,0; 44,8)	< 0,01
	180	18,0 (14,5; 26,0)	22,0 (15,0; 29,8)	34,0 (16,0; 45,0)	47,0 (23,0; 64,5)	22,0 (15,0; 27,0)	< 0,01
Аспаратамино- трансфераза, ед/л (0–38,0)	0	24,0 (19,0; 28,0)	36,0 (24,5; 53,8)	38,0 (26,0; 46,0)	39,0 (29,0; 50,0)	31,5 (25,0; 49,0)	< 0,001
	180	27,0 (21,0; 32,0)	32,0 (25,8; 41,2)	40,0 (32,0; 48,0)	44,0 (39,5; 60,5)	28,0 (22,0; 32,0)	< 0,001
Глюкоза, ммоль/л (3,5–6,1)	0	4,2 (3,8; 4,6)	4,5 (4,0; 4,8)	4,5 (4,0; 5,0)	4,1 (3,6; 4,8)	4,2 (3,5; 4,9)	0,50
	180	3,9 (3,6; 4,4)	4,3 (4,0; 4,5)	4,5 (4,2; 5,0)	4,2 (3,8; 4,5)	4,4 (3,9; 4,6)	0,30
Лактат- дегидрогеназа, ед/л (195,0–450,0)	0	346,0 (312,0; 408,0)	415,0 (348,2; 512,2)	374,0 (326,0; 492,0)	382,5 (329,5; 466,2)	440,0 (360,5; 646,8)	< 0,05
	180	392,0 (336,5; 456,0)**	376,0 (293,5; 460,0)	422,0 (392,0; 460,0)	475,0 (398,0; 614,5)	414,0 (339,0; 464,0)	0,68

Примечание – При сравнении с исходными значениями в группе: \* – p < 0,05; \*\* – p < 0,01; \*\*\* – p < 0,001; # – p < 0,0001

Продолжение Таблицы 11

Показатель, ед. измерения (референсные значения)	День	Группа контроля (n <sub>0</sub> /n <sub>180</sub> = 33/34)	Группы ВИЧ-инфицированных				Значимость различий (контроль vs ВИЧ+) р
			CD4 <sup>+</sup> > 500 (n <sub>0</sub> /n <sub>180</sub> = 50/19)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n <sub>0</sub> /n <sub>180</sub> = 29/17)	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n <sub>0</sub> /n <sub>180</sub> = 32/13)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n <sub>0</sub> /n <sub>180</sub> = 12/9)	
Щелочная фосфатаза, ед/л (70,0–270,0)	0	174,0 (147,0; 207,0)	191,5 (152,2; 230,5)	192,0 (151,0; 214,0)	187,0 (140,5; 222,2)	221,0 (167,8; 239,5)	0,94
	180	177,0 (148,5; 207,0)	204,5 (138,8; 237,0)	194,0 (165,0; 246,0)	207,0 (179,5; 225,0)	253,0 (144,0; 276,0)	0,94
Общий холестерин, ммоль/л (0–5,2)	0	5,8 (5,2; 6,4)	4,9 (6,0; 4,8)	4,5 (4,2; 5,5)	4,3 (3,6; 4,9)	4,6 (4,0; 5,1)	< 0,0001
	180	5,2 (4,2; 6,2)	5,3 (4,5; 5,8)	5,3 (4,4; 6,4)	4,5 (3,4; 5,3)	4,7 (4,1; 5,6)	0,55
Креатинин, мкмоль/л (53,0–115,0)	0	90,0 (85,0; 103,0)	89,0 (79,2; 97,5)	84,0 (79,0; 94,0)	87,0 (74,5; 100,0)	78,0 (70,8; 89,0)	0,28
	180	92,0 (77,0; 100,5) *	86,0 (75,2; 97,2)	82,0 (77,0; 90,0)	88,0 (81,0; 92,0)	78,0 (74,0; 89,0)	0,73
Общий белок, г/л (65,0–85,0)	0	60,0 (54,0; 66,0)	72,0 (64,2; 76,8)	75,0 (70,0; 78,0)	70,0 (64,0; 79,2)	78,0 (67,5; 83,2)	< 0,0001
	180	62,0 (54,0; 65,0)	63,5 (55,0; 69,0) *	71,0 (66,0; 75,0)	66,0 (60,5; 74,5)	71,0 (64,0; 77,0)	< 0,001
Альбумин, г/л (35,0–50,0)	0	58,0 (55,0; 59,0)	53,0 (50,0; 57,0)	50,0 (47,0; 54,0)	52,0 (47,8; 56,2)	48,0 (45,8; 53,2)	< 0,0001
	180	49,0 (47,0; 54,0) #	51,5 (48,5; 54,0)	47,0 (44,0; 48,0)	50,0 (46,0; 51,0)	47,0 (46,0; 48,0)	< 0,05
Примечание – При сравнении с исходными значениями в группе: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; *** – p < 0,001; # – p < 0,0001							

Также выявили различия концентрации общего белка и альбумина крови в сравниваемых группах. Исходно уровень общего белка в контрольной группе был ниже, а концентрация альбумина – выше референтных величин и значений ВИЧ-инфицированных больных ( $p < 0,0001$  для обоих показателей), в динамике наблюдения различия между группами сохранились ( $p < 0,001$  и  $p < 0,05$  соответственно для показателей). При этом произошло снижение концентрации общего белка в группе больных с количеством  $CD4^+$ -лимфоцитов более 500 клеток/мкл ( $p < 0,05$ ) и альбумина в группе контроля ( $< 0,0001$ ). Это наблюдение сложно трактовать однозначно, как и доказать безусловную связь с вакцинацией против гриппа в нашем исследовании.

Таким образом, вакцинация против гриппа не оказала негативного влияния на показатели гематологического и биохимического гомеостаза организма больных ВИЧ-инфекцией, в том числе на стадии глубокой иммуносупрессии. Выявленные отклонения от нормы некоторых биохимических показателей не отяготили течение поствакцинального периода, как у ВИЧ-позитивных, так и ВИЧ-негативных лиц. Клинических проявлений, характерных для прогрессирования заболевания у привитых больных ВИЧ-инфекцией не наблюдали.

### 3.3. Общие и местные реакции после введения вакцины против гриппа у ВИЧ-инфицированных лиц

#### 3.3.1. Общие реакции после введения противогриппозной вакцины

В ходе наблюдения регистрировали все возникшие местные и общие реакции путем опроса и осмотра привитых с момента введения препарата до 5-го дня после вакцинации включительно.

Общие реакции отмечены у 103 больных ВИЧ-инфекцией (71%) и у восьми человек из контрольной группы (16 %) ( $p < 0,0001$ ). Самыми частыми симптомами у ВИЧ-инфицированных пациентов были недомогание и

головная боль (отметили 34,5 % и 26,9 % соответственно). Спектр и частота зарегистрированных общих реакций представлены в Таблице 12.

Повышение температуры тела до 37,0 °С и выше отмечено у 12 больных (8,3 %) и у одного человека из контрольной группы (2 %). При этом среди ВИЧ-инфицированных максимальной была температура тела 37,3 °С у одного пациента на второй день после вакцинации; в контрольной группе максимальный подъем температуры до 37,0 °С зарегистрирован тоже на второй день. Максимальная длительность температурной реакции организма составила три дня у одного больного и один день у привитого из контрольной группы. Частота возникновения, выраженность и длительность повышения температуры не различались в сравниваемых группах ( $p = 1,00$ ).

Самым частым симптомом среди общих реакций оказалось недомогание. Его отмечали 50 ВИЧ-инфицированных пациентов (34,5 %) и шесть человек из контрольной группы (12 %). Больные чаще испытывали недомогание в день вакцинации и на следующий день, привитые из контрольной группы – в первый и второй день после вакцинации. У большинства пациентов недомогание сохранялось не более трех дней, максимально – до пятого дня у одного человека. В контрольной группе этот симптом регистрировали с первого по третий день после вакцинации. Степень выраженности недомогания все привитые оценили как легкую. Длительность недомогания не различались в сравниваемых группах ( $p > 0,05$ ). В тоже время, как видно из данных Таблицы 12, частота регистрации недомогания увеличивалась по мере прогрессирования иммунодефицита, и была наибольшей у больных с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл.

Вторым наиболее частым проявлением общей реакции была головная боль. Максимальная частота симптома отмечена у больных ВИЧ-инфекцией (39 человек, 26,9 %) в первый день. При этом в контрольной группе головная боль зарегистрирована у одного человека в первый и второй день после



вакцинации. Различия в частоте возникновения симптома были значимы ( $p < 0,01$ ). Степень выраженности головной боли была легкой и не требовала приёма медикаментов.

Таблица 12 – Частота общих реакций на введение вакцины против гриппа в группах сравнения, n (%)

Реакция	Группа контроля (n = 50)	Группы ВИЧ-инфицированных				Значимость различий (контроль vs ВИЧ+), p
		CD4 <sup>+</sup> > 500 (n = 55)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n = 36)	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n = 37)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n = 17)	
Температура тела $\geq 37,0$ °C	1 (2 %)	7 (12,7 %)	2 (5,6 %)	0	3 (17,6 %)	1,00
Недомогание	6 (12 %)	16 (29,1 %)	11 (30,6 %)	15 (40,5 %)	8 (47,1 %)	0,0001
Головная боль	1 (2 %)	14 (25,5 %)	9 (25,0 %)	11 (29,7 %)	5 (29,4 %)	< 0,01
Миалгия	3 (6 %)	9 (16,4 %)	5 (13,9 %)	7 (18,9 %)	5 (29,4 %)	> 0,05
Боли в животе	0	1 (1,8 %)	2 (5,6 %)	5 (13,5 %)	0	> 0,05
Насморк	1 (2 %)	2 (3,6 %)	4 (11,1 %)	1 (2,7 %)	2 (11,8 %)	> 0,05
Кашель	1 (2 %)	4 (7,3 %)	4 (11,1 %)	2 (5,4 %)	2 (11,8 %)	> 0,05
Потливость	0	1 (1,8 %)	0	0	0	1,00

Миалгии беспокоили 26 больных (17,9 %) и трёх человек из контрольной группы (6 %). У большинства из них боли в мышцах отмечены в 0–2-й день после вакцинации, в единичных случаях в группе ВИЧ-инфицированных пациентов миалгии длились до 4–5-го дня. Различия между группами по этому признаку оказались статистически не значимы ( $p > 0,05$ ), равно как и различия частоты возникновения миалгий в подгруппах больных: 16 % и 29 % среди больных с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов более 500 клеток/мкл и менее 200 клеток/мкл соответственно ( $p > 0,05$ ). Степень выраженности миалгии оценена как легкая.

Боли в животе отмечали только больные ВИЧ-инфекцией. Восемь человек (5,5 %) жаловались на периодические боли в животе с 0-го по 5-й день после вакцинации. Различия с группой контроля были статистически не значимы ( $p > 0,05$ ). Степень выраженности болей в животе была лёгкой, применение медикаментов не потребовалось.

Такие общие реакции как нарушение сна, аппетита, тошнота и рвота у привитых обеих групп не зарегистрированы.

Небольшое число вакцинированных лиц жаловались на появление насморка и кашля в первые дни после прививки. Насморк беспокоил девять ВИЧ-инфицированных (6,2 %), кашель – 12 больных (8,3 %). У одного человека из контрольной группы (2 %) отмечены насморк и кашель в 1–2-й день после вакцинации. Длительность и частота развития симптомов не различались в сравниваемых группах ( $p > 0,05$ ). Степень выраженности этих проявлений была лёгкой.

Легкую же степень повышения потоотделения отметил только один больной ВИЧ-инфекцией (1,8 %) в период с 0-го по 3-й день поствакцинального периода.

### 3.3.2. Местные реакции после введения противогриппозной вакцины

Местные реакции на введение вакцины зарегистрированы у 41 ВИЧ-инфицированного больного (28,3 %) и у двух человек из группы контроля (4,0 %) ( $p = 0,002$ ). Спектр и частота местных реакций представлены в Таблице 13.

Самым частым местным проявлением было ощущение боли в месте введения вакцины. Среди больных 18 человек (12,4 %) испытывали боль в день вакцинации, в единичных случаях она сохранялась в 1–2-й день после прививки. В контрольной группе два человека (4 %) ощущали боль в день вакцинации. Различия в частоте и длительности симптома в группах были

статистически не значимы ( $p > 0,05$ ). Степень выраженности боли была лёгкой.

Таблица 13 – Частота местных реакций на введение вакцины против гриппа в группах сравнения, n (%)

Реакция	Группа контроля (n = 50)	Группы ВИЧ-инфицированных				Значимость различий (контроль vs ВИЧ+) p
		CD4 <sup>+</sup> > 500 (n = 55)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n = 36)	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n = 37)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n = 17)	
Боль в месте инъекции	2 (4,0 %)	8 (14,5 %)	2 (5,6 %)	7 (18,9 %)	1 (5,9 %)	> 0,05
Покраснение в месте инъекции	0	5 (9,1 %)	5 (13,9 %)	1 (2,7 %)	3 (17,6 %)	> 0,05
Припухлость в месте инъекции	0	5 (9,1 %)	5 (13,9 %)	2 (5,4 %)	3 (17,6 %)	> 0,05
Инфильтрат в месте инъекции	0	4 (7,3 %)	3 (8,3 %)	1 (2,7 %)	2 (11,8 %)	> 0,05
Зуд в месте инъекции	0	1 (1,8 %)	0	1 (2,7 %)	0	1,00

Остальные местные реакции выявлены только у ВИЧ-инфицированных привитых.

Покраснение в месте инъекции после введения вакцины зарегистрировали у 14 пациентов (9,7 %). Оно было ограничено размером 1–3 мм, максимально сохранялось три дня. Статистической значимости различий симптома в группах не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Припухлость в месте инъекции после введения вакцины определили у 15 больных (10,3 %) в день прививки. У половины из них изменения сохранялись на следующий день, у одного человека – до третьего дня. Размер припухлости не превышал 3 мм. При сравнении групп по этому признаку статистической значимости не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Инфильтрат в месте инъекции после введения вакцины зарегистрировали у 10 ВИЧ-инфицированных (6,9 %) размером менее 5 мм. У большинства инфильтрат отмечали в 0-й день, у четырех человек – в первый

день после вакцинации. Различия групп по этому симптому статистически не значимы ( $p > 0,05$ ).

Зуд в месте введения вакцины ощущали двое больных (1,4 %) в день прививки. Степень выраженности зуда была лёгкой. Различий в группах по этому признаку не выявили ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, все зарегистрированные общие и местные реакции, развившиеся после введения противогриппозной вакцины ВИЧ-инфицированным больным, в том числе у лиц с выраженным и тяжелым иммунодефицитом носили транзиторный характер, купировались самостоятельно, без применения лекарственных средств и имели слабую или легкую степень проявления. Реакции средней и сильной степени у привитых не развились, серьезных нежелательных явлений отмечено не было. В подавляющем большинстве случаев причинно-следственную связь нежелательного явления с вакциной классифицировали как вероятную.

#### 3.4. Заболеваемость гриппом и ОРВИ в поствакцинальный период у привитых против гриппа больных ВИЧ-инфекцией

На протяжении всего периода наблюдения привитых из обеих групп регулярно опрашивали о случаях заболевания ОРВИ и гриппом. В срок до 180-го дня после вакцинации в контрольной группе случаи гриппа или ОРВИ не были зарегистрированы.

Среди больных ВИЧ-инфекцией у семи привитых (4,1%) отмечены клинические проявления ОРВИ. Это были мужчины и женщины в возрасте от 28 до 41 года с количеством  $CD4^+$ -лимфоцитов более 350 клеток/мкл. Вирусная нагрузка ВИЧ в крови у трех больных была подавлена, у остальных составила от  $1,0 \times 10^3$  до  $2,6 \times 10^5$  копий/мл. Шестеро получали АРТ, у пятерых была сопутствующая патология: хроническая обструктивная болезнь легких, хронический гепатит С, хронический холецистит. Все больные до вакцинации имели протективный титр антител к трем антигенам вирусов гриппа на уровне

1/40–1/160. В динамике наблюдения изменений величин титров не произошло ни у одного больного, ни к одному из антигенов к 21 и 180 дню после иммунизации.

Этиология ОРВИ установлена лишь у одного пациента, перенесшего аденовирусную инфекцию, осложнившуюся острым верхнечелюстным синуситом.

## ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСТАВАКЦИНАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА К ВИРУСАМ ГРИППА У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ПАЦИЕНТОВ

Для оценки формирования серологического ответа всем привитым определили титры антител к антигенам вирусов гриппа А/Н1N1/Калифорния/, А/Н3N2/Гонконг/, В/Брисбен/ в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) до вакцинации (0 день), на 21 и 180 дни после введения вакцины. Результаты оценили согласно критериям иммуногенности, рассчитав коэффициент сероконверсии (кратность нарастания среднего геометрического титра антител после вакцинации в сравнении с исходным), показатель сероконверсии (доля лиц, у которых титр антител увеличился в 4 раза в сравнении с исходным) и показатель серопротекции (доля лиц, ответивших выработкой антител в титре 1:40 и выше).

### 4.1. Динамика титров специфических антител к антигенам вирусов гриппа у больных ВИЧ-инфекцией после иммунизации

До вакцинации большинство включенных в исследование лиц имели хотя бы минимальный защитный титр антител к антигену А/Н1N1/Калифорния/ – 1/40 и более. Так, среди ВИЧ-инфицированных таких было 159 человек (93,0%): у 38 больных (22,2%) титр составил 1/40, у 77 (45,0%) – 1/80, у 41 (24,0%) – 1/160 и у 3 пациентов (1,8%) показатель равнялся 1/320. Лишь у 12 больных ВИЧ-инфекцией (7,0%) титр антител был ниже протективного – 1/20 (Таблица 14). Различий в частоте выявления высоких и низких уровней антител к антигену вируса гриппа А/Н1N1 в группах ВИЧ-инфицированных лиц до вакцинации выявлено не было ( $p > 0,05$ ). При этом у больных чаще определяли более высокие титры по сравнению с контрольной группой, где защитный уровень антител к антигену А/Н1N1 до вакцинации не

превышал 1/80 у 39 человек (78%) и у 12 человек (22,0%) был ниже 1/40 ( $p < 0,0001$ ).

Таблица 14 – Частота выявления титров антител к антигену вируса гриппа А/Н1N1 в группах сравнения до введения вакцины (0 день), n (%)

Титр антител	Группа контроля (n = 50)	Группы ВИЧ-инфицированных				Значимость различий (контроль vs ВИЧ+), p
		CD4 <sup>+</sup> > 500 (n = 67)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n = 38)	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n = 45)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n = 21)	
≤1/20	11 (22%)	4 (5,9%)	3 (7,9%)	4 (8,9%)	1 (4,8%)	< 0,0001
1/40	34 (68%)	16 (23,9%)	4 (10,6%)	15 (33,3%)	3 (14,2%)	
1/80	5 (10%)	31 (46,3%)	16 (42,1%)	19 (42,2%)	11 (52,4%)	
1/160	0	15 (22,4%)	14 (36,8%)	7 (15,6%)	5 (23,8%)	
1/320	0	1 (1,5%)	1 (2,6%)	0	1 (4,8%)	

Аналогичные результаты получили при определении титров антител к антигенам вирусов гриппа А/Н3N2/Гонконг/ и В/Брисбен/. Большинство включенных в исследование лиц имели защитный уровень антител к этим антигенам еще до вакцинации. Среди больных ВИЧ-инфекцией титр антител к антигену А/Н3N2 1/40 и выше выявили у 168 человек (98,2%): у 45 (26,3%) показатель составил 1/40, у 90 (52,6%) – 1/80 и у 33 пациентов (19,3%) – 1/160. И только у трёх больных (1,8%) показатель был ниже протективного – 1/20 (Таблица 15). Различий в частоте регистрации разных уровней антител к антигену А/Н3N2 в группах ВИЧ-инфицированных до вакцинации выявлено не было ( $p > 0,05$ ). В контрольной группе защитный титр антител к антигену вируса гриппа А/Н3N2 до вакцинации выявлен у 44 человек (88%). У 6 человек (12,0%) показатель был ниже 1/40. У ВИЧ-инфицированных лиц до

вакцинации чаще выявляли более высокие титры антител к антигену А/Н3N2, чем у лиц контрольной группы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 15 – Частота выявления титров антител к антигену вируса гриппа А/Н3N2 в группах сравнения до введения вакцины (0 день), n (%)

Титр антител	Группа контроля (n = 50)	Группы ВИЧ-инфицированных				Значимость различий (контроль vs ВИЧ+), p
		CD4 <sup>+</sup> > 500 (n = 67)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n = 38)	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n = 45)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n = 21)	
1/20	6 (12%)	1 (1,5%)	0	2 (4,4%)	0	< 0,05
1/40	29 (58%)	15 (22,4%)	9 (23,7%)	18 (40%)	3 (14,3%)	
1/80	14 (28%)	35 (52,2%)	20 (52,6%)	21 (46,7%)	14 (66,7%)	
1/160	1 (2%)	16 (23,9%)	9 (23,7%)	4 (8,9%)	4 (19%)	
1/320	0	0	0	0	0	

Титр антител к антигену вируса гриппа В/Брисбен/ 1/40 и выше до вакцинации выявили у 166 больных ВИЧ-инфекцией (97,1%): у 28 человек (16,4%) показатель составил 1/40, у 83 (48,5%) – 1/80, у 51 (29,8%) – 1/160 и у 4 пациентов (2,3%) титр равнялся 1/320. Пятеро больных (2,9%) имели уровень антител 1/20, ниже защитного. Различий в частоте выявления высоких и низких титров антител к антигену вируса гриппа В в группах ВИЧ-инфицированных до вакцинации выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Среди лиц контрольной группы защитный уровень антител к антигену вируса гриппа В до вакцинации выявлен у 38 человек (76%), не превышал 1/80. У 12 человек (24,0%) титр был ниже 1/40. Высокие значения показателя чаще выявляли в группе больных, чем в контрольной ( $p < 0,0001$ ) (Таблица 16).

В динамике через 21 день после вакцинации закономерно увеличилась доля привитых, имеющих защитный титр антител к антигенам вируса гриппа



A/H1N1 – 1/40 и более. Так, среди ВИЧ-инфицированных они составили 164 человека (95,9%): у 29 больных (16,9%) титр составил 1/40, у 58 (33,9%) – 1/80, у 72 (42,1%) – 1/160 и у 5 пациентов (2,9%) равнялся 1/320. При этом у 7 ВИЧ-положительных (4,1%) показатель остался ниже протективного – 1/20. Как представлено в Таблице 17, различий в частоте выявления разных уровней антител к антигену A/H1N1 в группах больных ВИЧ-инфекцией через 3 недели после вакцинации выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Защитный титр антител к антигену вируса гриппа A/H1N1 на 21 день после вакцинации определили у всех лиц контрольной группы: у 9 человек (18,0%) он был равен 1/80, у 38 (76,0%) – 1/160, у 3 привитых (6,0%) составил 1/320. Следует отметить, что через 3 недели после вакцинации высокие уровни антител к антигену A/H1N1 чаще выявляли в контрольной группе, чем у ВИЧ-инфицированных ( $p < 0,05$ ).

Таблица 16 – Частота выявления титров антител к антигену вируса гриппа В в группах сравнения до введения вакцины (0 день), n (%)

Титр антител	Группа контроля (n = 50)	Группы ВИЧ-инфицированных				Значимость различий (контроль vs ВИЧ+), p
		CD4 <sup>+</sup> > 500 (n = 67)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n = 38)	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n = 45)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n = 21)	
1/20	12 (24%)	2 (2,9%)	0	3 (6,7%)	0	<0,0001
1/40	31 (62%)	13 (19,4%)	3 (7,9%)	12 (26,7%)	0	
1/80	7 (14%)	32 (47,8%)	18 (47,4%)	20 (44,4%)	13 (61,9%)	
1/160	0	19 (28,4%)	16 (42,1%)	9 (20%)	7 (33,3%)	
1/320	0	1 (1,5%)	1 (2,6%)	1 (2,2%)	1 (4,8%)	

Через 3 недели после вакцинации все привитые имели защитный титр антител к антигенам вирусов гриппа A/H3N2 и В. Среди ВИЧ-положительных у 33 человек (19,3%) уровень антител к антигену вируса гриппа A/H3N2

составил 1/40, у 71 (41,5%) – 1/80, у 66 (38,6%) – 1/160 и у 1 пациента (0,6%) титр равнялся 1/320 (Таблица 18). Различий в частоте выявления высоких и низких уровней антител к антигену вируса гриппа А/Н3N2 в группах ВИЧ-инфицированных на 21 день после вакцинации выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Среди лиц контрольной группы титр антител к антигену А/Н3N2 на 21 день после вакцинации у 9 человек (18,0%) составил 1/80, у 35 (70,0%) – 1/160, у 6 человек (12,0%) показатель составил 1/320. При этом в контрольной группе привитые чаще демонстрировали более высокие уровни антител к антигену А/Н3N2, чем больные ВИЧ-инфекцией ( $p < 0,01$ ).

Таблица 17 – Частота выявления титров антител к антигену вируса гриппа А/Н1N1 в группах сравнения после введения вакцины (21 день), n (%)

Титр антител	Группа контроля (n = 50)	Группы ВИЧ-инфицированных				Значимость различий (контроль vs ВИЧ+), p
		CD4 <sup>+</sup> > 500 (n = 67)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n = 38)	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n = 45)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n = 21)	
1/20	0	2 (3%)	2 (5,3%)	2 (4,4%)	1 (4,8%)	< 0,05
1/40	0	12 (17,9%)	4 (10,5%)	11 (24,4%)	2 (9,5%)	
1/80	9 (18%)	24 (35,8%)	11 (28,9%)	16 (35,6%)	7 (33,3%)	
1/160	38 (76%)	27 (40,3%)	19 (50,0%)	16 (35,6%)	10 (47,6%)	
1/320	3 (6%)	2 (3%)	2 (5,3%)	0	1 (4,8%)	

Титр антител к антигену вируса гриппа В через 3 недели после вакцинации ВИЧ-инфицированных лиц составил: у 19 человек (11,1%) 1/40, у 63 (36,8%) – 1/80, у 83 (48,5%) – 1/160 и у 6 пациентов (3,5%) показатель равнялся 1/320 (Таблица 19). Различий в частоте выявления разных уровней антител к антигену вируса гриппа В в группах ВИЧ-позитивных выявлено не

было ( $p > 0,05$ ). В контрольной группе титр антител к антигену вируса гриппа В на 21 день после вакцинации у 11 человек (22,0%) составил 1/80, у 34 (68,0%) – 1/160, у 5 человек (10,0%) равнялся 1/320. Частота выявления более и менее высоких уровней антител к антигену вируса гриппа В различалась между контрольной группой и группами пациентов с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов 200–350 клеток/мкл и более 500 клеток/мкл ( $p < 0,01$ ).

Таблица 18 – Частота выявления титров антител к антигену вируса гриппа А/Н3N2 в группах сравнения после введения вакцины (21 день), n (%)

Титр антител	Группа контроля (n = 50)	Группы ВИЧ-инфицированных				Значимость различий (контроль vs ВИЧ+), p
		CD4 <sup>+</sup> > 500 (n = 67)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n = 38) *	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n = 45)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n = 21) *	
1/20	0	0	0	0	0	< 0,01
1/40	0	14 (20,9%)	4 (10,5%)	13 (28,9%)	2 (9,5%)	
1/80	9 (18%)	24 (35,8%)	17 (44,7%)	22 (48,9%)	8 (38,1%)	
1/160	35 (70%)	28 (41,8%)	17 (44,7%)	10 (22,2%)	11 (52,4%)	
1/320	6 (12%)	1 (1,5%)	0	0	0	

Через 180 дней после вакцинации (третья контрольная точка исследования) динамика иммунного ответа была следующей. Большинство привитых сохранили защитный титр антител к антигену вируса гриппа А/Н1N1 – 1/40 и более. Так, среди ВИЧ-инфицированных таких было 167 человек (97,7%): у 25 больных (14,6%) показатель составил 1/40, у 63 (36,8%) – 1/80, у 73 (42,8%) – 1/160 и у 6 пациентов (3,5%) титр равнялся 1/320. При этом у 4 ВИЧ-позитивных (2,3%) показатель остался ниже протективного – 1/20. Как видно из данных, представленных в Таблице 20, различий в частоте выявления разных уровней антител к антигену А/Н1N1 в группах больных

ВИЧ-инфекцией через 180 дней после вакцинации не установлено ( $p > 0,05$ ). Защитный титр антител к антигену А/Н1N1 на 180 день после вакцинации сохранился у всех лиц контрольной группы: у 8 человек (16,0%) он составил 1/80, у 39 (78,0%) – 1/160, у 3 человек (6,0%) – 1/320. При этом в контрольной группе чаще выявляли более высокие уровни антител к антигену А/Н1N1, чем в группе ВИЧ-инфицированных лиц ( $p < 0,05$ ).

Таблица 19 – Частота выявления титров антител к антигену вируса гриппа В в группах сравнения после введения вакцины (21 день), n (%)

Титр антител	Группа контроля (n = 50)	Группы ВИЧ-инфицированных				Значимость различий (контроль vs ВИЧ+), p
		CD4 <sup>+</sup> > 500 (n = 67)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n = 38) *	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n = 45)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n = 21) *	
1/20	0	0	0	0	0	< 0,01;  * – p > 0,05
1/40	0	10 (14,9%)	1 (2,6%)	8 (17,8%)	0	
1/80	11 (22%)	24 (35,8%)	12 (31,6%)	20 (44,4%)	7 (33,3%)	
1/160	34 (68%)	31 (46,3%)	23 (60,5%)	16 (35,6%)	13 (61,9%)	
1/320	5 (10%)	2 (3%)	2 (5,3%)	1 (2,2%)	1 (4,8%)	

К антигенам вирусов гриппа А/Н3N2 и В через 180 дней после вакцинации все привитые сохранили защитный уровень антител. Среди больных ВИЧ-инфекцией у 31 человека (18,1%) титр антител к антигену А/Н3N2 составил 1/40, у 71 (41,5%) – 1/80, у 67 (39,2%) – 1/160 и у 2 пациентов (1,2%) показатель равнялся 1/320. Частота регистрации более и менее высоких уровней антител к антигену вируса гриппа А/Н3N2 в группах ВИЧ-инфицированных не различалась ( $p > 0,05$ ). В контрольной группе титр антител к антигену А/Н3N2 на 180 день после вакцинации у 6 человек (12,0%) составил 1/80, у 38 (76,0%) – 1/160, у 6 человек (12,0%) – 1/320 (Таблица 21).

Чаще более высокие значения показателя демонстрировали привитые в контрольной группе, чем больные ВИЧ-инфекцией ( $p < 0,001$ ).

Таблица 20 – Частота выявления титров антител к антигену вируса гриппа А/Н1N1 в группах сравнения после введения вакцины (180 день), n (%)

Титр антител	Группа контроля (n = 50)	Группы ВИЧ-инфицированных				Значимость различий (контроль vs ВИЧ+), p
		CD4 <sup>+</sup> > 500 (n = 67)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n = 38) *	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n = 45)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n = 21) *	
1/20	0	1 (1,5%)	1 (2,6%)	1 (2,2%)	1 (4,8%)	< 0,05
1/40	0	10 (14,9%)	4 (10,5%)	9 (20%)	2 (9,5%)	
1/80	8 (16%)	26 (38,8%)	11 (28,9%)	18 (40%)	8 (38%)	
1/160	39 (78%)	27 (40,3%)	20 (40%)	17 (37,8%)	9 (42,9%)	
1/320	3 (6%)	3 (4,5%)	2 (5,3%)	0	1 (4,8%)	

Защитный титр антител к антигену вируса гриппа В через 180 дней после вакцинации у всех ВИЧ-инфицированных лиц сохранился и составил: у 16 человек (9,4%) 1/40, у 66 (38,6%) – 1/80, у 82 (47,9%) – 1/160 и у 7 пациентов (4,1%) достиг 1/320 (Таблица 22). В группах больных ВИЧ-инфекцией различий в частоте определения разных уровней антител к антигену вируса гриппа В не выявили ( $p > 0,05$ ). У привитых в контрольной группе также сохранился защитный титр антител к антигену вируса гриппа В до 180 дня после вакцинации: у 10 человек (20,0%) составил 1/80, у 35 (70,0%) – 1/160, у 5 человек (10,0%) – 1/320. При этом частота выявления более и менее высоких уровней антител к антигену вируса гриппа В различалась между больными с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов 200–350 клеток/мкл и более 500 клеток/мкл и лицами контрольной группы ( $p < 0,01$ ).

Таблица 21 – Частота выявления титров антител к антигену вируса гриппа А/Н3N2 в группах сравнения после введения вакцины (180 день), n (%)

Титр антител	Группа контроля (n = 50)	Группы ВИЧ-инфицированных				Значимость различий (контроль vs ВИЧ+), p
		CD4 <sup>+</sup> > 500 (n = 67)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n = 38) *	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n = 45)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n = 21) *	
1/20	0	0	0	0	0	< 0,001
1/40	0	14 (20,9%)	4 (10,5%)	11 (24,4%)	2 (9,5%)	
1/80	6 (12%)	24 (35,8%)	16 (42,1%)	22 (48,9%)	9 (42,9%)	
1/160	38 (76%)	27 (40,3%)	18 (47,4%)	12 (26,7%)	10 (47,6%)	
1/320	6 (12%)	2 (3%)	0	0	0	

Таблица 22 – Частота выявления титров антител к антигену вируса гриппа В в группах сравнения после введения вакцины (180 день), n (%)

Титр антител	Группа контроля (n = 50)	Группы ВИЧ-инфицированных				Значимость различий (контроль vs ВИЧ+), p
		CD4 <sup>+</sup> > 500 (n = 67)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n = 38) *	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n = 45)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n = 21) *	
1/20	0	0	0	0	0	< 0,01; * – p > 0,05
1/40	0	9 (13,4%)	1 (2,6%)	6 (13,3%)	0	
1/80	10 (20%)	26 (38,8%)	12 (31,6%)	20 (44,5%)	8 (38,1%)	
1/160	35 (70%)	29 (43,3%)	23 (60,5%)	18 (40%)	12 (57,1%)	
1/320	5 (10%)	3 (4,5%)	2 (5,3%)	1 (2,2%)	1 (4,8%)	

При сравнении частоты выявления разных уровней антител до (день 0) и после вакцинации (21 и 180 день) не установили различий ни в одной группе больных ВИЧ-инфекцией ни по одному антигену ( $p > 0,05$ ). Тогда как в контрольной группе после вакцинации значимо чаще, чем исходно,

регистрировали более высокие титры антител ко всем антигенам вирусов гриппа ( $p < 0,0001$ ).

Средние геометрические значения титров антител к вакцинальным антигенам вирусов гриппа и их доверительные интервалы (СГТА и ДИ) в группах сравнения представлены в Таблице 23. Исходно, до вакцинации, СГТА ко всем антигенам вирусов гриппа у больных ВИЧ-инфекцией были выше, чем в контрольной группе, вне зависимости от количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов ( $p < 0,0001$ ).

После вакцинации, к 21 дню, произошло увеличение СГТА во всех группах привитых. В группах больных ВИЧ-инфекцией с разным количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов отмечено незначительное (меньше 2 раз) схожее увеличение СГТА ко всем антигенам. Контрольная группа также продемонстрировала увеличение СГТА ко всем антигенам, но более значительное (в 3–4 раза). При этом в контрольной группе зарегистрировали повышение СГТА ко всем антигенам по сравнению с группой ВИЧ-инфицированных лиц.

Через 6 месяцев после вакцинации, на 180 день, СГТА ко всем антигенам изменились в группах разнонаправлено, но не значимо по сравнению с днём 21. Обращает на себя внимание тот факт, что, в группах больных ВИЧ-инфекцией с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов более 200 клеток/мкл и в контрольной группе наблюдали тенденцию к повышению СГТА ко всем антигенам. В свою очередь в группе ВИЧ-инфицированных больных с числом CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл отметили тенденцию к снижению СГТА ко всем антигенам. При этом СГТА к трём антигенам вирусов гриппа во всех группах ВИЧ-позитивных пациентов остались выше показателя до вакцинации (день 0) ( $p < 0,05–0,001$ ), в контрольной группе – также выше исходных значений ( $p < 0,0001$ ), и, что примечательно, выше, чем в группе больных ВИЧ-инфекцией ( $p < 0,001–0,0001$ ).

Графическая иллюстрация динамики титров антител у привитых в группах наблюдения представлена на Рисунках 5–7.

Таблица 23 – Средние геометрические значения титров антител к вакцинальным вирусам гриппа в группах сравнения, СГТА (ДИ)

День	Группа контроля (n = 50)	Группы ВИЧ-инфицированных				Значимость различий (контроль vs ВИЧ+), p
		CD4 <sup>+</sup> > 500 (n = 67)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n = 38)	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n = 45)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n = 21)	
<b>А /H1N1</b>						
0	37,3 (33,8–41,1)	74,4 (64,4–86,9)	90,9 (74,4–109,1)	62,5 (52,8–74,1)	85,5 (63,5–111,3)	p < 0,0001
21	147,2 (133,6–160,0)**	93,4 (80,0–106,9) *	111,1 (90,9–133,3)**	81,2 (68,6–97,7) *	104,2 (80,0–135,7)*	p < 0,0001
180	149,3 (137,4–162,2)**	99,4 (86,9–113,7) *	111,1 (92,6–133,3)**	87,7 (74,1–103,9)*	100,8 (77,4–127,0)*	p < 0,0001
<b>А /H3N2</b>						
0	45,9 (40,6–52,1)	79,2 (69,9–89,6)	80,0 (69,1–92,6)	60,6 (52,8–70,7)	82,7 (67,8–97,5)	p < 0,0001
21	153,5 (137,4–169,1) **	94,4 (82,5–109,1) *	101,4 (86,1–117,3)**	76,4 (65,5–87,7) *	107,7 (88,3–131,3)*	p < 0,0001
180	160,0 (145,2–176,3)**	95,4 (83,4–109,1) *	103,3 (89,2–119,5)**	81,2 (70,7–93,3) *	104,2 (85,5–127,0)*	p < 0,0001
<b>В</b>						
0	37,3 (32,9–41,7)	83,4 (72,9–94,4)	105,2 (90,9–121,7)	71,8 (59,7–85,1)	107,7 (91,3–131,3)	p < 0,0001
21	147,2 (131,8–162,2) **	103,6 (90,6–118,5) *	128,5 (111,1–148,7)**	93,3 (78,8–108,9)*	131,3 (111,3–154,8)*	p < 0,0001
180	149,3 (133,6–166,8) **	104,7 (91,5–118,6) *	128,5 (113,1–146,1)**	99,3 (85,1–114,0)*	127,0 (107,7–149,8)*	p < 0,001
Примечание – Парные сравнения в группах с днем 0: * – p < 0,05; ** – p < 0,01; * – p < 0,001; ** – p < 0,0001						



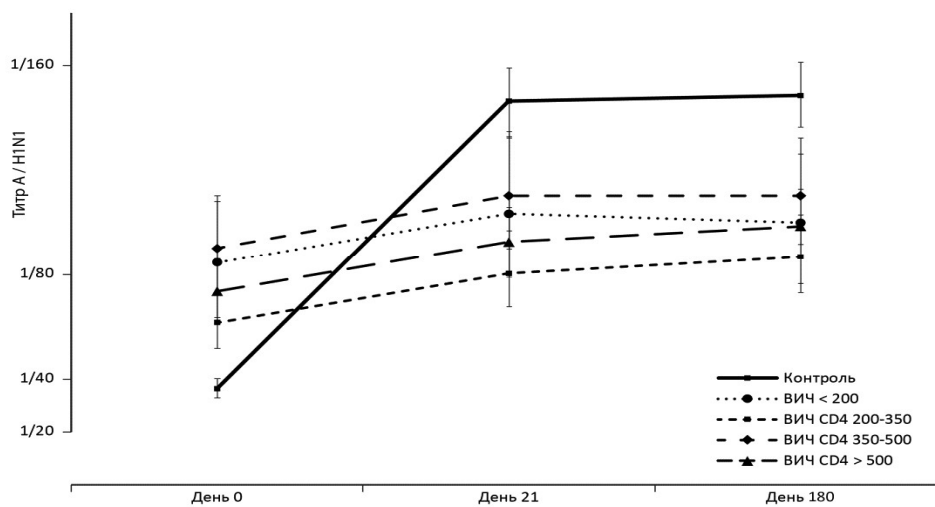


Рисунок 5 – Динамика титров антител к антигену вируса гриппа А/Н1N1 (отрезками отмечены 95% доверительные интервалы средних геометрических титров).

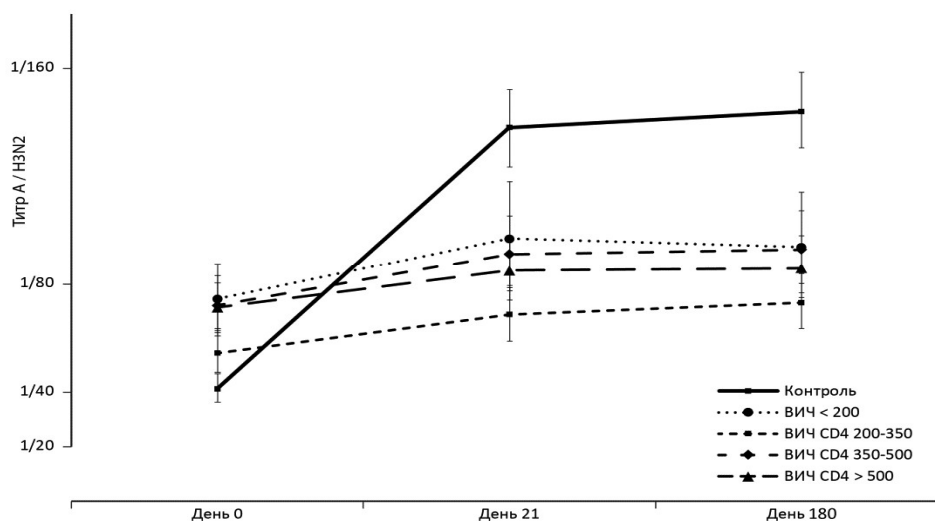


Рисунок 6 – Динамика титров антител к антигену вируса гриппа А/Н3N2 (отрезками отмечены 95% доверительные интервалы средних геометрических титров).

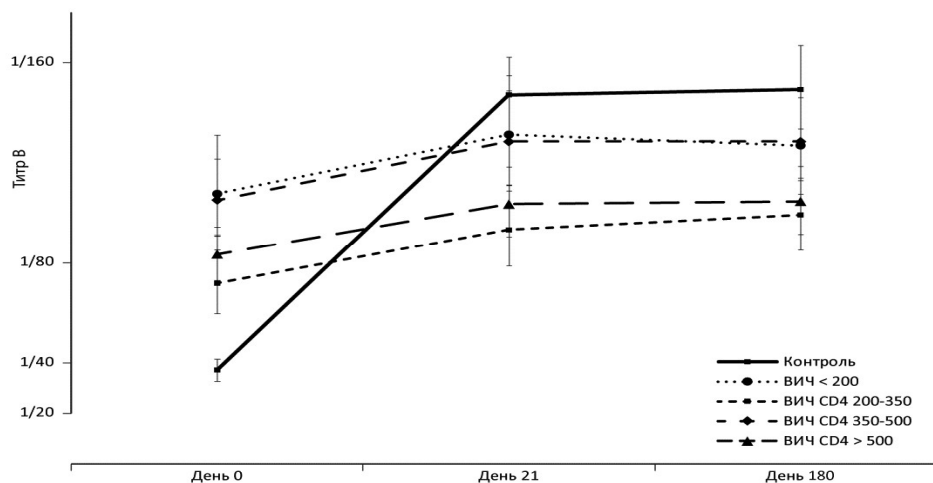


Рисунок 7 – Динамика титров антител к антигену вируса гриппа В (отрезками отмечены 95% доверительные интервалы средних геометрических титров).

#### 4.2. Показатели иммуногенности противогриппозной вакцины у ВИЧ-инфицированных лиц

Анализ показателей иммуногенности выявил схожие тенденции по всем антигенам у привитых. В группах больных ВИЧ-инфекцией вне зависимости от уровня  $CD4^+$ -лимфоцитов коэффициент сероконверсии на 21 день после вакцинации составил от 1,2 до 1,3 ко всем антигенам. В динамике на 180 день он остался без существенных изменений – 1,2–1,4. В группе контроля коэффициент сероконверсии на 21 день к трем антигенам был от 3,3 до 4,0, на 180 день – сохранился в пределах 3,5–4,0 (Таблица 24).

Показатель сероконверсии у больных ВИЧ-инфекцией на 21 день после вакцинации был низкий, в диапазоне от 0 до 6,0% к антигену вируса гриппа А/Н1N1, от 0 до 5,3% к антигену вируса гриппа А/Н3N2, от 0 до 4,5% к антигену вируса гриппа В. При этом показатель равный 0% ко всем антигенам демонстрировали больные с количеством  $CD4^+$ -лимфоцитов менее 200

клеток/мкл. При повторном исследовании на 180 день существенной динамики не выявили. Показатель сероконверсии к трем антигенам в группах больных с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 500 клеток/мкл не изменился, в том числе остался на прежнем уровне (0%) у привитых с числом CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл. Незначительное повышение показателя сероконверсии произошло у пациентов с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов более 500 клеток/мкл к антигену А/Н1N1 с 6,0 до 7,5% и к антигену А/Н3N2 с 1,5 до 3,0%. Показатель сероконверсии в контрольной группе на 21 день после вакцинации был высоким ко всем антигенам (более 60% к антигену А/Н1N1, более 80% к антигенам А/Н3N2 и В) и сохранился без изменений до 180 дня наблюдения (Таблица 25).

Таблица 24 – Динамика коэффициента сероконверсии противогриппозной вакцины в группах сравнения

Антиген	День	Группа контроля (n = 50)	Группы ВИЧ-инфицированных			
			CD4 <sup>+</sup> > 500 (n = 67)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n = 38)	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n = 45)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n = 21)
А /Н1N1	21	4,0	1,3	1,2	1,3	1,2
	180	4,0	1,3	1,2	1,4	1,2
А /Н3N2	21	3,3	1,2	1,3	1,3	1,3
	180	3,5	1,2	1,3	1,3	1,3
В	21	3,9	1,2	1,2	1,3	1,2
	180	4,0	1,3	1,2	1,4	1,2

Исходно, до вакцинации у больных ВИЧ-инфекцией вне зависимости от количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов определили высокий показатель серопротекции ко всем антигенам – более 90%. Это связано с наличием большого числа больных, имевших до вакцинации высокий протективный титр антител к вакцинальным антигенам вирусов гриппа – 1/40 и выше. Закономерно, к 21

дню после вакцинации показатель серопротекции у ВИЧ-инфицированных привитых во всех группах стал выше, достиг уровня более 95% к антигену вируса гриппа А/Н1N1 и 100% к антигенам вирусов гриппа А/Н3N2 и В. Такие его значения сохранились без динамики до 180 дня наблюдения. Схожие тенденции продемонстрировали вакцинированные из контрольной группы. Исходные значения показателя серопротекции составили 78% к антигену А/Н1N1, 88% к антигену А/Н3N2 и 76% к антигену В, что также можно объяснить наличием протективного титра антител к вирусам гриппа до вакцинации у значительного числа привитых этой группы. Соответственно, к 21 дню после вакцинации показатель серопротекции в контрольной группе достиг 100% ко всем антигенам и сохранился без изменений до 180 дня (Таблица 26).

Выявление большого числа лиц, имевших высокий титр антител к вирусам гриппа до вакцинации, послужило основанием для проведения дополнительного анализа показателей иммуногенности у привитых, исходно имевших титры антител к вирусам гриппа ниже протективного значения – менее 1/40. Его результаты представлены в Разделе 4.3.

Таблица 25 – Динамика показателя сероконверсии противогриппозной вакцины в группах сравнения

Антиген	День	Группа контроля (n = 50)	Группы ВИЧ-инфицированных			
			CD4 <sup>+</sup> > 500 (n = 67)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n = 38)	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n = 45)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n = 21)
А /Н1N1	21	89,8 %	6,0 %	2,6 %	4,4 %	0,0 %
	180	89,8 %	7,5 %	2,6 %	4,4 %	0,0 %
А /Н3N2	21	68,0 %	1,5 %	5,3 %	0,0 %	0,0 %
	180	70,0 %	3,0 %	5,3 %	0,0 %	0,0 %
В	21	86,0 %	4,5 %	2,6 %	2,2 %	0,0 %
	180	86,0 %	4,5 %	2,6 %	2,2 %	0,0 %

Таблица 26 – Динамика показателя серопротекции противогриппозной вакцины в группах сравнения

Антиген	День	Группа контроля (n = 50)	Группы ВИЧ-инфицированных			
			CD4 <sup>+</sup> > 500 (n = 67)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n = 38)	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n = 45)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n = 21)
А /Н1N1	0	78,0 %	94,0 %	94,7 %	91,1 %	95,2 %
	21	100,0 %	97,0 %	97,4 %	95,6 %	95,2 %
	180	100,0 %	98,5 %	97,4 %	97,8 %	95,2 %
А /Н3N2	0	88,0 %	98,5 %	100,0 %	95,6 %	100,0 %
	21	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
	180	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
В	0	76,0 %	97,0 %	100,0 %	93,3 %	100,0 %
	21	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %
	180	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %	100,0 %

#### 4.3. Иммуный ответ на вакцинацию у пациентов с ВИЧ-инфекцией, серонегативных к вирусам гриппа

Исходно, до вакцинации не имели защитного уровня антител к антигену вируса гриппа А/Н1N1 12 больных ВИЧ-инфекцией (7%) и 11 человек из контрольной группы (22%), среди них также не было протективных титров антител к антигенам вирусов гриппа А/Н3N2 и В — у 3 и 5 ВИЧ-инфицированных и у 6 и 10 человек из группы контроля, соответственно. Ещё у 2 человек в контрольной группе только титр антител к антигену вируса гриппа В исходно был также ниже протективного. Таким образом, всего проанализировали серонегативных к вирусам гриппа – 20 случаев среди больных ВИЧ-инфекцией и 29 случаев в контрольной группе.

Динамика титров антител у этих групп привитых представлена в Таблице 27.

Таблица 27 – Титры антител к антигенам вирусов гриппа у серонегативных к гриппу лиц в группах сравнения, n

Титры антител			Группа контроля, чел	Группы ВИЧ-инфицированных, чел				
				CD4 > 500	CD4 350–500	CD4 200–350	CD4 < 200	
A/H1N1	День 0	≤ 1/20	11	4	3	4	1	
	День 21	1/20	–	2	2	2	1	
		1/40	–	1	–	2	–	
		≥ 1/80	11	1	1	–	–	
	День 180	1/20	–	1	1	1	1	
		1/40	–	1	1	3	–	
		≥ 1/80	11	2	1	–	–	
	A/H3N2	День 0	1/20	6	1	–	2	–
		День 21	1/40	–	1	–	2	–
≥ 1/80			6	–	–	–	–	
День 180		1/40	–	1	–	2	–	
		≥ 1/80	6	–	–	–	–	
B	День 0	1/20	12	2	–	3	–	
	День 21	1/40	–	2	–	2	–	
		≥ 1/80	12	–	–	1	–	
	День 180	1/40	–	2	–	2	–	
		≥ 1/80	12	–	–	1	–	

Через три недели после вакцинации пятеро ВИЧ-инфицированных больных с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов более 200 клеток/мкл имели защитный титр антител к антигену A/H1N1 от 1/40 до 1/80. К 180 дню их число увеличилось до семи человек, и у одного больного с количеством CD4<sup>+</sup>-

лимфоцитов более 500 клеток/мкл отмечен титр 1/320. При этом у четырех больных ВИЧ-инфекцией с разным уровнем иммуносупрессии исходное значение титра 1/20 не изменилось в ходе шести месяцев наблюдения. Это были трое мужчин и одна женщина в возрасте 30–36 лет. Пациенты имели количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов от 128 до 603 клеток/мкл и величину вирусной нагрузки от неопределяемой до  $4,8 \times 10^5$  копий/мл крови, двое получали и двое не получали АРТ. Это иллюстрирует возможный неуспех вакцинации при разных клинических характеристиках больных ВИЧ-инфекцией.

Титр антител к антигену А/Н3N2 у всех ВИЧ-позитивных к 21 дню после вакцинации увеличился до 1/40 и в дальнейшем не изменился до 180 дня наблюдения. Похожая динамика отмечена для титров антител к антигену вируса гриппа В: у всех больных ВИЧ-инфекцией отмечен рост титра до 1/40 – 1/80 через три недели после вакцинации и его сохранение в динамике.

Все привитые из контрольной группы уже к 21 дню демонстрировали рост титров антител ко всем антигенам от 1/80 до 1/160 и сохранили такие значения до 180 дня после вакцинации.

Средние геометрические значения титров антител к вакцинальным антигенам вирусов гриппа и их доверительные интервалы (СГТА и ДИ) у привитых с исходными титрами антител ниже 1/40 представлены в Таблице 28. Малая численность выборки больных ВИЧ-инфекцией определила проведение анализа всей совокупности без учёта числа CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов. Через три недели после вакцинации СГТА ко всем антигенам у ВИЧ-инфицированных больных увеличились в 1,5–2 раза, и сохранились таковыми до 180 дня наблюдения. При этом значимые различия СГТА по сравнению с исходными уровнями отмечены на 21 и 180 дни к антигенам А/Н1N1 и В ( $p < 0,05$ ).

В контрольной группе СГТА ко всем антигенам увеличился в 4–5 раз к 21 дню после вакцинации и не снизился до 180 дня. Рост СГТА был значимый по сравнению с исходным уровнем в обеих точках измерения ( $p < 0,05–0,01$ ).

Следует отметить, что СГТА у больных ВИЧ-инфекцией были значимо ниже, чем в контрольной группе ко всем антигенам в динамике наблюдения.

Графически динамика титров антител к вакцинальным антигенам вирусов гриппа у исходно серонегативных привитых представлена на рисунках 8–10 (вертикальными отрезками отмечен 95%-й доверительный интервал). Графики иллюстрируют очень незначительный рост титров антител ко всем антигенам в динамике наблюдения после вакцинации у ВИЧ-инфицированных больных и существенный рост титров антител в этот период у лиц контрольной группы.

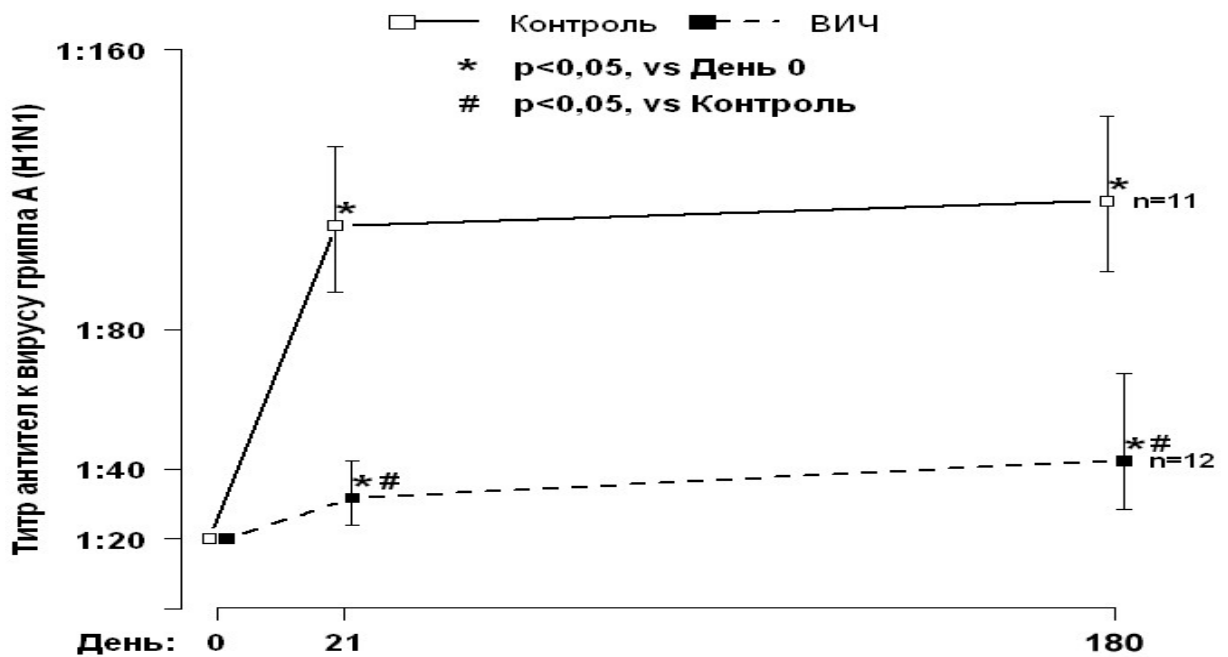


Рисунок 8 – Динамика титров антител к антигену вируса гриппа А/Н1N1 у привитых с исходными титрами антител ниже 1/40



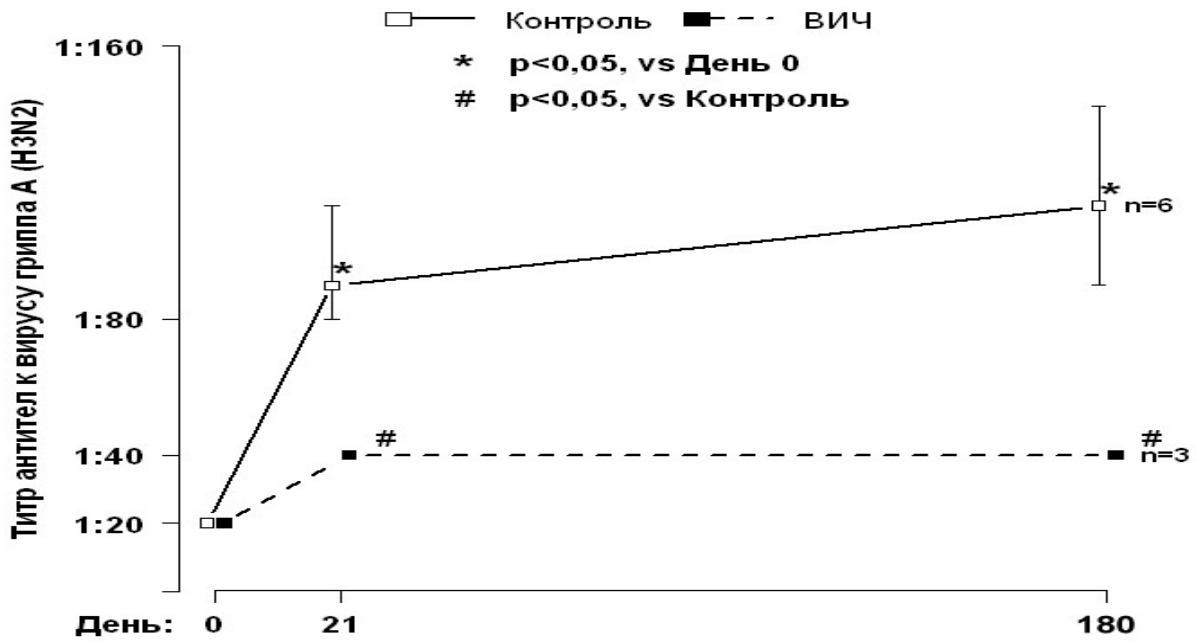


Рисунок 9 – Динамика титров антител к антигену вируса гриппа А/Н3N2 у привитых с исходными титрами антител ниже 1/40

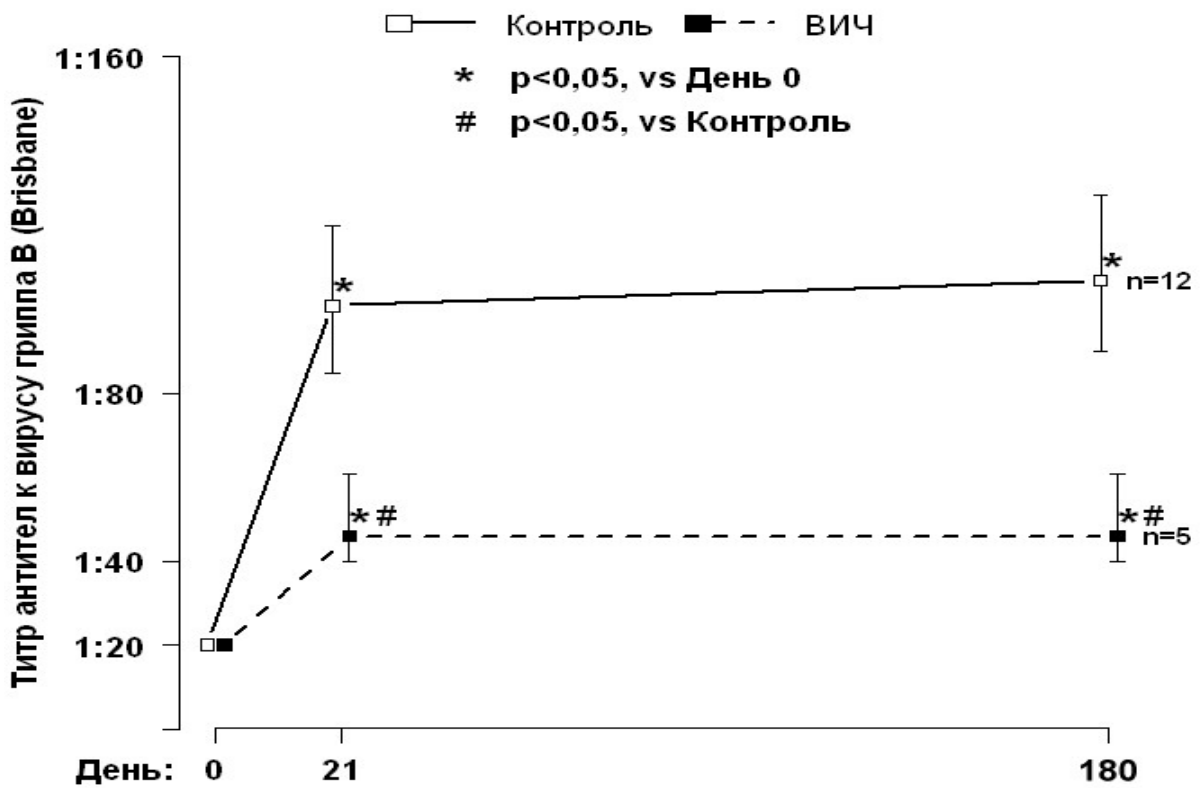


Рисунок 10 – Динамика титров антител к антигену вируса гриппа В у привитых с исходными титрами антител ниже 1/40

Таблица 28 – Средние геометрические титры антител к вакцинальным вирусам гриппа у больных ВИЧ-инфекцией и лиц контрольной группы с исходными значениями показателей менее 1/40, СГТА (ДИ)

	День 0	День 21	Сравнение контроль vs ВИЧ	День 180	Сравнение контроль vs ВИЧ
<b>A/H1N1</b>					
ВИЧ-инфицированные n = 12	20,0 (20,0–20,0)	31,7 (23,8–42,4)*	p < 0,001	42,4 (28,3–67,3)*	p < 0,01
Контрольная группа n = 11	20,0 (20,0–20,0)	109,6 (90,7–132,4)**		116,8 (96,6–141,1)**	
<b>A/H3N2</b>					
ВИЧ-инфицированные n = 3	20,0 (20,0–20,0)	40,0 (40,0–40,0)	p < 0,05	40,0 (40,0–40,0)	p < 0,05
Контрольная группа n = 6	20,0 (20,0–20,0)	89,8 (80,0–113,1)*		113,1 (89,8–142,5)*	
<b>B</b>					
ВИЧ-инфицированные n = 5	20,0 (20,0–20,0)	45,9 (40,0–60,6)*	p < 0,01	45,9 (40,0–60,6)*	p < 0,01
Контрольная группа n = 12	20,0 (20,0–20,0)	100,8 (84,8–120,0)**		106,8 (89,8–134,5)**	
Примечание – При сравнении с исходными значениями в группе: * – p < 0,05; ** – p < 0,01					

Результаты расчета показателей иммуногенности у привитых с исходными значениями титров антител к гриппу ниже 1/40 представлены в Таблице 29.

Таблица 29 – Динамика показателей иммуногенности противогриппозной вакцины у привитых, исходно серонегативных к гриппу

Антиген	День	Группа контроля	Группа ВИЧ-инфицированных
<b>Коэффициент сероконверсии</b>			
A/H1N1	21	5,5	1,6
	180	5,8	2,1
A/H3N2	21	4,5	2,0
	180	5,7	2,0
B	21	5,0	2,3
	180	5,3	2,3
<b>Показатель сероконверсии</b>			
A/H1N1	21	100 %	16,7 %
	180	100 %	25,0 %
A/H3N2	21	100 %	0 %
	180	100 %	0 %
B	21	100 %	20%
	180	100 %	20%
<b>Показатель серопротекции</b>			
A/H1N1	21	100,0 %	50,0%
	180	100,0 %	66,7%
A/H3N2	21	100,0 %	100 %
	180	100,0 %	100 %
B	21	100,0 %	100 %
	180	100,0 %	100 %

Коэффициент сероконверсии у больных ВИЧ-инфекцией через три недели после вакцинации составил от 1,6 до 2,3; к 180 дню отмечено увеличение показателя по антигену вируса гриппа А/Н1N1 до 2,1 и сохранение без изменений значений по антигенам вирусов гриппа А/Н3N2 и В. У привитых в контрольной группе высокий коэффициент сероконверсии на 21 день (от 4,5 до 5,5 по разным антигенам) продолжал рост значений до 5,3–5,8 к 180 дню.

Показатель сероконверсии у ВИЧ-инфицированных пациентов оказался низким в динамике наблюдения: 0% по антигену А/Н3N2, 20% по антигену В и 16,7–25% по антигену А/Н1N1. В контрольной группе 100% значения показателя по всем антигенам отмечены в обеих точках оценки.

Показатель серопротекции у ВИЧ-позитивных привитых достиг 100% по антигенам А/Н3N2 и В уже к 21 дню и сохранился на этом уровне до окончания наблюдения. По антигену А/Н1N1 показатель был ниже, равен 50% через три недели, увеличился до 66,7% к 180 дню после вакцинации. У лиц контрольной группы в динамике наблюдения отмечен 100% показатель серопротекции по всем антигенам.

Таким образом, оценка показателей специфического иммунного ответа в динамике после однократной вакцинации больных ВИЧ-инфекцией, в том числе серонегативных к вирусам гриппа, показала недостаточную степень выработки противогриппозных антител. У большинства привитых не зарегистрирован четырехкратный прирост титра антител вне зависимости от его исходного уровня, антигена вируса и глубины иммуносупрессии у пациента. У больных с числом CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл такого прироста титров не регистрировали ни в одном случае. В то же время при формировании протективного уровня антительной защиты ВИЧ-инфицированные пациенты сохраняли его на протяжении 6 месяцев, срока, достаточного для сезонной защиты от гриппа.

## ГЛАВА 5. ФОРМИРОВАНИЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКОЙ ПАМЯТИ У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ ПОСЛЕ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА

Важным звеном, определяющим эффективность вакцинального процесса, является формирование пула клеток иммунологической памяти, обеспечивающих на протяжении длительного времени быстрый протективный ответ при повторной встрече с антигеном. Для оценки Т-клеточной иммунологической памяти у привитых против гриппа определяли количество Т-лимфоцитов с иммунофенотипами  $CD4^+CD45RO^+$  и  $CD8^+CD45RO^+$  в крови в день вакцинации (день 0) и на 180 день после введения вакцины. Для статистической обработки значения показателей преобразовали логарифмированием. Средние величины и результаты их сопоставления в группах сравнения в динамике представлены в Таблицах 30 и 31 и Рисунках 11 и 12.

В группе больных ВИЧ-инфекцией исходный уровень Т-лимфоцитов  $CD4^+CD45RO^+$  был ниже, а уровень Т-лимфоцитов  $CD8^+CD45RO^+$  – выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,001$ ). Это, вероятно, обусловлено закономерностями изменений общей численности Т-лимфоцитов при ВИЧ-инфекции, приводящими к уменьшению иммунорегуляторного индекса вследствие снижения  $CD4^+$ - и повышения  $CD8^+$ -лимфоцитов. Количество Т-лимфоцитов обоих фенотипов не зависело от выраженности иммуносупрессии и не различалось в группах больных ( $p > 0,05$ ).

В динамике на 180 день наблюдения в группе ВИЧ-инфицированных лиц произошло снижение значений обоих показателей, причём для Т-лимфоцитов  $CD8^+CD45RO^+$  это снижение было значимым ( $p < 0,001$ ). Обращает на себя внимание тот факт, что в группе контроля также отмечено уменьшение обеих величин, но со значимым изменением Т-лимфоцитов  $CD4^+CD45RO^+$  ( $p < 0,05$ ). В результате на 180 день после вакцинации сохранились различия количества клеток памяти между группами: Т-лимфоцитов  $CD4^+CD45RO^+$  в контроле осталось больше, а Т-лимфоцитов  $CD8^+CD45RO^+$  – меньше, чем у больных ( $p < 0,01$ ).

Таблица 30 – Средние значения количества Т-клеток памяти у вакцинированных от гриппа больных ВИЧ-инфекцией и лиц контрольной группы, Me (25 %; 75 %)

День	Группа контроля (n = 21)	Группа ВИЧ-инфицированных (n = 71)	Значимость различий между группами
<b>Ig CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup></b>			
0	2,80 (2,70–2,90)	2,42 (2,29–2,58)	p < 0,001
180	2,75 (2,60–2,90) *	2,39 (2,23–2,59)	p < 0,001
<b>Ig CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup></b>			
0	2,40 (2,30–2,60)	2,84 (2,60–2,95)	p < 0,001
180	2,30 (2,20–2,60)	2,61 (2,44–2,85) **	p = 0,005
Примечание – Парные сравнения внутри групп с днем 0: * – p = 0,033; ** – p < 0,001			

Таблица 31 – Средние значения количества Т-клеток памяти у вакцинированных от гриппа больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от числа CD4-лимфоцитов, Me (25 %; 75 %)

День	Группы ВИЧ-инфицированных лиц				Значимость различий между группами
	CD4 <sup>+</sup> > 500 (n = 32)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n = 13)	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n = 16)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n = 10)	
<b>Ig CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup></b>					
0	2,40 (2,20–2,70)	2,50 (2,30–2,60)	2,40 (2,30–2,60)	2,40 (2,30–2,50)	p > 0,05
180	2,40 (2,20–2,60)	2,40 (2,20–2,70)	2,30 (2,20–2,60)	2,45 (2,20–2,60)	p > 0,05
<b>Ig CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup></b>					
0	2,90 (2,60–3,00)	2,60 (2,50–2,90)	2,80 (2,60–3,10)	2,85 (2,70–3,00)	p > 0,05
180	2,50 (2,40–2,90)*	2,60 (2,40–2,90)	2,60 (2,50–3,00)	2,70 (2,40–2,80)	p > 0,05
Примечание – Парные сравнения внутри подгруппы с днем 0: * – p = 0,005					

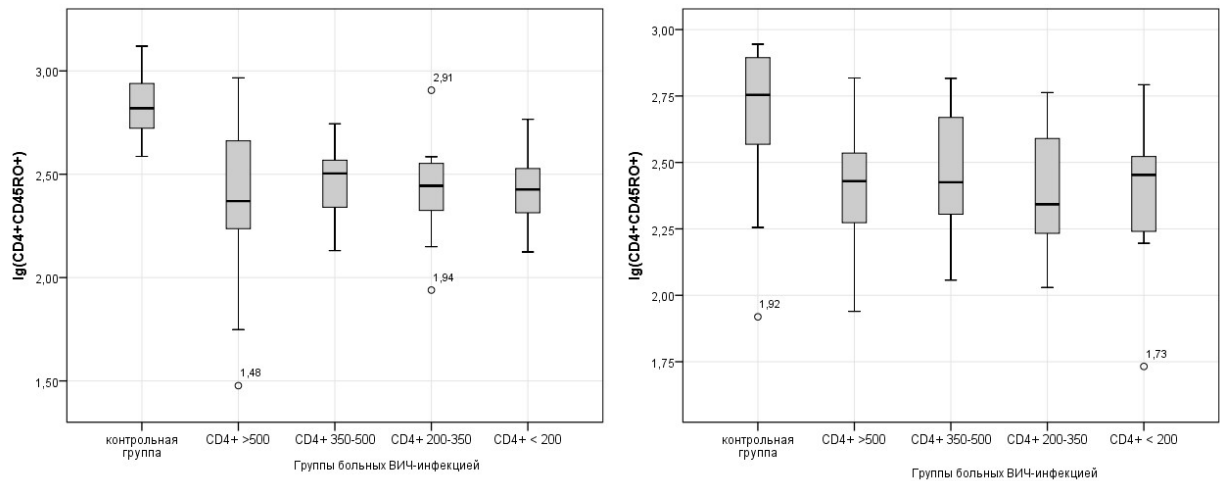


Рисунок 11 – Показатель Т-лимфоцитов  $CD4^+CD45RO^+$  у вакцинированных от гриппа в динамике наблюдения

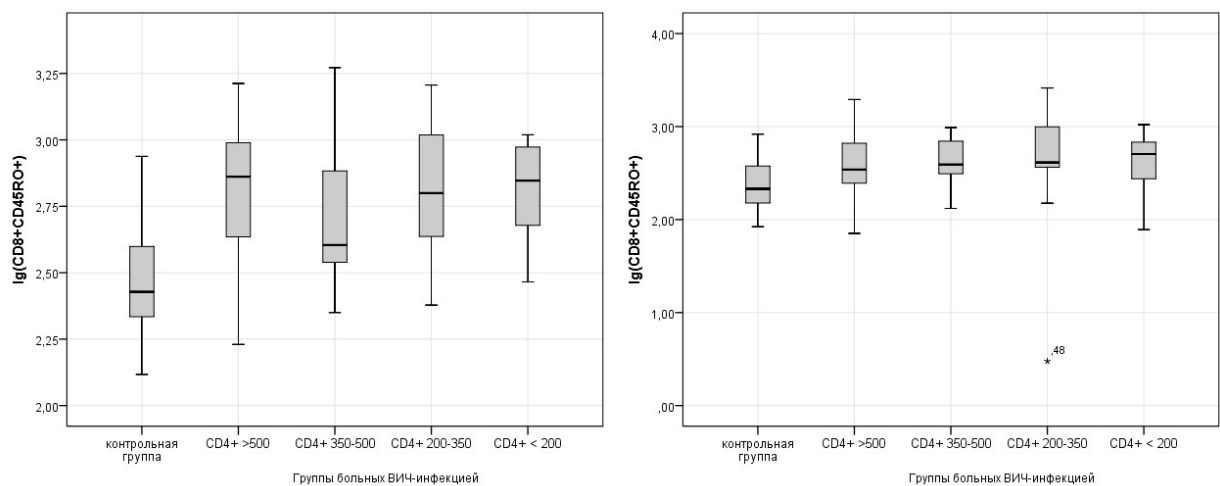


Рисунок 12 – Показатель Т-лимфоцитов  $CD8^+CD45RO^+$  у вакцинированных от гриппа в динамике наблюдения

Среди ВИЧ-инфицированных лиц снижение значений показателей в динамике наблюдения на 180 день после вакцинации не привело к появлению различий между группами с разным количеством  $CD4^+$ -лимфоцитов (Таблица 31). Уровни Т-лимфоцитов  $CD4^+CD45RO^+$  и  $CD8^+CD45RO^+$  остались схожи при разной степени иммуносупрессии ( $p > 0,05$ ), несмотря на значимое снижение Т-лимфоцитов  $CD8^+CD45RO^+$  в группе больных с количеством  $CD4^+$ -лимфоцитов более 500 клеток/мкл ( $p < 0,01$ ).

Для интегральной оценки поствакцинального иммунитета далее сопоставили показатели Т-клеток памяти и титров антител к вирусам гриппа.

Соотношения параметров в группах сравнения представлены на Рисунках 13 и 14 соответственно антигенам вирусов. С учётом отсутствия различий в количестве клеток памяти в группах ВИЧ-инфицированных анализ провели в объединённой группе больных.

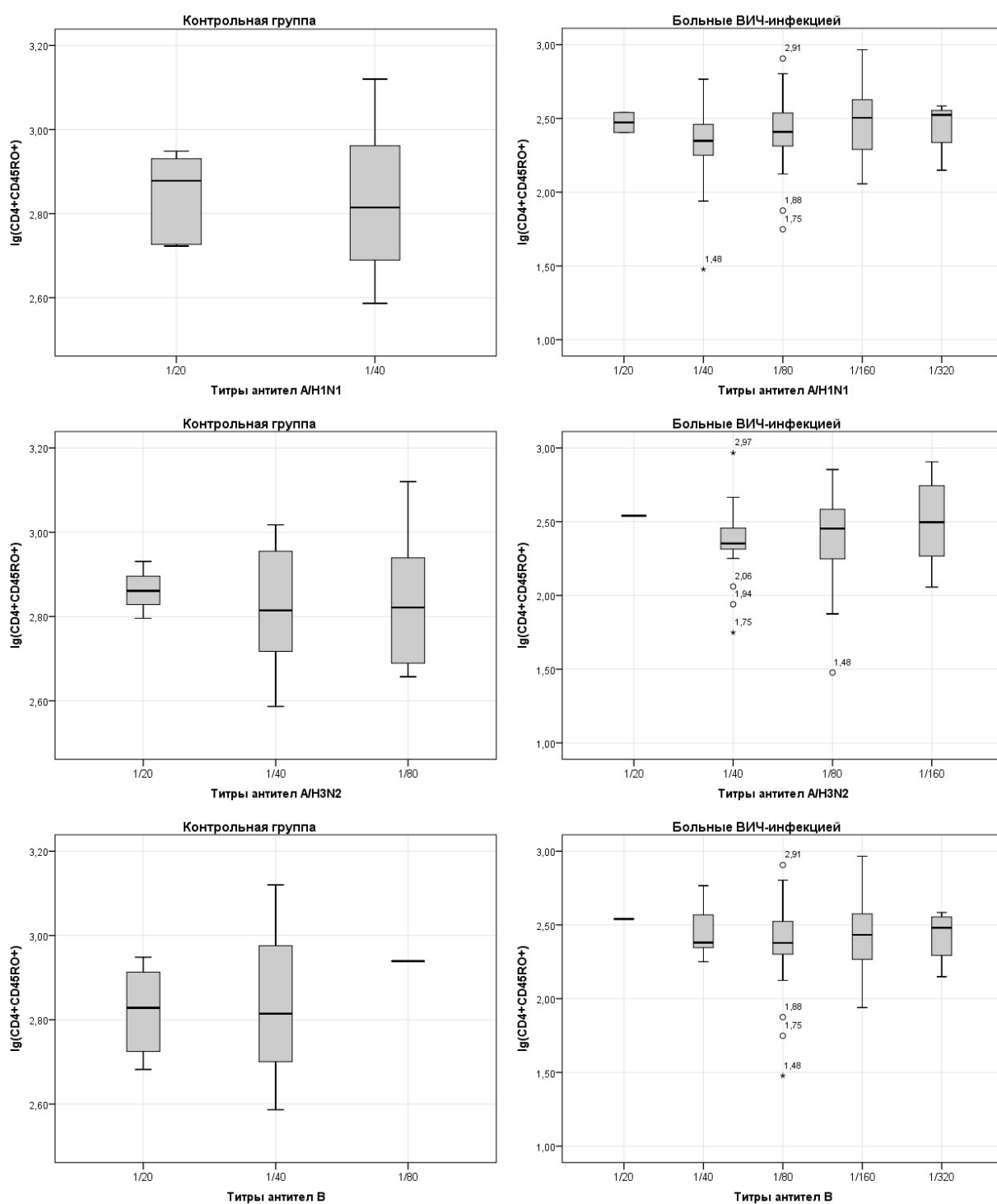


Рисунок 13 – Соотношение Т-лимфоцитов  $\text{CD4}^+\text{CD45RO}^+$  и титров антител до вакцинации в группах сравнения



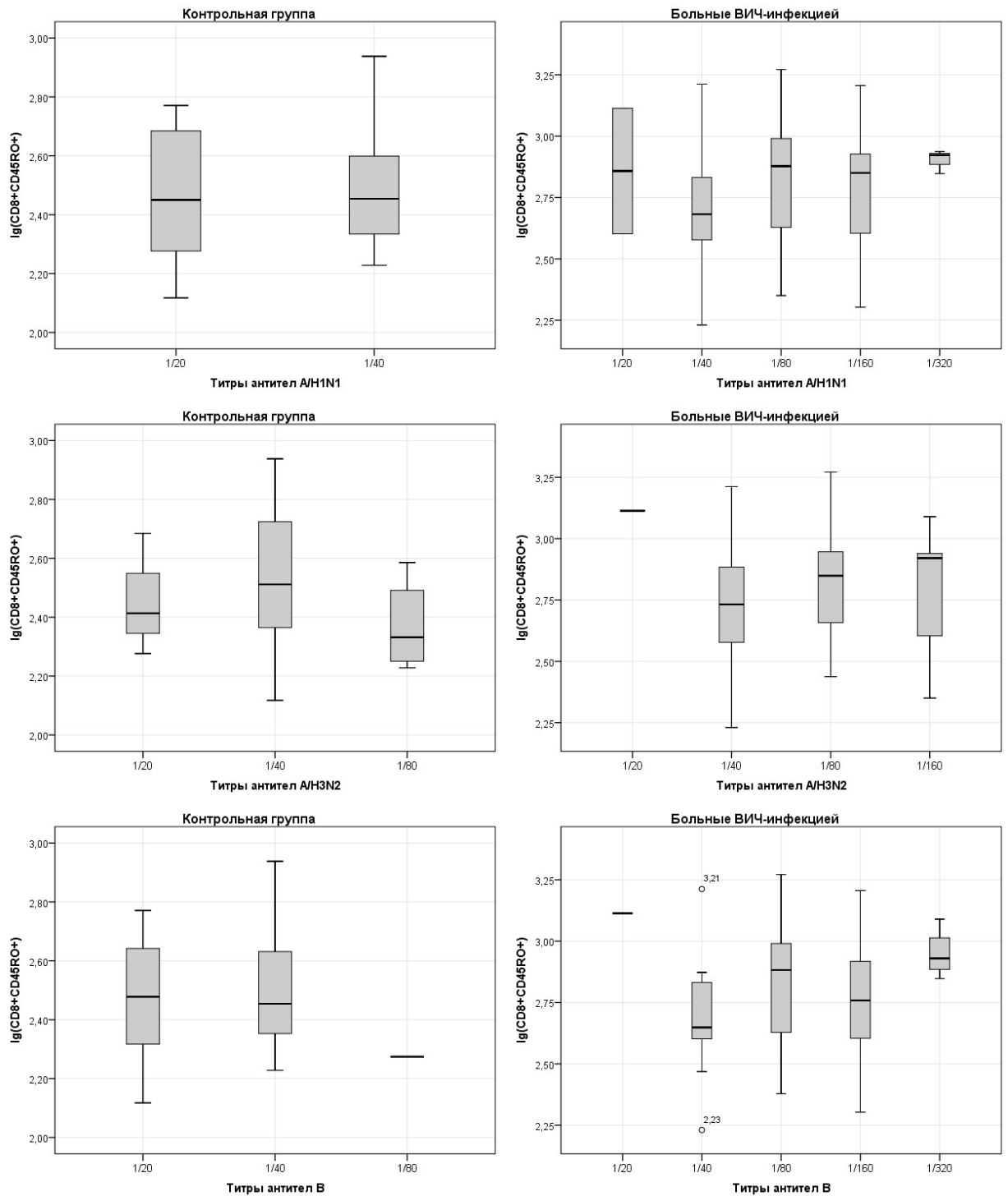


Рисунок 14 – Соотношение Т-лимфоцитов  $\text{CD8}^+\text{CD45RO}^+$  и титров антител до вакцинации в группах сравнения

Корреляционных связей какой-либо силы между исходными параметрами клеток памяти и титрами антител к вирусам гриппа не выявили. Результаты анализа представлены в Таблице 32.

Таблица 32 – Корреляционные связи исходных показателей Т-клеток памяти и титров антител в группах вакцинированных лиц (коэффициент Спирмана)

Т-лимфоциты	Антитела к вирусам гриппа		
	А/Н1N1	А/Н3N2	В
<b>Группа контроля</b>			
CD4 <sup>+</sup> CD45RO <sup>+</sup>	$\rho = -0,095$ ; $p = 0,692$	$\rho = -0,083$ ; $p = 0,719$	$\rho = 0,108$ ; $p = 0,641$
CD8 <sup>+</sup> CD45RO <sup>+</sup>	$\rho = 0,038$ ; $p = 0,874$	$\rho = -0,263$ ; $p = 0,249$	$\rho = -0,098$ ; $p = 0,674$
<b>Группа больных ВИЧ-инфекцией</b>			
CD4 <sup>+</sup> CD45RO <sup>+</sup>	$\rho = 0,171$ ; $p = 0,154$	$\rho = 0,134$ ; $p = 0,266$	$\rho = 0,036$ ; $p = 0,764$
CD8 <sup>+</sup> CD45RO <sup>+</sup>	$\rho = 0,103$ ; $p = 0,395$	$\rho = 0,089$ ; $p = 0,461$	$\rho = 0,065$ ; $p = 0,592$

Для оценки взаимосвязи динамики и выраженности изменений уровня клеток памяти и титров антител к различным типам вирусов гриппа провели расчет коэффициентов. За коэффициент приняли отношение конечного значения показателя на 180 день к исходному, в 0 день, вычисленное для абсолютного значения клеток CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>, а также титров антител к различным серотипам вирусов гриппа (А/Н1N1, А/Н3N2, В). Результаты расчётов представлены в Таблицах 33 и 34.

Таблица 33 – Средние значения коэффициентов Т-клеток памяти и титров антител у вакцинированных от гриппа больных ВИЧ-инфекцией и лиц контрольной группы, Ме (25 %; 75 %)

Группа контроля (n = 21)	Группа ВИЧ-инфицированных (n = 71)	Значимость различий между группами
<b>k CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup></b>		
0,75 (0,53–1,05)	1,03 (0,52–1,63)	p = 0,203
<b>k CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup></b>		
0,83 (0,66–0,97)	0,65 (0,42–1,03)	p = 0,131
<b>k A/H1N1</b>		
4,00 (4,00–4,00)	1,00 (1,00–1,00)	p < 0,001
<b>k A/H3N2</b>		
4,00 (2,00–4,00)	1,00 (1,00–1,00)	p < 0,001
<b>k B</b>		
4,00 (4,00–4,00)	1,00 (1,00–1,00)	p < 0,001

Таблица 34 – Средние значения коэффициентов Т-клеток памяти и титров антител у вакцинированных от гриппа больных ВИЧ-инфекцией, Ме (25 %; 75 %)

Больные ВИЧ-инфекцией				Значимость различий между группами
CD4 <sup>+</sup> > 500 (n = 32)	CD4 <sup>+</sup> 350–500 (n = 13)	CD4 <sup>+</sup> 200–350 (n = 16)	CD4 <sup>+</sup> < 200 (n = 10)	
<b>k CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup></b>				
0,89 (0,46–1,87)	0,85 (0,54–1,86)	1,04 (0,48–1,64)	1,18 (0,64–1,02)	p > 0,05
<b>k CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup></b>				
0,63 (0,42–0,87)	0,56 (0,41–2,09)	0,70 (0,40–1,20)	0,68 (0,42–1,02)	p > 0,05
<b>k A/H1N1</b>				
1,00 (1,00–2,00)	1,00 (1,00–2,00)	1,00 (1,00–2,00)	1,00 (1,00–2,00)	p > 0,05
<b>k A/H3N2</b>				
1,00 (1,00–2,00)	1,00 (1,00–2,00)	1,00 (1,00–2,00)	1,00 (1,00–2,00)	p > 0,05
<b>k B</b>				
1,00 (1,00–2,00)	1,00 (1,00–2,00)	1,00 (1,00–2,00)	1,00 (1,00–1,25)	p > 0,05

Средние значения коэффициентов Т-лимфоцитов памяти не различались в группах контроля и ВИЧ-инфицированных пациентов, равно как оказались схожи в группах больных с разным уровнем иммуносупрессии ( $p > 0,05$ ). В свою очередь, коэффициенты титров антител были выше в группе контроля ( $p < 0,001$ ), и не различались в группах больных ВИЧ-инфекцией ( $p > 0,05$ ). Также в сравниваемых группах не выявили корреляционных связей между коэффициентами Т-лимфоцитов  $CD4^+CD45RO^+$  и  $CD8^+CD45RO^+$ : значения  $\rho$  Спирмана = 0,329 ( $p = 0,156$ ) для группы контроля и  $\rho$  Спирмана = 0,15 ( $p = 0,236$ ) для группы больных (Рисунок 15).

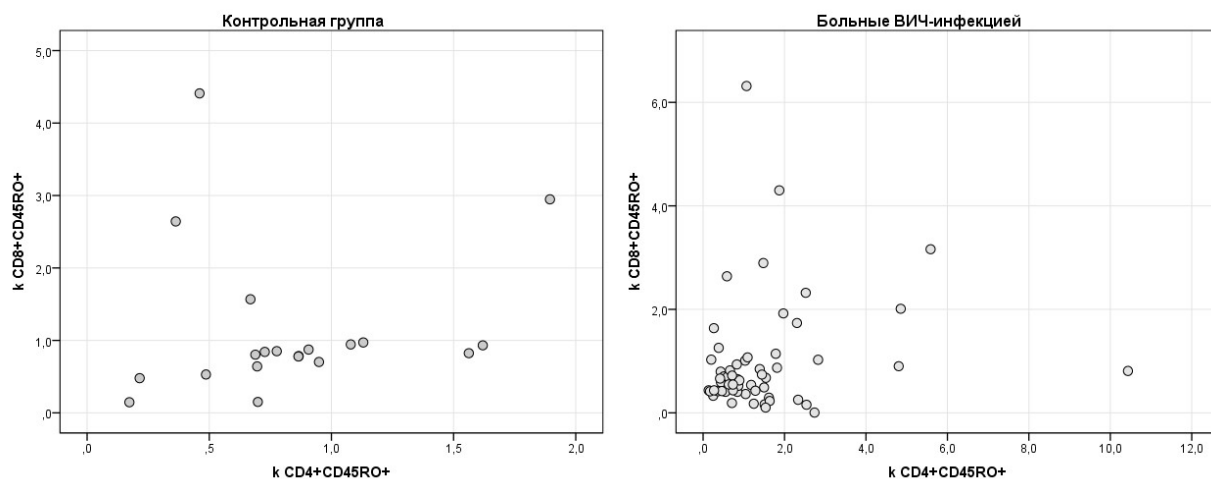


Рисунок 15 – Корреляционные связи коэффициентов клеток памяти в группах сравнения

Аналогичным образом оценили связь коэффициентов Т-лимфоцитов  $CD4^+CD45RO^+$  и  $CD8^+CD45RO^+$  и антител, что иллюстрируют Рисунки 16 и 17.

Как и в анализе исходных параметров, корреляционных связей между коэффициентами клеток памяти и титров антител к вирусам гриппа не выявили (Таблица 35).

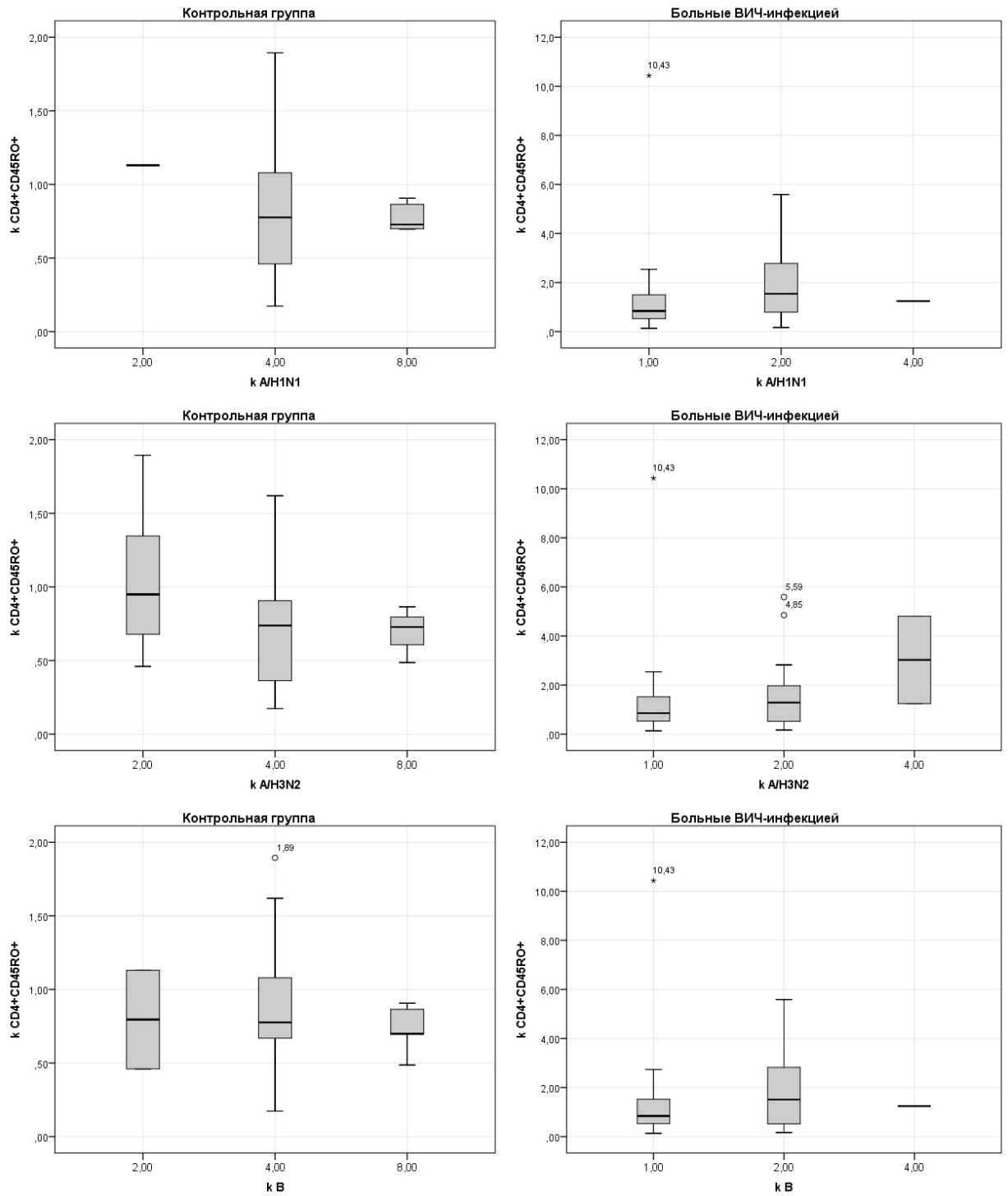


Рисунок 16 – Соотношение коэффициентов Т-лимфоцитов CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> и титров антител в группах сравнения

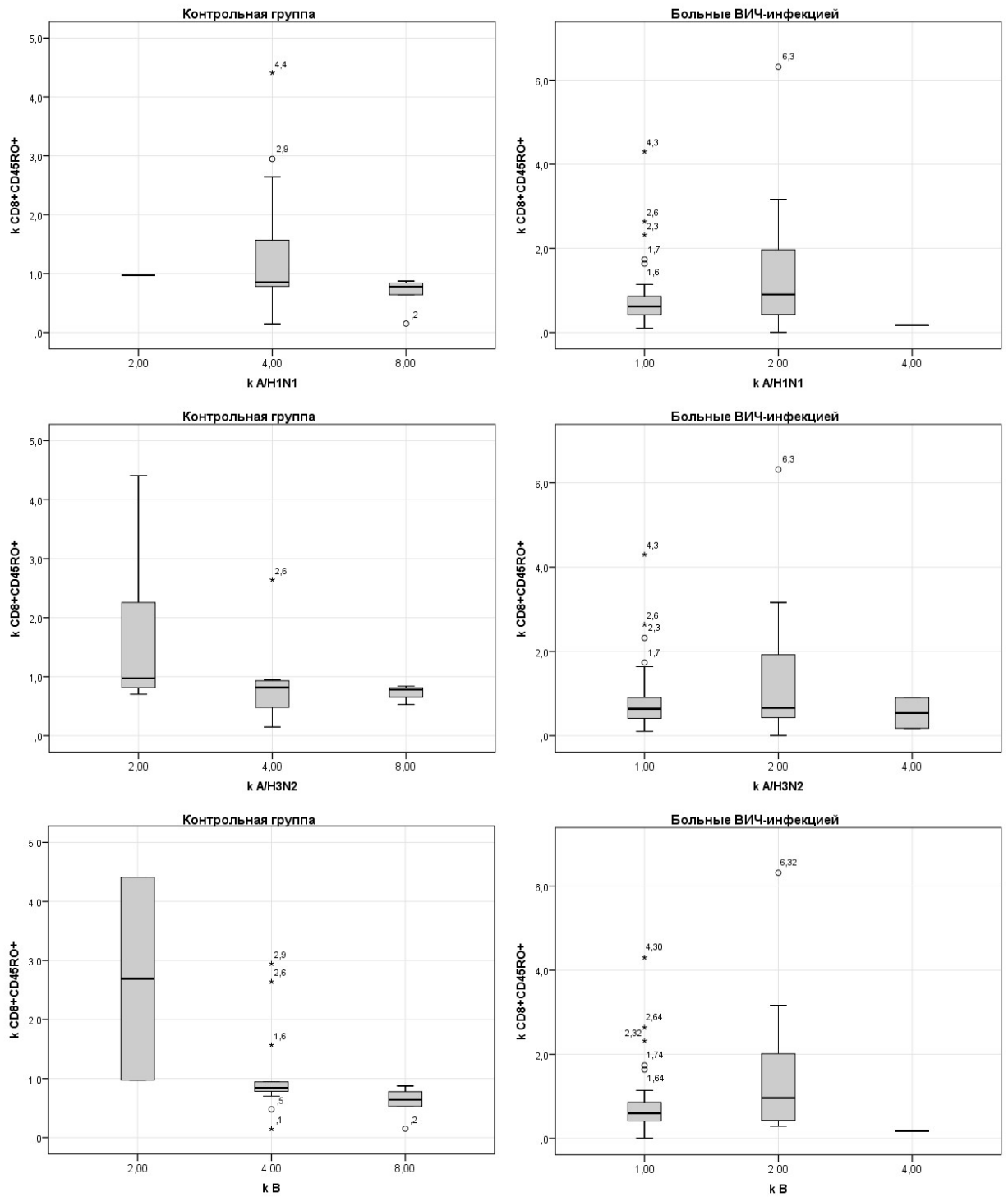


Рисунок 17 – Соотношение коэффициентов Т-лимфоцитов CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> и титров антител в группах сравнения

Таблица 35 – Корреляционные связи коэффициентов Т-клеток памяти и титров антител в группах вакцинированных лиц (коэффициент Спирмана)

к Т-лимфоцитов	к антител к вирусам гриппа		
	А/Н1N1	А/Н3N2	В
<b>Группа контроля</b>			
CD4 <sup>+</sup> CD45RO <sup>+</sup>	$\rho = -0,129$ ; $p = 0,598$	$\rho = -0,238$ ; $p = 0,313$	$\rho = -0,072$ ; $p = 0,762$
CD8 <sup>+</sup> CD45RO <sup>+</sup>	$\rho = -0,289$ ; $p = 0,231$	$\rho = -0,044$ ; $p = 0,855$	$\rho = -0,273$ ; $p = 0,244$
<b>Группа больных ВИЧ-инфекцией</b>			
CD4 <sup>+</sup> CD45RO <sup>+</sup>	$\rho = 0,249$ ; $p = 0,057$	$\rho = 0,178$ ; $p = 0,176$	$\rho = 0,200$ ; $p = 0,129$
CD8 <sup>+</sup> CD45RO <sup>+</sup>	$\rho = 0,006$ ; $p = 0,966$	$\rho = 0,055$ ; $p = 0,678$	$\rho = 0,072$ ; $p = 0,589$

Таким образом, ориентируясь на изменения числа клеток памяти в ходе вакцинального процесса в контрольной группе, можно определить векторы динамики этих показателей. Надо отметить, что увеличения показателей не произошло ни в контрольной, ни в основной группах. Напротив, все вакцинированные продемонстрировали тенденцию к снижению изучаемых параметров. Следовательно, вакцинация против гриппа приводит к схожим количественным модификациям Т-лимфоцитов с иммунофенотипами CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> у ВИЧ-инфицированных и здоровых лиц. Такое подобие изменений характеризует адекватность иммунного ответа больных ВИЧ-инфекцией на введение вакцины против гриппа и свидетельствует об отсутствии у них негативного влияния вакцинации на Т-клеточную иммунологическую память.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наиболее распространенными инфекционными заболеваниями человека являются острые респираторные инфекции, среди которых наибольшее значение имеет грипп. Больных ВИЧ-инфекцией относят к группе риска развития тяжелых и осложненных форм гриппа, приводящих к значительному числу случаев госпитализаций и летальным исходам. Особенно уязвимыми являются пациенты на поздних стадиях ВИЧ-инфекции с глубокой иммуносупрессией и/или при отсутствии АРТ.

Ежегодная сезонная вакцинация против гриппа обеспечивает эффективную профилактику развития тяжелых и осложненных форм болезни. Такую иммунизацию целенаправленно с успехом применяют у больных ВИЧ-инфекцией в ряде стран мира. Однако профилактический эффект различается в разных когортах ВИЧ-инфицированных лиц при применении разных схем и средств вакцинации.

В нашей стране иммунизация против гриппа больных ВИЧ-инфекцией не регламентирована нормативными документами, а исследований влияния вакцин на течение ВИЧ-инфекции и эффективности формирования защиты против гриппа после вакцинации ВИЧ-инфицированных лиц не проводили.

Это определило цель исследования: охарактеризовать динамику клинических и лабораторных показателей у больных ВИЧ-инфекцией после вакцинации против гриппа для оценки ее эффективности и безопасности.

Рекомендации по широкому охвату вакцинацией против гриппа ВИЧ-инфицированных лиц возможны при доказанной безопасности применения вакцины и отсутствии негативного влияния вакцинного препарата на течение болезни. Мы провели анализ динамики изменений количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ в крови привитых больных как основных объективных параметров заболевания.

Количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови больных, вакцинированных против гриппа, увеличивалось в динамике наблюдения, причем в группах



пациентов с исходным значением показателя менее 350 клеток/мкл это увеличение было статистически значимо ( $p < 0,05$ ). Вирусная нагрузка ВИЧ в крови больных при этом снизилась в период наблюдения, а у пациентов с исходным количеством  $CD4^+$ -лимфоцитов менее 500 клеток/мкл регресс виремии был также статистически значимый ( $p < 0,05$ ). Анализ показателей на разных сроках после введения вакцины показал аналогичную динамику. Так, количество  $CD4^+$ -лимфоцитов в крови больных имело тенденцию к повышению как в первые полгода после прививки, так и позже, а вирусная нагрузка ВИЧ в эти периоды снижалась, особенно значимо в первые шесть месяцев после вакцинации ( $p < 0,05$ ).

Принимая во внимание, что 71,3 % больных в нашем исследовании получали АРТ, провели аналогичный анализ отдельно среди привитых, терапию не получавших. В этой когорте пациентов на протяжении 12 месяцев наблюдения после вакцинации средние значения количества  $CD4^+$ -лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ в крови сохранились без значимых изменений. Это позволило нам констатировать отсутствие негативного влияния вакцинации на течение ВИЧ-инфекции.

В литературе описаны наблюдения отрицательной динамики иммунологических и вирусологических показателей больных ВИЧ-инфекцией после иммунизации против гриппа [74; 100; 169]. А. Calmy и соавторы предположили, что такие изменения развиваются вследствие активизации клеток памяти под действием адьюванта в составе вакцины [46]. Исходя из патогенеза ВИЧ-инфекции мобилизация латентного инфицированного резервуара  $CD4^+$ -лимфоцитов может приводить к повышению вирусной нагрузки ВИЧ и как следствие – снижению количества  $CD4^+$ -лимфоцитов в крови. Мы применили вакцину, содержащую водорастворимый высокомолекулярный иммуноадьювант азоксимера бромид, отличную от составов зарубежных вакцин, где в качестве адьювантов используют вещества на основе эмульсии «масло-в-воде», в частности MF59 (squalene emulsion) и AS03 (squalene/tocopherol emulsion). Безусловно, без проведения специального

сравнительного исследования мы не заявляем о преимуществе отечественного препарата, однако можем говорить об отсутствии отрицательного влияния его на иммунологические и вирусологические параметры при введении больным ВИЧ-инфекцией с разной степенью иммуносупрессии.

Большинство же исследований также подтвердило безопасность разных составов вакцин в отношении течения ВИЧ-инфекции [67; 78; 116; 117; 124; 131; 146]. Наши результаты согласуются и с данными P. S. Sullivan и соавторов об отсутствии негативного влияния вакцинации против гриппа на динамику CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и количества РНК ВИЧ в крови больных через 3–12 месяцев после прививки [166].

Постулат о гладком течении ВИЧ-инфекции у вакцинированных против гриппа больных, описанный в литературе [51; 193], подтверждает и наше исследование. Мы не зарегистрировали клинических признаков прогрессирования ВИЧ-инфекции у привитых больных на протяжении периода наблюдения. Также в пользу этого свидетельствуют полученные нами данные об отсутствии негативного влияния вакцинации против гриппа на параметры гемограммы и биохимического анализа крови у привитых больных ВИЧ-инфекцией. Так основные показатели клинического анализа крови и многие показатели биохимического анализа крови у вакцинированных пациентов оставались в пределах референтных значений через 180 дней после прививки.

Превышение нормы активности аланинаминотрансферазы, аспаратаминотрасферазы и лактатдегидрогеназы прослеживалось у больных как до, так и после вакцинации, без существенных изменений ( $p < 0,05$ ). Мы связали такие отклонения с наличием у половины привитых больных сопутствующих хронических вирусных гепатитов. Возможно, это объясняет и снижение концентрации общего сывороточного белка у больных с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови более 500 клеток/мкл в динамике поствакцинального периода с 72,0 (64,2; 76,8) до 63,5 (55,0; 69,0) г/л ( $p < 0,05$ ). Однако это снижение не имело отрицательных клинических последствий, не

было отмечено в группах больных с меньшим количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови и поэтому маловероятно является следствием вакцинации. В доступной литературе описания подобных прецедентов мы не обнаружили.

Переносимость вакцины против гриппа отражает частота развития и степень выраженности местных и общих реакций у привитых. Подобные реакции у больных ВИЧ-инфекцией в нашем исследовании регистрировали чаще, чем в контрольной группе. Среди общих реакций у пациентов преобладали недомогание и головная боль. Отмечено более частое развитие недомогания после вакцинации против гриппа в группах больных с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 350 клеток/мкл крови. Однако степень выраженности симптомов была легкой, а срок регистрации – коротким, схожим со сроками в контрольной группе.

Местные реакции после введения вакцины у ВИЧ-инфицированных лиц оказались типичными, слабыми и непродолжительными. Выраженность иммуносупрессии не изменяла реактивность больных. Результаты нашего исследования согласуются с заключениями публикаций о хорошем профиле безопасности и переносимости вакцинации против гриппа у ВИЧ-инфицированных пациентов [50; 69].

При оценке формирования серологического ответа ещё на этапе предшествующем вакцинации у большинства включенных в исследование лиц определили наличие защитных титров антител к вакцинным антигенам вирусов гриппа. Более 90% больных ВИЧ-инфекцией и более 70% лиц контрольной группы имели титр антител 1/40 и более к антигенам вируса гриппа А/Н1N1/Калифорния/, А/Н3N2/Гонконг/, В/Брисбен/ в 0-й день вакцинации. Различий в частоте выявления высоких и низких уровней антител в группах ВИЧ-инфицированных лиц с разной степенью иммуносупрессии выявлено не было ( $p > 0,05$ ). Подобный исходный проективный уровень специфических антител перед иммунизацией ВИЧ-инфицированных пациентов против гриппа описано ранее в литературе как феномен, влияющий на уровень поствакцинальных средних геометрических титров [111; 165].

С учётом включения в наше исследование людей, которые на протяжении последних 12 месяцев не получали прививку против гриппа и не переносили грипп, высокая исходная частота протективных титров антител свидетельствует о более ранних предшествующих встречах с вирусами гриппа и длительном сохранении серопозитивности, в том числе у больных с выраженным иммунодефицитом. В литературе мы встретили сведения о формировании у ВИЧ-инфицированных лиц более выраженной и более стойкой постпандемической серопротекции и сероконверсии к гриппу А/Н1N1, аналогичных популяции в целом, которые не зависели от количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов и вирусной нагрузки ВИЧ [120].

В ходе поствакцинального периода у большего, но не у всего числа больных ВИЧ-инфекцией определили протективный титр антител к антигену вируса гриппа А/Н1N1, в отличие от контрольной группы, где защитные титры сформировали 100% привитых. Через три недели после вакцинации у 7 больных (4,1%), через 180 дней – у 4 человек (2,3%) титр антител к антигену вируса гриппа А/Н1N1 был ниже 1/40. Эти пациенты демонстрировали серологическую неэффективность вакцинации на фоне как высокой, так и низкой вирусной нагрузки ВИЧ, как легкого, так и выраженного снижения количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови, а также разнообразия демографических и клинических характеристик.

Выдвигаются различные мнения о факторах, влияющих на специфическое поствакцинальное антителообразование больных ВИЧ-инфекцией после вакцинации против гриппа. В ряде исследований лучший ответ получали у больных с подавленной вирусемией ВИЧ на фоне АРТ [125; 135]. Другие авторы определяющим успех вакцинации считали уровень иммуносупрессии [72; 192]. Есть противоположные мнения о наличии/отсутствии связи вирусной нагрузки, количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, возраста и серологического ответа на вакцинацию [45; 185; 194]. Но в целом показана меньшая иммунологическая эффективность вакцинопрофилактики гриппа у ВИЧ-инфицированных лиц.

Результаты нашего исследования также иллюстрируют недостаточный серологический ответ больных ВИЧ-инфекцией на иммунизацию против гриппа. Менее 10% привитых продемонстрировали четырехкратное увеличение титров антител к вирусам гриппа. При этом такого нарастания титров не произошло ни у одного из 21 пациента с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови менее 200 клеток/мкл. Следует отметить, что все пациенты с глубокой иммуносупрессией, включенные в исследование, получали АРТ. Однако кратность увеличения титров в этой подгруппе, как и в остальных подгруппах привитых больных, составила менее 1,5.

С учетом высокого уровня серопротекции, выявленного до вакцинации, более 95% привитых больных закономерно показали наличие протективных титров антител к вирусам гриппа через три недели после иммунизации. Показатель был схож у больных с разным количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови. В этой связи прогностически важным на наш взгляд является факт сохранения защитных титров антител у этих пациентов до 180-го дня исследования. Такой результат позволяет говорить об удержании серопротекции, в том числе в случае её формирования вследствие вакцинации, на протяжении шести месяцев, то есть периода, необходимого для защиты в сезон высокой заболеваемости гриппом.

Активно изучаемой стратегией повышения эффективности вакцинопрофилактики гриппа у ВИЧ-инфицированных лиц является применение разных средств, схем и способов иммунизации. Наиболее перспективными считают разработки с применением адьювант-содержащих и/или высокодозных вакцин, а также методики бустер-иммунизации [118; 196]. В нашем исследовании применили противогриппозную вакцину с пониженным содержанием антигенов вирусов гриппа (по 5 мкг) и адьювантом. Выбор препарата и схемы однократного его введения продиктованы принятыми в нашей стране подходами к массовой иммунизации взрослого населения против гриппа. Полученные нами результаты свидетельствуют о необходимости иной стратегии вакцинации больных ВИЧ-

инфекцией для достижения критериальных уровней иммуногенности. На наш взгляд, оптимальным может быть двукратное введение примененной вакцины.

Другой вектор исследований по совершенствованию поствакцинального иммунитета против гриппа направлен на создание препаратов, обеспечивающих более широкую, гетеросубтипную защиту против антигенно различных штаммов вирусов гриппа. Актуальным аспектом в решении этой задачи является разработка универсальной Т-клеточной вакцины. Обсуждают, что формирование под действием таких вакцин специализированного пула Т-клеток памяти позволит обеспечить быстрое, продолжительное и универсальное действие иммунизации [99; 195].

Для оценки Т-клеточной иммунологической памяти в нашем исследовании оценили количество Т-лимфоцитов с иммунофенотипами  $CD4^+CD45RO^+$  и  $CD8^+CD45RO^+$  в крови в период наблюдения. Выявленные различия в исходных значениях показателей у больных ВИЧ-инфекцией и лиц контрольной группы связали с закономерными изменениями баланса субпопуляций Т-лимфоцитов в течение болезни. В динамике определили снижение обоих показателей в группах больных и здоровых лиц, причем у ВИЧ-инфицированных пациентов количество Т-лимфоцитов  $CD4^+CD45RO^+$  и  $CD8^+CD45RO^+$  в крови не различалось в подгруппах с разной степенью иммуносупрессии, как до, так и после вакцинации.

Немногочисленные исследования Т-клеток памяти у ВИЧ-инфицированных лиц, привитых против гриппа, описывают противоречивые результаты, иллюстрирующие как снижение, так и незначительное увеличение или отсутствие изменений пулов  $CD4^+$ - и  $CD8^+$ -клеток памяти, как в ранние, так и в отдаленные сроки после вакцинации [100; 153; 167]. Учитывая отсутствие стандартизованных норм для значений показателей Т-лимфоцитов  $CD4^+CD45RO^+$  и  $CD8^+CD45RO^+$  в крови объективно сложно экстраполировать данные различных исследований. Мы ориентировались на динамику Т-клеток памяти у лиц контрольной группы и отметили схожесть с группой больных в векторах изменений показателей. На наш взгляд это свидетельствует об

отсутствии негативного влияния вакцинации на Т-клеточную память больных и может отражать адекватность их иммунного реагирования на прививку [174].

Ценность изучения параметров Т-клеток памяти с позиций иммунологической эффективности определили, сопоставив эти показатели с уровнем антительного ответа привитых. Мы не получили корреляционных связей какой либо силы и направленности, как между клетками  $CD4^+CD45RO^+$  и  $CD8^+CD45RO^+$ , так и между их количеством и уровнем специфических антител к вирусам гриппа в группах больных и здоровых лиц.

Таким образом, с точки зрения оценки иммунологической эффективности вакцинации против гриппа определение количества Т-лимфоцитов с иммунофенотипом  $CD4^+CD45RO^+$  и  $CD8^+CD45RO^+$  в отдаленный период оказалось неперспективным. Вакцинированные из контрольной группы, ответившие высокой сероконверсией и серопротекцией, показали ту же динамику клеток памяти, что и ВИЧ-инфицированные больные, которые не достигли сероконверсии. Кроме того, корреляционных связей показателей Т-клеток памяти и степени выработки противогриппозных антител не обнаружили ни в одной из наблюдаемых групп. Следовательно, для таких целей требуется иной дизайн исследования параметров иммунологической памяти.

Результаты нашего исследования продемонстрировали безопасность, но в тоже время недостаточный серологический ответ у ВИЧ-инфицированных на иммунизацию против гриппа, что свидетельствует о необходимости разработки стратегии вакцинации гриппозными вакцинами больных ВИЧ-инфекцией.

## ВЫВОДЫ

1. У больных ВИЧ-инфекцией на протяжении 12 месяцев после вакцинации против гриппа не установлено прогрессирования клинических проявлений болезни и ухудшения иммунологических (количество CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов) и вирусологических (вирусная нагрузка ВИЧ) показателей в крови. Основные параметры клинического и биохимического анализа крови остались без изменений или в пределах референтных значений в течение шести месяцев поствакцинального периода.
2. Показатели постпрививочного гуморального ответа у ВИЧ-инфицированных лиц, не имевших исходно антител к возбудителям гриппа, не соответствовали критериям развития полноценного иммунного ответа на вакцинацию. Коэффициент сероконверсии не достиг 2,0, показатель сероконверсии – был менее 30% ко всем вакцинным антигенам вирусов гриппа.
3. В случае формирования протективного уровня антител после вакцинации у больных ВИЧ-инфекцией он сохранялся не менее шести месяцев – срока, достаточного для сезонной защиты от гриппа. В период 180 дней наблюдения зарегистрированы 7 случаев (4,1%) острых респираторных заболеваний среди привитых ВИЧ-инфицированных лиц.
4. Больные ВИЧ-инфекцией в первые дни после вакцинации против гриппа чаще, чем лица контрольной группы испытывали недомогание (34,5 % и 12,0%,  $p = 0,0001$ ) и головную боль (26,9 % и 2,0%,  $p < 0,01$ ). Симптомы были легкими, степень выраженности и длительность признаков не отличались от контрольной группы. Частота регистрации недомогания увеличивалась соответственно выраженности иммунодефицита, максимальной была у пациентов с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов в крови менее 200 клеток/мкл – 47,1%.
5. Местные реакции после введения вакцины против гриппа развились у ВИЧ-инфицированных привитых чаще, чем в контрольной группе (28,3%



и 4,0%,  $p=0,002$ ). У больных с разной степенью иммунодефицита проявления были типичные, слабой выраженности, непродолжительные и купировались самостоятельно.

6. Установлена схожесть динамики показателей Т-клеточной иммунологической памяти у привитых больных и лиц контрольной группы, что свидетельствует об адекватности иммунного ответа больных на введение вакцины против гриппа. До и после вакцинации у больных ВИЧ-инфекцией уровень Т-лимфоцитов  $CD4^+CD45RO^+$  был ниже, а уровень Т-лимфоцитов  $CD8^+CD45RO^+$  – выше, чем в контрольной группе. Через шесть месяцев после вакцинации значения обоих показателей снизились: у ВИЧ-инфицированных привитых в большей степени уровень Т-лимфоцитов  $CD8^+CD45RO^+$ , в группе контроля – уровень Т-лимфоцитов  $CD4^+CD45RO^+$ . Параметры не различались у пациентов с различной выраженностью иммунодефицита в динамике наблюдения.
7. Показатели Т-лимфоцитов  $CD4^+CD45RO^+$  и Т-лимфоцитов  $CD8^+CD45RO^+$  не коррелируют друг с другом и со значениями титров антител к вакцинным антигенам вирусов гриппа у привитых больных ВИЧ-инфекцией и лиц контрольной группы.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано ежегодно перед началом сезона прививать больных ВИЧ-инфекцией инактивированной вакциной против гриппа.
2. Степень иммунодефицита, напряженность виремии и/или отсутствие антиретровирусной терапии не являются основаниями для отказа от вакцинации против гриппа ВИЧ-инфицированных лиц.
3. Вакцинацию против гриппа больным ВИЧ-инфекцией с количеством CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл проводить на фоне антиретровирусной терапии.

## ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

С учетом доказанной безопасности, но низкой иммуногенности примененной схемы вакцинации против гриппа больных ВИЧ-инфекцией очевидна необходимость разработки более эффективной стратегии иммунизации. В первую очередь целесообразно оценить результаты метода введения бустерных доз вакцины и/или применения препаратов с высокими дозами антигенов вирусов гриппа.

На следующем этапе считаем необходимым утверждение нормативных документов, регламентирующих вакцинацию против гриппа ВИЧ-инфицированных лиц.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АРТ – антиретровирусная терапия

ВИЧ – вирус иммунодефицита человека

ВН ВИЧ – вирусная нагрузка вируса иммунодефицита человека

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ДИ – доверительный интервал

МНН – международное непатентованное наименование

ОРВИ – острые респираторные вирусные инфекции

РТГА – реакция торможения гемагглютинации

СГТА – средние геометрические значения титров антител

СПИД – синдром приобретенного иммунодефицита

СРМР ЕМЕА – Комитет по патентованным лекарственным препаратам Европейского агентства по оценке лекарственных средств (Committee For Proprietary Medicinal Products European Medicines Agency)

k – коэффициент

Me – медиана

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Байдун, Л.А. Стандартизованная технология «Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови с применением проточных цитофлюориметров-анализаторов» (Проект) / Л.А. Байдун, А.В. Зурочка, А. А. Тотолян [и др.] // Медицинская иммунология. – 2012. – Т. 14, № 3. – С. 255–268.
2. Грипп у взрослых: методические рекомендации по диагностике, лечению, специфической и неспецифической профилактике / под редакцией академика, профессора А.Г. Чучалина, главного внештатного инфекциониста СЗФО проф. Т.В. Сологуб. – СПб. : Издательско-полиграфический комплекс «НП-Принт», 2014. – 192 с.
3. Зайцев, А.А. Актуальные вопросы эпидемиологии, фармакотерапии и профилактики острых респираторных вирусных инфекций / А.А. Зайцев, В.Г. Акимкин, А.В. Тутельян [и др.] // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2018. – №11. – С. 53–57
4. Изучение популяционного иммунитета к гриппу у населения Российской Федерации: Методические указания. — М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2018. — 34 с.
5. Информационный бюллетень. Наблюдаемый уровень поствакцинальных реакций. Гриппозная вакцина [Электронный ресурс] / ВОЗ – Женева, 2012. – Режим доступа:  
[https://www.who.int/immunization/vaccine\\_safety/infosheet\\_influenza\\_russian.pdf?ua=1](https://www.who.int/immunization/vaccine_safety/infosheet_influenza_russian.pdf?ua=1)
6. Клиническая классификация ВИЧ-инфекции [Электронный ресурс] : Приложение к Инструкции по заполнению годовой формы государственного федерального статистического наблюдения N 61 "Сведения о контингентах больных ВИЧ-инфекцией", утвержденной приказом Минздравсоцразвития России от 17 марта 2006 года N 166.

Режим доступа:

[http://www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_59648/3fdff4d6d4cd3ab7bd348ca4dd249f5e9caa259a/](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_59648/3fdff4d6d4cd3ab7bd348ca4dd249f5e9caa259a/)

7. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям с клинической ситуацией: Вакцинопрофилактика детей с ВИЧ-инфекцией (В-23) : [утверждены 9 октября 2015 г.] [Электронный ресурс] / ФГБУ НИИДИ ФМБА России [и др.] – СПб., 2015. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/7c142c9c-4b64-444d-b1f4-af74af7386d8.pdf>
8. Коншина, О.С. Вакцинопрофилактика гриппа в современных условиях / О.С. Коншина, М.К. Ерофеева, А.Н. Никифорова [и др.] // Медицинский совет. – 2016. – №7. – С. 86–89.
9. Кореньков, Д.А. Оценка живой реассортантной гриппозной вакцины по индукции В- и Т-клеточной иммунологической памяти : Автореф... дис. кан. мед. наук : 14.00.36; 03.00.06 / Кореньков Даниил Анатольевич – СПб., 2009. – 22 с.
10. Кудрявцев, И.В. Опыт измерения параметров иммунного статуса с использованием шестицветного цитофлуориметрического анализа / И.В. Кудрявцев, А.И. Субботовская // Медицинская иммунология. – 2015. – Т. 17, № 1. – С. 19–26.
11. Лонская, Н.И. Основные критерии оценки эффективности гриппозных вакцин / Н.И. Лонская, М.А. Горбунов, А.В. Рукавишников [и др.] // Биопрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. – 2014. – №3 (51). – С. 11–18.
12. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа : [утв. Министерством здравоохранения РФ] [Электронный ресурс] – М., 2016. Режим доступа: <https://docplan.ru/Index2/1/4293757/4293757110.htm>
13. МУ 3.3.2.1758–03 Методы определения показателей качества иммунобиологических препаратов для профилактики и диагностики гриппа [Электронный ресурс]. – М. : Федеральный центр

- госсанэпиднадзора Минздрава России, 2003. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/1200040123>
14. Найхин, А.Н. Оценка Т-клеточной иммунологической памяти по экспрессии молекул CD45+ у людей, привитых живой реассортантной гриппозной вакциной / А.Н. Найхин, Д.А. Кореньков, Г.Д. Петухова [и др.] // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 6.– С. 535–542.
  15. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2018 году : Государственный доклад. – М. : Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2019. – 254 с.
  16. Об итогах эпидсезона по гриппу и ОРВИ 2016–2017 гг. [Электронный ресурс] : Письмо Роспотребнадзора от 9 июня 2017 года N 01/7567-17-27. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/456098070>
  17. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (с изменениями на 24 апреля 2019 года) [Электронный ресурс] : Приказ Минздрава России от 21 марта 2014 г. № 125н. Приложение N 1. Национальный календарь профилактических прививок. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/499086215>
  18. Озерецковский, Н.А. Вакцинация ВИЧ-инфицированных детей и взрослых. / Н.А. Озерецковский, М.Н. Озерецковская // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2014. – № 3 (76). – С. 56–62.
  19. Определение степени достоверности причинно-следственной связи "Неблагоприятная побочная реакция-лекарственное средство" (классификация и методы) : Методические рекомендации [Электронный ресурс]. – М. : Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития, 2008. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/499043554>
  20. Плавинский, С. Л. Вакцинация ВИЧ-инфицированных лиц : научное издание / С. Л. Плавинский. – М. : [б. и.], 2009. – 56 с.

21. Попова, А.Ю. Влияние ежегодной иммунизации населения против гриппа на заболеваемость этой инфекцией в Российской Федерации / А.Ю. Попова, Е.Б. Ежлова, А.А. Мельникова [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2016. – Т. 15, № 1. – С. 48–55.
22. Регистр лекарственных средств России® РЛС®, 2000–2020 [Электронный ресурс] : справочник лекарств. Режим доступа: [https://www.rlsnet.ru/tn\\_index\\_id\\_98104.htm](https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_98104.htm)
23. Рекомендации Европейского регионального бюро ВОЗ по вакцинации против гриппа в зимний сезон 2016–2017 гг. [Электронный ресурс] / ВОЗ ЕРБ. – 2016. Режим доступа: [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0004/321844/recommendations-influenza-vaccination-2016-2017-winter-season-ru.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/321844/recommendations-influenza-vaccination-2016-2017-winter-season-ru.pdf)
24. СП 3.1.2.3117–13 «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» : [утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 18 ноября 2013 г. N 63] [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/499059989>
25. Таточенко, В.К. Иммунопрофилактика–2018 : справочник, 13-е издание, расширенное / В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковский – Москва : Боргес, 2018. – Гл. 2.8. – С. 76–84.
26. Харит, С. М. Результаты исследования уровней специфических антител на сочетанное введение вакцин против гриппа, кори, краснухи и паротита и АДС-М у детей с хроническими соматическими заболеваниями / С. М. Харит, А.А. Рулева, О.В. Голева [и др.] // Детские инфекции. – 2014. – №3. – С. 29–35.
27. Харит, С.М. Результаты сочетанного введения вакцины против гриппа и вакцин Национального календаря прививок у детей с соматической патологией и иммунодефицитными состояниями / С. М. Харит, А.А. Рулева, О.В. Голева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 148–154.



28. Чернова, Т.М. Особенности вакцинацинопрофилактики детей с ВИЧ-инфекцией / Т.М. Чернова, В.Н. Тимченко // Педиатр. – 2013. – №1. – С. 128–133.
29. Яковлев, А.А. О пандемии гриппа А/Н1N1 у иммунодепрессивных лиц в Санкт-Петербурге (апрель–декабрь 2009 г.) / А.А. Яковлев, А.Г. Рахманова, В.А. Цинзерлинг [и др.] // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. – 2010. – Т. 2, № 1. – С. 94–101.
30. Ярилин, А.А. Иммунология / А.А. Ярилин – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – Гл. 3. – С. 430–518.
31. Abadom, T.R. Risk factors associated with hospitalisation for influenza-associated severe acute respiratory illness in South Africa: A case-population study / T.R. Abadom, A.D. Smith, S. Tempia [et al.] // Vaccine. – 2016. – Vol. 34, № 46. – P. 5649–5655.
32. Abzug, M.J. Safety and immunogenicity of 2009 pH1N1 vaccination in HIV-infected pregnant women / M.J. Abzug, S.A. Nachman, P. Muresan [et al.] // Clin. Infect. Dis. – 2013. – Vol. 56, № 10. – P. 1488–1497.
33. Agrati, C. Cellular and humoral immune responses to pandemic influenza vaccine in healthy and in highly active antiretroviral therapy-treated HIV patients / C. Agrati, C. Gioia, C. Castilletti [et al.] // AIDS Res. Hum. Retroviruses. – 2012. – Vol. 28, № 12. – P. 1606–1616.
34. Altenburg, A.F. Virus-specific T cells as correlate of (cross-)protective immunity against influenza / A.F. Altenburg, G.F. Rimmelzwaan, R.D. de Vries // Vaccine. – 2015. – Vol. 33. – P. 500–506.
35. Amoah, S. Standard-Dose Intradermal Influenza Vaccine Elicits Cellular Immune Responses Similar to Those of Intramuscular Vaccine in Men With and Those Without HIV Infection / S. Amoah, M. Mishina, P. Praphasiri [et al.] // J. Infect. Dis. – 2019. – Vol. 220, № 5. – P. 743–751.
36. Ansaldi, F. Phase 4 randomized trial of intradermal low-antigen-content inactivated influenza vaccine versus standard-dose intramuscular vaccine in

- HIV-1-infected adults / F. Ansaldi, L. Valle, D. de Florentiis [et al.] // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2012. – Vol. 8, № 8. – P. 1048–1052.
37. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Australian Immunisation Handbook. Vaccination for people who are immunocompromised [Electronic resource] / Australian Government Department of Health. – Canberra, 2018. URL: <https://immunisationhandbook.health.gov.au/vaccination-for-special-risk-groups/vaccination-for-people-who-are-immunocompromised>
38. Beck, C.R. Influenza vaccination for immunocompromised patients: systematic review and meta-analysis by etiology / C.R. Beck, B.C. McKenzie, A.B. Hashim [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 206, № 8. – P. 1250–1259.
39. Berger, C.T. Influenza vaccine response profiles are affected by vaccine preparation and preexisting immunity, but not HIV infection / C.T. Berger, V. Greiff, M. Mehling [et al.] // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2015. – Vol. 11, № 2. – P. 391–396.
40. Bevan, M.J. Memory T cells as an occupying force / M.J. Bevan // *Eur. J. Immunol.* – 2011. – Vol. 41, № 5. – P. 1192–1195.
41. Bickel, M. Immune response after a single dose of the 2010/11 trivalent, seasonal influenza vaccine in HIV-1-infected patients and healthy controls / M. Bickel, C. Lassmann, I. Wieters [et al.] // *HIV Clin. Trials.* – 2013. – Vol. 14, № 4. – P. 175–181.
42. Bickel, M. Immune response after two doses of the novel split virion, adjuvanted pandemic H1N1 influenza A vaccine in HIV-1-infected patients / M. Bickel, N. von Hentig, I. Wieters [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52, №1. – P. 122–127.
43. Boonnak, K. Memory CD4+ T cells: beyond "helper" functions / K. Boonnak, K. Subbarao // *J. Clin. Invest.* – 2012. – Vol. 122, № 8. – P. 2768–2770.
44. British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015 [Electronic resource]. URL: <https://www.bhiva.org/vaccination-guidelines>

45. Cagigi, A. Relation of activation-induced deaminase (AID) expression with antibody response to A(H1N1)pdm09 vaccination in HIV-1 infected patients / A. Cagigi, S. Pensieroso, N. Ruffin [et al.] // *Vaccine*. – 2013. – Vol. 31, № 18. – P. 2231–2237.
46. Calmy, A. Strong serological responses and HIV RNA increase following AS03- adjuvanted pandemic immunization in HIV-infected patients / A. Calmy, M. Bel, A. Nguyen [et al.] // *HIV Med*. – 2012. – Vol. 13, № 4. – P. 207–218.
47. Canadian Immunization Guide: Part 3 – Vaccination of Specific Populations [Electronic resource]. – 2018. URL: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-8-immunization-immunocompromised-persons.html>
48. CDC. Disease Burden of Influenza [Electronic resource]. URL: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html> (accessed February 19, 2019).
49. CDC. People with HIV & Influenza (Flu) [Electronic resource]. URL: <https://www.cdc.gov/flu/protect/hiv-flu.htm> (accessed February 13, 2019).
50. Ceravolo, A. Influenza vaccination in HIV-positive subjects: latest evidence and future perspective / A. Ceravolo, A. Orsi, V. Parodi [et al.] // *J. prev. med. hyg.* – 2013. – Vol. 54. – P. 1–10.
51. Chandra, J. Immunization of HIV infected children / J. Chandra, D. Yadav // *Indian J. Pediatr.* – 2012. – Vol. 79, № 12. – P. 1634–1641.
52. Chawansuntati, K. Low expression of activation marker CD69 and chemokine receptors CCR5 and CXCR3 on memory T cells after 2009 H1N1 influenza A antigen stimulation in vitro following H1N1 vaccination of HIV-infected individuals / K. Chawansuntati, N. Chotirosniramit, P. Sugandhavesa [et al.] // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2015. – Vol. 11, № 9. – P. 2253–2265.
53. Chawansuntati, K. Vaccination for 2009 pandemic H1N1 influenza A did not induce conserved epitope-specific memory CD8 T cell responses in HIV+ northern Thai children / K. Chawansuntati, L. Aурpibul, J. Wipasa // *Vaccine*. – 2015. – Vol. 33, № 38. – P. 4741–4744.

54. Chotirosniramit, N. Immune response to 2009 H1N1 vaccine in HIV-infected adults in Northern Thailand / N. Chotirosniramit, P. Sugandhavesa, L. Aурpibul [et al.] // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2012. – Vol. 8, № 12. – P. 1854–1859.
55. Cohen, C. Epidemiology of severe acute respiratory illness (SARI) among adults and children aged  $\geq 5$  years in a high HIV-prevalence setting, 2009–2012 / C. Cohen, S. Walaza, J. Moyes [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 2. – P. e0117716.
56. Cohen, C. Influenza-related mortality among adults aged 25–54 years with AIDS in South Africa and the United States of America / C. Cohen, L. Simonsen, J. Sample [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 55, № 7. – P. 996–1003.
57. Cohen, C. Mortality amongst patients with influenza-associated severe acute respiratory illness, South Africa, 2009–2013 / C. Cohen, J. Moyes, S. Tempia [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0118884.
58. Cohen, C. Severe influenza-associated respiratory infection in high HIV prevalence setting, South Africa, 2009–2011 / C. Cohen, J. Moyes, S. Tempia [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2013. – Vol. 19, № 11. – P. 1766–1774.
59. Combadière, B. Keeping the memory of influenza viruses / B. Combadière, S. Sibéřil, D. Duffy // *Pathol. Biol. (Paris).* – 2010. – Vol. 58, № 2. – P. e79–86.
60. Cooper, C. High-level immunogenicity is achieved vaccine with adjuvanted pandemic H1N1(2009) and improved with booster dosing in a randomized trial of HIV-infected adults / C. Cooper, M. Klein, S. Walmsley [et al.] // *HIV Clin. Trials.* – 2012. – Vol. 13, № 1. – P. 23–32.
61. Cooper, C. Immunogenicity is not improved by increased antigen dose or booster dosing of seasonal influenza vaccine in a randomized trial of HIV infected adults / C. Cooper, A. Thorne, M. Klein [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 3. – P. e17758.
62. Cooper, C.L. Pandemic H1N12009 influenza and HIV: a review of natural history, management and vaccine immunogenicity / C.L. Cooper // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 25, № 1. – P. 26–35.

63. Couch, R.B. Influenza, influenza virus vaccine, and human immunodeficiency virus infection / R.B. Couch // *Clin. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 28. – P. 548–551.
64. Cox, R.J. Correlates of protection to influenza virus, where do we go from here? / R.J. Cox // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2013. – Vol. 9, № 2. – P. 405–408.
65. CPMP/BWP. Note for guidance on harmonization of requirements for influenza vaccines (CPMP/BWP/214/96) [Electronic resource]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-harmonisation-requirements-influenza-vaccines\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/note-guidance-harmonisation-requirements-influenza-vaccines_en.pdf)
66. Crum-Cianflone, N.F. Durability of antibody responses after receipt of the monovalent 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine among HIV-infected and HIV-uninfected adults / N.F. Crum-Cianflone, E. Iverson, G. Defang [et al.] // *Vaccine.* – 2011. – Vol. 29, № 17. – P. 3183–3191.
67. Crum-Cianflone, N.F. Immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A (H1N1) vaccine in an immunocompromised population: a prospective study comparing HIV-infected adults with HIV-uninfected adults / N.F. Crum-Cianflone, L.E. Eberly, C. Duplessis [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52. – P. 138–146.
68. Crum-Cianflone, N.F. Vaccination in HIV-infected adults / N.F. Crum-Cianflone, M.R. Wallace // *AIDS Patient Care STDs.* – 2014. – Vol. 28, № 8. – P. 397–410.
69. Crum-Cianflone, N.F. Vaccinations for the HIV-Infected Adult: A Review of the Current Recommendations, Part I / N.F. Crum-Cianflone, E. Sullivan // *Infect. Dis. Ther.* – 2017. – Vol. 6, № 3. – P. 303–331.
70. Curtis, D. Safety, immunogenicity and shedding of LAIV4 in HIV-infected and uninfected children / D. Curtis, M.F. Ning, C. Armon [et al.] // *Vaccine.* – 2015. – Vol. 33. – P. 4790–4797.
71. Curtis, D.J. Characterization of functional antibody and memory B-cell responses to pH1N1 monovalent vaccine in HIV-infected children and youth / D.J. Curtis, P. Muresan, S. Nachman [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 3. – P. e0118567.

72. Dangor, Z. Vaccination of HIV-infected pregnant women: implications for protection of their young infants / Z. Dangor, M.C. Nunes, G. Kwatra [et al.] // *Trop. Dis. Travel Med. Vaccines*. – 2017. – Vol. 3. – P. 1.
73. de Armas, L.R. Induction of IL21 in Peripheral T Follicular Helper Cells Is an Indicator of Influenza Vaccine Response in a Previously Vaccinated HIV-Infected Pediatric Cohort / L.R. de Armas, N. Cotugno, S. Pallikkuth [et al.] // *J. Immunol.* – 2017. – Vol. 198, № 5. – P. 1995–2005.
74. de Carvalho, A.P. [Influenza vaccination in HIV infected children: immunologic and viral load changes] [Article in Portuguese] / A.P. de Carvalho, L.C. Dutra, E. Tonelli // *J. Pediatr. (Rio J.)*. – 2003. – Vol. 79, № 1. – P. 29–40.
75. de Golian, E.W. Lichenoid drug reaction following influenza vaccination in an HIV-positive patient: a case report and literature review / E.W. de Golian, C.B. Brennan, L.S. Davis // *J. Drugs Dermatol.* – 2014. – Vol. 13, № 7. – P. 873–875.
76. De Nardo, P. Septic shock after seasonal influenza vaccination in an HIV-infected patient during treatment with etanercept for rheumatoid arthritis: a case report / P. De Nardo, R. Bellagamba, A. Corpolongo [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2013. – Vol. 20, № 5. – P. 761–764.
77. Devarajan, P. New Insights into the Generation of CD4 Memory May Shape Future Vaccine Strategies for Influenza / P. Devarajan, B. Bautista, A.M. Vong [et al.] // *Front Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 136.
78. Diaz, R.S. A Phase III, randomized study to evaluate the immunogenicity and safety of an MF59®-adjuvanted A/H1N1 pandemic influenza vaccine in HIV-positive adults / R.S. Diaz, S.B. Tenore, M.M.G. da Silva [et al.] // *Trials Vaccinol.* – 2014. – Vol. 3. – P. 114–120.
79. DiPiazza, A. The Role of CD4 T Cell Memory in Generating Protective Immunity to Novel and Potentially Pandemic Strains of Influenza / A. DiPiazza, K.A. Richards, Z.A. Knowlden [et al.] // *Front Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 10.

80. Dlamini, S.K. Guidelines for the vaccination of HIV-infected adolescents and adults in South Africa / S.K. Dlamini, S.A. Madhi, R. Muloiwa [et al.] // *S. Afr. J. HIV Med.* – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. a839.
81. Durham, M.D. Seasonal influenza vaccination rates in the HIV outpatient study-United States, 1999–2013 / M.D. Durham, K. Buchacz, C. Armon [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 60, № 6. – P. 976–977.
82. Durier, C. Long-term immunogenicity of two doses of 2009 A/H1N1v vaccine with and without AS03(A) adjuvant in HIV-1-infected adults / C. Durier, C. Desaint, F. Lucht [et al.] // *AIDS.* – 2013. – Vol. 27, № 1. – P. 87–93.
83. El Chaer, F. Vaccination in the Adult Patient Infected with HIV: A Review of Vaccine Efficacy and Immunogenicity / F. El Chaer, H.M. El Sahly // *Am. J. Med.* – 2019. – Vol. 132, № 4. – P. 437–446.
84. El Sahly, H.M. Higher antigen content improves the immune response to 2009 H1N1 influenza vaccine in HIV-infected adults: a randomized clinical trial / H.M. El Sahly, C. Davis, K. Kotloff [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 205, № 5. – P. 703–712.
85. Ellis, J. Influenza immunisation: knowledge and actions taken by UK HIV-positive adults / J. Ellis, J. Brown, C. Smith [et al.] // *HIV Med.* – 2016. – Vol. 17, № 5. – P. 397–399.
86. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of HIV. Version 9.1 [Electronic resource]. – 2018. URL: [http://www.eacsociety.org/files/2018\\_guidelines-9.1-english.pdf](http://www.eacsociety.org/files/2018_guidelines-9.1-english.pdf)
87. Flynn, P.M. Safety and immunogenicity of 2009 pandemic H1N1 influenza vaccination in perinatally HIV-1-infected children, adolescents, and young adults / P.M. Flynn, S. Nachman, P. Muresan [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2012. – Vol. 206. – P. 421–430.
88. Fowke, K.R. Immunologic and virologic evaluation after influenza vaccination of HIV-1-infected patients / K.R. Fowke, R. D'Amico, D.N. Chernoff [et al.] // *AIDS.* – 1997. – Vol. 11, № 8. – P. 1013–1021.

89. Frésard, A. Immunization of HIV-infected adult patients — French recommendations / A. Frésard, A. Gagneux-Brunon, F. Lucht [et al.] // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2016. – Vol. 12, № 11. – P. 2729–2741.
90. Fritz, S. Virosomal influenza-vaccine induced immunity in HIV-infected individuals with high versus low CD4+ T-cell counts: clues towards a rational vaccination strategy / S. Fritz, E. Mossdorf, B. Durovic [et al.] // *AIDS.* – 2010. – Vol. 24, № 14. – P. 2287–2289.
91. Gabutti, G. Safety and immunogenicity of conventional subunit and MF59-adjuvanted influenza vaccines in human immunodeficiency virus-1-seropositive patients / G. Gabutti, M. Guido, P. Durando [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2005. – Vol. 33, № 4. – P. 406–416.
92. Gage, E. Memory CD4+ T cells enhance B-cell responses to drifting influenza immunization / E. Gage, N. Van Hoeven, N. Dubois Cauwelaert [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2019. – Vol. 49, № 2. – P. 266–276.
93. Garg, S. Randomized Controlled Trial to Compare Immunogenicity of Standard-Dose Intramuscular Versus Intradermal Trivalent Inactivated Influenza Vaccine in HIV-Infected Men Who Have Sex With Men in Bangkok, Thailand / S. Garg, P. Thongcharoen, P. Praphasiri [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2016. – Vol. 62, № 3. – P. 383–391.
94. George, V.K. HIV infection Worsens Age-Associated Defects in Antibody Responses to Influenza Vaccine / V.K. George, S. Pallikkuth, A. Parmigiani [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 211, № 12. – P. 1959–1968.
95. Geretti, A.M. British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015 / A.M. Geretti, G. Brook, C. Cameron [et al.] // *HIV Med.* – 2016. – Suppl. 3. – P. 2–81.
96. Geretti, A.M. Immunization for HIV-positive individuals / A.M. Geretti, T. Doyle // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2010. – Vol. 23, № 1. – P. 32–38.
97. Glesby, M.J. The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type 1 load: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / M.J.



- Glesby, D.R. Hoover, H. Farzadegan [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 1996. – Vol. 174, № 6. – P. 1332–1336.
98. Glinka, E.R. Timing matters – influenza vaccination to HIV-infected patients / E.R. Glinka, D.M. Smith, S.T. Johns // *HIV Med.* – 2016. – Vol. 17. – P. 601–604.
99. Grant, E.J. Human influenza viruses and CD8(+) T cell responses / E.J. Grant, S.M. Quiñones-Parra, E.B. Clemens [et al.] // *Curr. Opin. Virol.* – 2016. – Vol. 16. – P. 132–142.
100. Günthard, H.F. Effect of influenza vaccination on viral replication and immune response in persons infected with human immunodeficiency virus receiving potent antiretroviral therapy / H.F. Günthard, J.K. Wong, C.A. Spina [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 181, № 2. – P. 522–531.
101. Hakim, H. Immunogenicity and safety of high-dose trivalent inactivated influenza vaccine compared to standard-dose vaccine in children and young adults with cancer or HIV infection / H. Hakim, K.J. Allison, L.A. Van De Velde [et al.] // *Vaccine.* – 2016. – Vol. 34. – P. 3141–3148.
102. Hakim, H. Immunogenicity and safety of inactivated monovalent 2009 H1N1 influenza A vaccine in immunocompromised children and young adults / H. Hakim, K.J. Allison, L.A. Van De Velde [et al.] // *Vaccine.* – 2012. – Vol. 30, № 5. – P. 879–885.
103. Harrison, N. Predictors for and coverage of influenza vaccination among HIV-positive patients: a cross-sectional survey / N. Harrison, W. Poepl, H. Herkner [et al.] // *HIV Med.* – 2017. – Vol. 18, № 7. – P. 500–506.
104. Hatakeyama, S. Unadjuvanted pandemic H1N1 influenza vaccine in HIV-1-infected adults / S. Hatakeyama, K. Iwatsuki-Horimoto, K. Okamoto [et al.] // *Vaccine.* – 2011. – Vol. 29, № 49. – P. 9224–9228.
105. Ho, A. Epidemiology of Severe Acute Respiratory Illness and Risk Factors for Influenza Infection and Clinical Severity among Adults in Malawi, 2011–2013 / A. Ho, J. Mallewa, I. Peterson [et al.] // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* – 2018. – Vol. 99, № 3. – P. 772–779.

106. Ho, J. Enhancing effects of adjuvanted 2009 pandemic H1N1 influenza A vaccine on memory B-cell responses in HIV-infected individuals / J. Ho, S. Moir, W. Wang [et al.] // *AIDS*. – 2011. – Vol. 25, № 3. – P. 295–302.
107. Iorio, A.M. Antibody responses and HIV-1 viral load in HIV-1-seropositive subjects immunised with either the MF59-adjuvanted influenza vaccine or a conventional non-adjuvanted subunit vaccine during highly active antiretroviral therapy / A.M. Iorio, D. Francisci, B. Camilloni [et al.] // *Vaccine*. – 2003. – Vol. 21, № 25–26. – P. 3629–3637.
108. Iuliano, A.D. Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study / A.D. Iuliano, K.M. Roguski, H.H. Chang [et al.] // *Lancet*. – 2018. – Vol. 391, № 10127. – P. 1285–1300.
109. Jilich, D. Immunogenicity and safety of pandemic H1N1 2009 influenza vaccine for HIV-1 patients / D. Jilich, M. Havlíčková, D. Veselý [et al.] // *Acta Virol*. – 2012. – Vol. 56, № 4. – P. 349–351.
110. Johnston, J.A. Booster and higher antigen doses of inactivated influenza vaccine in HIV-infected patients / J.A. Johnston, L.B. Tincher, D.K. Lowe // *Ann. Pharmacother*. – 2013. – Vol. 47, № 12. – P. 1712–1716.
111. Kajaste-Rudnitski, A. Induction of protective antibody response by MF59-adjuvanted 2009 pandemic A/H1N1v influenza vaccine in HIV-1-infected individuals / A. Kajaste-Rudnitski, L. Galli, S. Nozza [et al.] // *AIDS*. – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 177–183.
112. Kelly, D. Responses to pandemic ASO3-adjuvanted A/California/07/09 H1N1 influenza vaccine in human immunodeficiency virus-infected individuals / D. Kelly, K. Burt, B. Missaghi [et al.] // *BMC Immunol*. – 2012. – Vol. 13. – P. 49.
113. Kernéis, S. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis / S. Kernéis, O. Launay, C. Turbelin [et al.] // *Clin. Infect. Dis*. – 2014. – Vol. 58, № 8. – P. 1130–1139.
114. Kikuchi, T. Improved neutralizing antibody response in the second season after a single dose of pandemic (H1N1) 2009 influenza vaccine in HIV-1-

- positive adults / T. Kikuchi, K. Iwatsuki-Horimoto, E. Adachi [et al.] // *Vaccine*. – 2012. – Vol. 30, № 26. – P. 3819–3823.
115. Kim, D.K. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2018 / D.K. Kim, L.E. Riley, P. Hunter // *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* – 2018. Vol. 67. – P. 158–160.
116. King, J.C. Jr. Comparison of the safety, vaccine virus shedding, and immunogenicity of influenza virus vaccine, trivalent, types A and B, live cold-adapted, administered to human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected adults / J.C. King Jr., J. Treanor, P.E. Fast [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 181, № 2. – P. 725–728.
117. King, J.C. Jr. Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children / J.C. King Jr., P.E. Fast, K.M. Zangwill [et al.] // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2001. – Vol. 20, № 12. – P. 1124–1131.
118. Klinkenberg, R.E. [Influenza vaccination in immunocompromised patients] [Article in Dutch] / R.E. Klinkenberg, L.B. Gelinck // *Ned. Tijdschr. Geneeskd.* – 2014. – Vol. 158. – P. A7574.
119. Kohler, I. The impact of vaccination on the breadth and magnitude of the antibody response to influenza A viruses in HIV-infected individuals / I. Kohler, R. Kouyos, M. Bianchi [et al.] // *AIDS*. – 2015. – Vol. 29, № 14. – P. 1803–1810.
120. Kok, J. Pandemic (H1N1) 2009 influenza virus seroconversion rates in HIV-infected individuals / J. Kok, K. Tudo, C.C. Blyth [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2011. – Vol. 56, № 2. – P. 91–94.
121. Kreijtz, J.H. Immune responses to influenza virus infection / J.H. Kreijtz, R.A. Fouchier, G.F. Rimmelzwaan // *Virus Res.* – 2011. – Vol. 162, № 1–2. – P. 19–30.

122. Kunisaki, K. Influenza in immunosuppressed populations: a review of infection frequency, morbidity, mortality, and vaccine responses / K. Kunisaki, E. Janoff // *Lancet Infect. Dis.* – 2009. – Vol. 9. – P. 493–504.
123. Lagler, H. Immunogenicity and tolerability after two doses of non-adjuvanted, whole-virion pandemic influenza A (H1N1) vaccine in HIV-infected individuals / H. Lagler, K. Grabmeier-Pfistershammer, V. Touzeau-Römer [et al.] // *PLoS One.* – 2012. – Vol. 7, № 5. – P. e36773.
124. Launay, O. Safety and immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A/H1N1v vaccine adjuvanted with AS03A or unadjuvanted in HIV-infected adults: a randomized, controlled trial / O. Launay, C. Desaint, C. Durier [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204, № 1. – P. 124–134.
125. Leahy, T.R. HIV virological suppression influences response to the AS03-adjuvanted monovalent pandemic influenza A H1N1 vaccine in HIV-infected children / T.R. Leahy, M. Goode, P. Lynam [et al.] // *Influenza Other Respir. Viruses.* – 2014. – Vol. 8, № 3. – P. 360–366.
126. Levin, M.J. Shedding of live vaccine virus, comparative safety, and influenza-specific antibody responses after administration of live attenuated and inactivated trivalent influenza vaccines to HIV-infected children / M.J. Levin, L.Y. Song, T. Fenton [et al.] // *Vaccine.* – 2008. – Vol. 26. – P. 4210–4217.
127. Lin, J.C. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome / J.C. Lin, K.L. Nichol // *Arch. Intern. Med.* – 2001. – Vol. 161. – P. 441–446.
128. Luo, Z. Key differences in B cell activation patterns and immune correlates among treated HIV-infected patients versus healthy controls following influenza vaccination / Z. Luo, L. Ma, L. Zhang [et al.] // *Vaccine.* – 2016. – Vol. 34, № 16. – P. 1945–1955.
129. Madhi, S.A. Efficacy and immunogenicity of influenza vaccine in HIV-infected children: a randomized, double-blind, placebo controlled trial / S.A. Madhi, S. Dittmer, L. Kuwanda [et al.] // *AIDS.* – 2013. – Vol. 27. – P. 369–379.

130. Madhi, S.A. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants / S.A. Madhi, C.L. Cutland, L. Kuwanda [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371, № 10. – P. 918–931.
131. Madhi, S.A. Trivalent inactivated influenza vaccine in African adults infected with human immunodeficient virus: double blind, randomized clinical trial of efficacy, immunogenicity, and safety / S.A. Madhi, M. Maskew, A. Koen [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52. – P. 128–137.
132. Mahnke, Y.D. Optimizing a multicolor immunophenotyping assay / Y.D. Mahnke, M. Roederer // *Clin. Lab. Med.* – 2007. – Vol. 27. – P. 469–485.
133. Manuel, O. Humoral response to the influenza A H1N1/09 monovalent AS03-adjuvanted vaccine in immunocompromised patients / O. Manuel, M. Pascual, K. Hoschler [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 248–256.
134. Martínez, E. Influenza A H1N1 in HIV-infected adults / E. Martínez, M.A. Marcos, I. Hoyo-Ulloa [et al.] // *HIV Med.* – 2011. – Vol. 12, № 4. – P. 236–245.
135. Maruszak, H. Improved serological response to H1N1 monovalent vaccine associated with viral suppression among HIV-1-infected patients during the 2009 influenza (H1N1) pandemic in the Southern Hemisphere / H. Maruszak, S. Jeganathan, D.E. Smith [et al.] // *HIV Med.* – 2012. – Vol. 13, № 6. – P. 352–357.
136. McElhaney, J.E. Changes in CD45 isoform expression vary according to the duration of T-cell memory after vaccination / J.E. McElhaney, M.J. Pinkoski, G.S. Meneilly // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 1995. – Vol. 2, № 1. – P. 73–81.
137. McKinstry, K.K. Memory CD4 T cell-mediated immunity against influenza A virus: more than a little helpful / K.K. McKinstry, R.W. Dutton, S.L. Swain [et al.] // *Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz).* – 2013. – Vol. 61, № 5. – P. 341–353.
138. McKittrick, N. Improved immunogenicity with high-dose seasonal influenza vaccine in HIV-infected persons: a single-center, parallel, randomized trial / N.

- McKittrick, I. Frank, J.M. Jacobson [et al.] // *Ann. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 158, № 1. – P. 19–26.
139. Memoli, M.J. The natural history of influenza infection in the severely immunocompromised vs nonimmunocompromised hosts / M.J. Memoli, R. Athota, S. Reed [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 58, № 2. – P. 214–224.
140. Miller, M.A. Immunization in special populations / M.A. Miller, M.H. Rathore // *Adv Pediatr.* – 2012. – Vol. 59, № 1. – P. 95–136.
141. Mor, S.M. Pneumonia and influenza hospitalization in HIV-positive seniors / S.M. Mor, J.A. Aminawung, A. Demaria Jr. [et al.] // *Epidemiol. Infect.* – 2011. – Vol. 139, № 9. – P. 1317–1325.
142. Nielsen, A.B. Immune response after one or two doses of pandemic influenza A (H1N1) monovalent, AS03-adjuvanted vaccine in HIV infected adults / A.B. Nielsen, H.S. Nielsen, L. Nielsen [et al.] // *Vaccine.* – 2012. – Vol. 30, № 49. – P. 7067–7071.
143. Nosyk, B. The cost-effectiveness and value of information of three influenza vaccination dosing strategies for individuals with human immunodeficiency virus / B. Nosyk, B. Sharif, H. Sun [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 12. – P. e27059.
144. Nunes, M.C. Kinetics of Hemagglutination-Inhibiting Antibodies Following Maternal Influenza Vaccination Among Mothers With and Those Without HIV Infection and Their Infants / M.C. Nunes, C.L. Cutland, B. Dighero [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 212, № 12. – P. 1976–1987.
145. Nunes, M.C. Neutralization and hemagglutination-inhibition antibodies following influenza vaccination of HIV-infected and HIV-uninfected pregnant women / M.C. Nunes, A. Weinberg, C.L. Cutland [et al.] // *PLoS One.* – 2018. – Vol. 13, № 12. – P. e0210124.
146. Onlamoon, N. Immune activation and viral replication after vaccination with an influenza A H1N1 2009 vaccine in HIV-infected children receiving antiretroviral therapy / N. Onlamoon, P. Unpol, M. Boonchan [et al.] // *Dis. Markers.* – 2013. – Vol. 35, № 4. – P. 221–227.

147. Ope, M.O. Risk factors for hospitalized seasonal influenza in rural western Kenya / M.O. Ope, M.A. Katz, B. Aura [et al.] // *PLoS One*. – 2011. – Vol. 6, № 5. – P. e20111.
148. Ormsby, C.E. Severe 2009 pandemic influenza A (H1N1) infection and increased mortality in patients with late and advanced HIV disease / C.E. Ormsby, D. de la Rosa-Zamboni, J. Vazquez-Perez [et al.] // *AIDS*. – 2011. – Vol. 25, № 4. – P. 435–439.
149. Palma, P. Safety and immunogenicity of a monovalent MF59®-adjuvanted A/H1N1 vaccine in HIV-infected children and young adults / P. Palma, M.L. Romiti, S. Bernardi [et al.] // *Biologicals*. – 2012. – Vol. 40, № 2. – P. 134–139.
150. Parmigiani, A. Impaired antibody response to influenza vaccine in HIV-infected and uninfected aging women is associated with immune activation and inflammation / A. Parmigiani, M.L. Alcaide, R. Freguja [et al.] // *PLoS One*. – 2013. – Vol. 8, № 11. – P. e79816.
151. Pass, R.F. Immunogenicity of licensed influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccines in HIV-infected children and youth / R.F. Pass, S. Nachman, P.M. Flynn [et al.] // *J. Pediatric. Infect. Dis. Soc.* – 2013. – Vol. 2. – P. 352–360.
152. Patel, P. Duration of Influenza Virus Shedding Among HIV-Infected Adults in the cART Era, 2010–2011 / P. Patel, T. Bush, E.M. Kojic [et al.] // *AIDS Res. Hum. Retroviruses*. – 2016. – Vol. 32, № 12. – P. 1180–1186.
153. Powell, A.M. The induction of CD80 and apoptosis on B cells and CD40L in CD4+ T cells in response to seasonal influenza vaccination distinguishes responders versus non-responders in healthy controls and aviremic ART-treated HIV-infected individuals / A.M. Powell, Z. Luo, L. Martin [et al.] // *Vaccine*. – 2017. – Vol. 35, № 5. – P. 831–841.
154. Ramirez, L.A. Seroprotection of HIV-infected subjects after influenza A(H1N1) vaccination is directly associated with baseline frequency of naive T cells / L.A. Ramirez, A. Daniel, I. Frank [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 210, № 4. – P. 646–650.

155. Renschmidt, C. Influenza vaccination in HIV-infected individuals: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness and safety / C. Renschmidt, O. Wichmann, T. Harder // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32, № 43. – P. 5585–5592.
156. Rinaldi, S. Antibody but not memory B-cell responses are tuned-down in vertically HIV-1 infected children and young individuals being vaccinated yearly against influenza / S. Rinaldi, P. Zangari, N. Cotugno [et al.] // *Vaccine*. – 2014. – Vol. 32, № 6. – P. 657–663.
157. Rubin, L.G. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host / L.G. Rubin, M.J. Levin, P. Ljungman [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 58, № 3. – P. 309–318.
158. Santini-Oliveira, M. H1N1pdm09 adjuvanted vaccination in HIV-infected adults: a randomized trial of two single versus two double doses / M. Santini-Oliveira, L.A. Camacho, T.M. Souza [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7, № 6. – P. e39310.
159. Seo, Y.B. Safety and immunogenicity of influenza vaccine among HIV-infected adults: Conventional vaccine vs. intradermal vaccine / Y.B. Seo, J. Lee, J.Y. Song [et al.] // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2016. – Vol. 12, № 2. – P. 478–484.
160. Sheth, A.N. Influenza and HIV: lessons from the 2009 H1N1 influenza pandemic / A.N. Sheth, P. Patel, P.J. Peters // *Curr. HIV/AIDS Rep.* – 2011. – Vol. 8, № 3. – P. 181–191.
161. Sheth, A.N. Influenza susceptibility, severity, and shedding in HIV-infected adults: a review of the literature / A.N. Sheth, K.N. Althoff, J.T. Brooks // *Clin. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 52, № 2. – P. 219–227.
162. Siegrist, C.A. Higher memory responses in HIV-infected and kidney transplanted patients than in healthy subjects following priming with the pandemic vaccine / C.A. Siegrist, C. van Delden, M. Bel [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7. – P. e40428.



163. Simonsen, L. Global mortality estimates for the 2009 Influenza Pandemic from the GLaMOR project: a modeling study / L. Simonsen, P. Spreeuwenberg, R. Lustig [et al.] // *PLoS Med.* – 2013. – Vol. 10, № 11. – P. e1001558.
164. Skiest, D.J. Comparison of the effects of acute influenza infection and Influenza vaccination on HIV viral load and CD4 cell counts / D.J. Skiest, T. Machala // *J. Clin. Virol.* – 2003. – Vol. 26, № 3. – P. 307–315.
165. Soonawala, D. Response to 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccine in HIV-infected patients and the influence of prior seasonal influenza vaccination / D. Soonawala, G.F. Rimmelzwaan, L.B. Gelinck [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 1. – P. e16496.
166. Sullivan, P.S. Effect of influenza vaccination on disease progression among HIV-infected persons / P.S. Sullivan, D.L. Hanson, M.S. Dworkin [et al.] // *AIDS.* – 2000. – Vol. 14, № 17. – P. 2781–2785.
167. Sun, P. Evaluation of T and B memory cell responses elicited by the pandemic H1N1 vaccine in HIV-infected and HIV-uninfected individuals / P. Sun, N.F. Crum-Cianflone, G. Defang [et al.] // *Vaccine.* – 2017. – Vol. 35. – P. 6103–6111.
168. Tanzi, E. Immunogenicity and effect of a virosomal influenza vaccine on viral replication and T-cell activation in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy / E. Tanzi, S. Esposito, J. Bojanin [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2006. – Vol. 78, № 4. – P. 440–445.
169. Tasker, S.A. Effects of influenza vaccination in HIV-infected adults: a double-blind, placebo controlled trial / S.A. Tasker, W.A. O'Brien, J.J. Treanor [et al.] // *Vaccine.* – 1998. – Vol. 16. – P. 1039–1042.
170. Tempia, S. Attributable Fraction of Influenza Virus Detection to Mild and Severe Respiratory Illnesses in HIV-Infected and HIV-Uninfected Patients, South Africa, 2012–2016 / S. Tempia, S. Walaza, J. Moyes [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 23, № 7. – P. 1124–1132.
171. Tempia, S. Deaths associated with respiratory syncytial and influenza viruses among persons  $\geq 5$  years of age in HIV-prevalent area, South Africa, 1998–2009

- (1) / S. Tempia, S. Walaza, C. Viboud [et al.] // *Emerg. Infect. Dis.* – 2015. – Vol. 21, № 4. – P. 600–608.
172. Tempia, S. Mortality associated with seasonal and pandemic influenza and respiratory syncytial virus among children < 5 years of age in a high HIV prevalence setting – South Africa, 1998–2009 / S. Tempia, S. Walaza, C. Viboud [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. – Vol. 58, № 9. – P. 1241–1249.
173. Tempia, S. The effects of the attributable fraction and the duration of symptoms on burden estimates of influenza-associated respiratory illnesses in a high HIV prevalence setting, South Africa, 2013–2015 / S. Tempia, S. Walaza, J. Moyes [et al.] // *Influenza Other Respir. Viruses.* – 2018. – Vol. 12, № 3. – P. 360–373.
174. Thitilertdecha, P. Impact of Vaccination on Distribution of T Cell Subsets in Antiretroviral-Treated HIV-Infected Children / P. Thitilertdecha, L. Khowawisetsut, P. Ammaranond [et al.] // *Dis. Markers.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 5729639.
175. Thorne, A. Comparison of hemagglutination inhibition and microbead array assays for the measurement of influenza antibody levels in HIV-infected adults / A. Thorne, F. Chowdhury, J. Singer [et al.] // *Vaccine.* – 2016. – Vol. 34, № 31. – P. 3584–3591.
176. Tiu, C.T. Antibody response to inactivated influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine in patients with and without HIV / C.T. Tiu, Y.S. Lin, M. Pagala [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2011. – Vol. 58, № 3. – P. e99–102.
177. Tremblay, C.L. Immunogenicity and tolerability of an inactivated and adjuvanted pandemic H1N1 influenza vaccine, in HIV-1-infected patients / C.L. Tremblay, D. Rouleau, C. Fortin [et al.] // *Vaccine.* – 2011. – Vol. 29, № 7. – P. 1359–1363.
178. van der Most, R.G. Long-Term Persistence of Cell-Mediated and Humoral Responses to A(H1N1)pdm09 Influenza Virus Vaccines and the Role of the AS03 Adjuvant System in Adults during Two Randomized Controlled Trials /

- R.G. van der Most, F. Clément, J. Willekens [et al.] // *Clin. Vaccine Immunol.* – 2017. – Vol. 24, № 6. – P. e00553–16.
179. van der Vries, E. Prolonged influenza virus shedding and emergence of antiviral resistance in immunocompromised patients and ferrets / E. van der Vries, K.J. Stittelaar, G. van Amerongen [et al.] // *PLoS Pathog.* – 2013. – Vol. 9, № 5. – P. e1003343.
180. Viganò, A. Humoral and cellular response to influenza vaccine in HIV-infected children with full viroimmunologic response to antiretroviral therapy / A. Viganò, G.V. Zuccotti, M. Pacei [et al.] // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 2008. – Vol. 48, № 3. – P. 289–296.
181. von Mollendorf, C. Influenza Viral Shedding in a Prospective Cohort of HIV-Infected and Uninfected Children and Adults in 2 Provinces of South Africa, 2012–2014 / C. von Mollendorf, O. Hellferscee, Z. Valley-Omar [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2018. – Vol. 218, № 8. – P. 1228–1237.
182. Wagar, L.E. Influenza-specific T cells from older people are enriched in the late effector subset and their presence inversely correlates with vaccine response / L.E. Wagar, B. Gentleman, H. Pircher [et al.] // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6, № 8. – P. e23698.
183. Watcharananan, S.P. Comparison of the immunogenicity of a monovalent influenza A/H1N1 2009 vaccine between healthy individuals, patients with chronic renal failure, and immunocompromised populations / S.P. Watcharananan, A. Thakkinstian, C. Srichunrasmee [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2014. – Vol. 46, № 2. – P. 328–331.
184. Weinberg, A. Determinants of vaccine immunogenicity in HIV-infected pregnant women: analysis of B and T cell responses to pandemic H1N1 monovalent vaccine / A. Weinberg, P. Muresan, K.M. Richardson [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10, № 4. – P. e0122431.
185. Weinberg, A. High proportions of regulatory B and T cells are associated with decreased cellular responses to pH1N1 influenza vaccine in HIV-infected

- children and youth (IMPAACT P1088) / A. Weinberg, P. Muresan, T. Fenton [et al.] // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2013. – Vol. 9, № 5. – P. 957–968.
186. Weinberg, A. Immune Responses to Circulating and Vaccine Viral Strains in HIV-Infected and Uninfected Children and Youth Who Received the 2013/2014 Quadrivalent Live-Attenuated Influenza Vaccine / A. Weinberg, D. Curtis, M.F. Ning [et al.] // *Front Immunol.* – 2016. – Vol. 7. – P. 142.
187. Werker, G.R. Optimal timing of influenza vaccination in patients with human immunodeficiency virus: a Markov cohort model based on serial study participant hemoagglutination inhibition titers / G.R. Werker, B. Sharif, H. Sun [et al.] // *Vaccine.* – 2014. – Vol. 32, № 6. – P. 677–684.
188. WHO Regional Office for Europe. 2018–2019 influenza season: what we know so far [Electronic resource]. URL: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/communicable-diseases/influenza/news/news/2019/01/20182019-influenza-season-what-we-know-so-far>
189. World Health Organization. Vaccine position papers [Electronic resource]. – 2019. URL: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/>.
190. World Health Organization. WHO launches new global influenza strategy [Electronic resource]. URL: <https://www.who.int/news-room/detail/11-03-2019-who-launches-new-global-influenza-strategy>
191. Yam, K.K. High level antibody avidity is achieved in HIV-seropositive recipients of an inactivated split adjuvanted (AS03A) influenza vaccine / K.K. Yam, E. Gipson, M. Klein [et al.] // *J. Clin. Immunol.* – 2014. – Vol. 34, № 6. – P. 655–662.
192. Yanagisawa, N. Reduced immune response to influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine in HIV-infected Japanese subjects / N. Yanagisawa, K. Maeda, A. Ajisawa [et al.] // *Vaccine.* – 2011. – Vol. 29, № 34. – P. 5694–5698.
193. Zanetti, A.R. Safety and immunogenicity of influenza vaccination in individuals infected with HIV / A.R. Zanetti, A. Amendola, S. Besana [et al.] // *Vaccine.* – 2002. – Vol. 20, Suppl. 5. – P. B29–32.

194. Zbinden, D. Influenza vaccination in immunocompromised patients: efficacy and safety / D. Zbinden, O. Manuel // *Immunotherapy*. – 2014. – Vol. 6, № 2. – P. 131–139.
195. Zens, K.D. Memory CD4 T cells in influenza / K.D. Zens, D.L. Farber // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* – 2015. – Vol. 386. – P. 399–421.
196. Zhang, W. Influenza vaccination for HIV-positive people: Systematic review and network meta-analysis / W. Zhang, H. Sun, M. Atiquzzaman [et al.] // *Vaccine*. – 2018. – Vol. 36, № 28. – P. 4077–4086.
197. Zhou, X. Age-related changes in memory and effector T cells responding to influenza A/H3N2 and pandemic A/H1N1 strains in humans / X. Zhou, J.E. McElhaney // *Vaccine*. – 2011. – Vol. 29, № 11. – P. 2169–2177.