

На правах рукописи



Костинова Аристица Михайловна

**Оценка способности формирования поствакцинального иммунитета против
вируса гриппа у пациентов с общей вариабельной иммунной
недостаточностью**

3.2.7. Аллергология и иммунология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва – 2023

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства России

Научные руководители:

доктор медицинских наук
доктор медицинских наук

Латышева Елена Александровна
Ахматова Нелли Кимовна

Официальные оппоненты:

Сизякина Людмила Петровна - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра клинической иммунологии и аллергологии, заведующая кафедрой

Бурцева Елена Ивановна - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии имени почетного академика Н. Ф. Гамалеи» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Институт вирусологии имени Д. И. Ивановского, лаборатория этиологии и эпидемиологии гриппа, руководитель лаборатории

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа имени А. А. Смородинцева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «20» июня 2023 г. в 14:00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.25 при ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) (119034, г. Москва, Зубовский бульвар, д. 37/1) и на сайте организации: <https://www.sechenov.ru>

Автореферат разослан « ____ » _____ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор



Калужин Олег Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Первичные иммунодефициты (ПИД) представляют собой гетерогенную группу орфанных заболеваний, в основе которых лежат более 430 известных на настоящий момент генетических дефектов иммунной системы. Наиболее частым клиническим проявлением ПИД является повышенный риск рецидивирующих и потенциально опасных для жизни инфекций ввиду повреждения иммунологических механизмов защиты организма на разных уровнях [Tanguy и др., 2020]. Нарушение синтеза антител включает более 50 % всех нозологий в структуре ПИД. Основным методом лечения пациентов с нарушением синтеза антител является пожизненная заместительная терапия препаратами внутривенных иммуноглобулинов (ВВИГ), содержащих большое разнообразие донорских иммуноглобулинов класса G, которые позволяют снизить восприимчивость к инфекционным агентам. Однако от данного лечения не ожидается защиты реципиентов от всех циркулирующих в настоящее время инфекций, поскольку антитела к редко встречающимся или высоко изменчивым заболеваниям часто отсутствуют в плазме доноров [Wasserman и др., 2017]. Таким образом, иммунизация остается единственной возможностью формирования защиты от сезонного гриппа не только у здоровых ввиду высокой мутационной изменчивости, но и у пациентов с ПИД [Селькова и др., 2015; Калюжин и др., 2014; Караулов и др., 2018; Брико, 2020; Юшук и др., 2022].

С целью снижения заболеваемости и смертности от вакциноуправляемых инфекций у иммунокомпрометированных пациентов впервые в 2013 году в руководстве Американского общества инфекционистов, а в мире – в 2015 году, больным с ПИД вне зависимости от этиологии дефекта иммунитета было рекомендовано проведение ежегодной вакцинации против вируса гриппа [Eibl и др., 2015; Rubin и др., 2014]. Однако имеющиеся в настоящее время данные по формированию поствакцинального иммунитета у данной когорты пациентов ограничены и в некоторых случаях противоречивы, что обусловлено не только разными схемами вакцинации, выбором разных вакцинных препаратов, сроками

проведения, но также различными исследуемыми показателями иммунитета. Более того, несмотря на то, что пациенты с ПИД относятся к иммунокомпрометированной когорте больных, которым вакцинация, например, против COVID-19 инфекции рекомендована с бустеризацией ввиду недостаточной иммуногенности, иммунизация же против гриппа проводится в стандартной дозе и однократно, хотя и ежегодно. Учитывая, что у больных с ПИД возникает необходимость повышения эффективности вакцин, адъювантные вакцины, включающие соединения или комплексы веществ, которые в сочетании с антигеном усиливают конкретный иммунный ответ, предпочтительны [Bonilla и др., 2016; Sobh и др., 2016].

На настоящий момент в мире не было проведено ни одного исследования сравнения иммуногенности разных схем вакцинации против вируса гриппа среди группы пациентов с нарушением синтеза антител, не изучено влияние четырехвалентных адъювантных вакцин против вируса гриппа на параметры врожденного и адаптивного иммунитета, а также не была оценена клиническая значимость иммунизации на течение основного заболевания пациентов, что является актуальным не только с позиций научных исследований, но и для практического здравоохранения.

Степень разработанности темы исследования

Респираторные инфекции, среди которых и грипп, являются одними из неблагоприятных факторов в ухудшении тяжести течения ПИД. В мире с начала XXI века стало известно, что пациенты с ПИД могут быть вакцинированы всеми инактивированными вакцинами, но формирование поствакцинального иммунного ответа при этом, как и способы усовершенствования технологий вакцинации данного контингента, изучены недостаточно. В связи с этим возникает необходимость в подборе схем и доз вакцин, чтобы уровень антител был сопоставим с результатами у здоровых. В настоящее время остаются неизученными вопросы, как формируются специфические антитела у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН), как участвует клеточный

иммунитет в нем, какую роль играют адъювантные вакцины в неспецифической профилактике других респираторных инфекций, не раскрыт вопрос об иммуногенности вакцин, в том числе адъювантных четырехвалентных, при первичном и повторном введении так же, как и при одномоментном введении 1 или 2 доз вакцины у пациентов с ОВИН. Приоритетным в профилактике респираторных инфекций является вакцинация против гриппа с использованием адъювантных вакцин, которые широкомасштабно применяются в Российской Федерации.

Цель и задачи исследования

Изучить поствакцинальный иммунитет у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью при введении трех- и четырехвалентной полимер-субъединичных (адъювантных) вакцин против гриппа.

Задачи:

1. Оценить безопасность различных схем введения трех- и четырехвалентных полимер-субъединичных (адъювантных) вакцин против гриппа у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью.
2. Изучить иммуногенность полимер-субъединичных вакцин против гриппа у пациентов с ОВИН и здоровых.
3. Исследовать изменение субпопуляционной структуры лимфоцитов у пациентов с ОВИН под воздействием различных схем применения полимер-субъединичных (адъювантных) вакцин против гриппа.
4. Охарактеризовать эндосомальные толл-подобные рецепторы (toll-like receptor – TLR) на иммунокомпетентных клетках у вакцинированных против гриппа пациентов с ОВИН.
5. Сравнить эффективность разных режимов и схем вакцинации против гриппа пациентов с ОВИН.

Научная новизна

Впервые проведена работа по изучению переносимости и иммуногенности различных схем вакцинации от гриппа с применением трех- и четырехвалентной полимер-субъединичных (адьювантных) вакцин у пациентов с ОВИН.

Первичная вакцинация. Впервые доказано, что одномоментное введение двух доз адьювантных вакцин у пациентов с ОВИН приводит к тому, что шанс прироста уровня антител к штаммам вируса гриппа в 9,3 раза выше, чем при вакцинации одной дозой.

Повторная вакцинация. Впервые показано, что объединенный по всем штаммам шанс двукратного и выше прироста уровня АТ значительно возрастает при повторной вакцинации одной дозой адьювантной вакцины через год, чем при первичной.

Впервые произведено сравнение экспрессии TLR у пациентов с ОВИН в сравнении со здоровой популяцией.

Впервые изучена динамика экспрессии TLR у пациентов с ОВИН после вакцинации против гриппа по различным схемам.

Впервые получены данные о динамическом изменении субпопуляционного состава лимфоцитов при применении разных схем иммунизации адьювантными вакцинными препаратами против гриппа у пациентов с ОВИН.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказан высокий профиль безопасности трех- и четырехвалентной адьювантных вакцин у больных ОВИН.

В ходе исследования изучено влияние разных схем вакцинации на эффекторы врожденного и адаптивного звена иммунитета и показано, что часть пациентов способна формировать специфические антитела против вируса гриппа на протективном уровне.

Доказана целесообразность изменения существующей схемы вакцинации пациентов с ОВИН против гриппа: более высокая иммуногенность отмечается после введения одномоментно двух доз полимер-субъединичной (адьювантной)

вакцины. Научно обоснована эффективность повторной вакцинации через один год одной дозой того же вакцинного препарата.

Полученные данные могут послужить основой для формирования рекомендаций по вакцинации пациентов с ОВИН против гриппа.

Методология и методы исследования

Для написания данной диссертационной работы применялись общенаучные методы исследования, а именно: общелогические – синтез, анализ, аналогия, индукция; теоретические – гипотетический и исторический методы; эмпирический метод – эксперимент, измерение, описание. Данные количественного исследования выражены в цифрах, таблицах и графиках, приводимых для доказательства заявленных гипотез. В рамках исследования использовались опросы, эксперименты, наблюдение, измерение, метод аналогии.

Положения, выносимые на защиту

1. Одномоментное введение двукратно увеличенной дозы инактивированной адьювантной вакцины против гриппа пациентам с ОВИН безопасно.
2. Иммуногенность вакцин у пациентов с ОВИН увеличивается при одномоментном введении двух доз адьювантной вакцины против гриппа.
3. Не выявлено изменений субпопуляционного состава лимфоцитов у пациентов с ОВИН до и после вакцинации.
4. Увеличение экспрессии толл-подобных рецепторов в ходе изучаемых схем иммунизации с применением адьювантных вакцин против гриппа у пациентов с ОВИН косвенно свидетельствует об активации клеточного звена иммунитета.
5. Проведение ежегодной вакцинации против вируса гриппа пациентам с ОВИН позволяет сформировать более прочный иммунный ответ.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Полученные аспирантом научные результаты соответствуют области исследования специальности 3.2.7. Аллергология и иммунология, так как охватывают изучение механизмов формирования поствакцинального иммунного

ответа, что обеспечивает прогресс в понимании природы иммунной защиты, а также проблемы усовершенствования методов вакцинопрофилактики у пациентов с заболеваниями, связанными с нарушениями в системе гуморального звена иммунитета. Результаты проведённого исследования соответствуют области исследования «Разработка и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики аллергических и иммунопатологических процессов» данной специальности.

Степень достоверности и апробация результатов диссертации

Апробация материалов диссертации проведена на заседании секции № 3 Ученого совета ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России 15.06.2022 (протокол № 2).

Материалы диссертационной работы были доложены на: 15-м Ежегодном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (г. Москва, Россия, 22-24 мая 2019 г.); Межрегиональном форуме «Клиническая иммунология и аллергология – междисциплинарные проблемы» (г. Казань, Россия, 15-16 ноября 2019 г.); XXII Конгрессе педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» (г. Москва, Россия, 21-23 февраля 2020 г.); Международном конгрессе для студентов и молодых врачей MedEspera (г. Кишинев, Республика Молдова, 24-26 сентября 2020 г.); III рабочем совещании аллергологов-иммунологов с международным участием «Первичные иммунодефициты и аутовоспалительные заболевания» (г. Москва, Россия, 1-2 октября 2020 г.); 16-м Ежегодном междисциплинарном конгрессе по аллергологии и иммунологии (г. Москва, Россия, 24-27 июня 2020 г.); 19th Biennial meeting of the European Society for Immunodeficiencies (Birmingham, UK, 14-17 октября 2020 г. в онлайн-формате); VIII Всероссийском Конгрессе Ассоциации детских аллергологов и иммунологов России (г. Москва, Россия, 11-12 декабря 2020 г. в онлайн-формате); XIX Конгрессе детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики» (г. Москва, Россия, 17-19 декабря 2020 г.); Научно-практической конференции с международным

участием «Первичные иммунодефициты у детей и взрослых: в фокусе – инфекции» и IV рабочем совещании аллергологов-иммунологов и гематологов РФ (г. Москва, Россия, 22-24 апреля 2021 г.); Ежегодном Всероссийском терапевтическом конгрессе с международным участием «Боткинские чтения» (г. Москва, Россия, 23-24 апреля 2021 г.); V Всероссийской мультимедийной конференции «Время жить» (гг. Нижний Новгород-Саранск-Москва, Россия, 3-4 июня 2021 г. в гибридном формате); XXXI Национальном конгрессе по болезням органов дыхания МОО «Российское Респираторное Общество» (г. Москва, Россия, 26-29 октября 2021 г.); Научно-практической конференции «Первичные иммунодефициты – на стыке специальностей» (г. Москва, Россия, 14-16 апреля 2022 г. в гибридном формате); II Конгрессе с международным участием «Московская ревматология» (г. Москва, Россия, 14-15 апреля 2022 г.); III Республиканской научно-практической конференции с международным участием «Витебская весна 2022: Инновации аллергологии и иммунологии» (г. Витебск, Республика Беларусь, 12-13 мая 2022 г. в гибридном формате); VI Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные проблемы профилактической медицины и общественного здоровья» (г. Москва, Россия, 18 мая 2022 г.); VIII Конгрессе Международной общественной организации «Евро-Азиатское общество по инфекционным болезням» (г. Санкт-Петербург, Россия, 17-19 мая 2022 г.).

Личный вклад

Анализ амбулаторных карт, клинических данных и результатов лабораторного обследования, а также отбор, анкетирование и последующее наблюдение за состоянием пациентов выполнен лично автором. Также проведение лабораторной части исследования на всех этапах работы и обработки биологического материала участников исследования, как здоровых добровольцев, так и пациентов с ОВИН, осуществлялось лично Костиновой Аристицей Михайловной. Автор провел статистический анализ полученных результатов с использованием современных методов статистической обработки данных.

Документация оформлена правильно, результаты исследований, приведенные в диссертации, по регистрационным документам полностью соответствуют объему выполненных исследований.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 13 работ, в том числе 4 оригинальных научных статьи в международных, индексируемых базах данных Scopus, Web of Science, PubMed, Chemical Abstracts Service (CAS), CrossRef, Embase; 1 обзорная статья в изданиях, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России; 6 иных публикаций по результатам исследования; 2 публикации в сборниках материалов зарубежных научных конференций. Зарегистрирована заявка о выдаче патента Российской Федерации на изобретение «Способ формирования поствакцинального иммунитета против вируса гриппа у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью» в Федеральной службе по интеллектуальной собственности.

Внедрение результатов в практику

Результаты исследования и разработанные схемы терапии внедрены в клиническую практику в отделениях ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Результаты исследования используются для обучения студентов, врачей аллергологов-иммунологов на курсах тематического усовершенствования и постдипломного образования. Материалы диссертации используются в цикле лекций кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации ИПО Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Структура и объем диссертации

Диссертация построена по традиционному принципу в монографическом стиле, изложена на 159 страницах печатного текста и состоит из введения, глав, посвященных обзору литературы, материалам и методам, результатам исследования, а также из обсуждения, выводов и списка использованной

литературы. Работа содержит 15 таблиц и 38 рисунков. Библиографический указатель включает 148 источников, из них 16 отечественных и 132 зарубежных.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы

Работа выполнена на базе ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России (директор член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Хаитов М. Р.) в отделении иммунопатологии (заведующая отделением доктор медицинских наук, профессор Латышева Т. В.) в период с 2018 по 2021 год.

В исследовании из регистра Института иммунологии были проанализированы 297 амбулаторных карт взрослых пациентов с ПИД из всех регионов России и отобраны 203 пациента с диагнозом ОВИН, который был установлен в соответствии с критериями European Society on Immunodeficiency Disorders (ESID) [Markus и др., 2019]. В связи с коморбидностью больных и в соответствии со строгими критериями включения в исследование провести иммунизацию оказалось возможным только 15 пациентам с ОВИН. В сезон гриппа 2018-2019 в исследовании приняли участие 6 пациентов с диагнозом ОВИН, которым однократно вводилась 1 доза 0,5 мл четырехвалентной субъединичной адьювантной вакцины против вируса гриппа «Гриппол Квадривалент» (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия). Ровно через год 5 из 6 испытуемых были повторно вакцинированы трехвалентной субъединичной адьювантной вакциной против вируса гриппа «Гриппол Плюс» (ООО «НПО Петровакс Фарм», Россия) из семейства вакцин Гриппол. Средний возраст пациентов с ОВИН составил $36,6 \pm 2,03$ лет.

В сезон гриппа 2019-2020 после получения информированного согласия были иммунизированы еще 9 пациентов с ОВИН одновременно двумя дозами трехвалентной субъединичной адьювантной вакцины против вируса гриппа «Гриппол Плюс».

В качестве группы контроля с целью определения рабочих концентраций для иммунологических показателей выступали здоровые добровольцы, которые были

вакцинированы по аналогичным схемам, что и пациенты с ОВИН. 32 здоровых добровольца в возрасте от 19 до 48 лет ($32,56 \pm 1,67$ лет) в сезон 2018-2019 были также вакцинированы одной дозой четырехвалентной адьювантной вакцины, 10 из которых были повторно вакцинированы через 1 год (в сезон 2019-2020) трехвалентной адьювантной вакциной против гриппа «Гриппол Плюс».

Критерии включения:

- Подтвержденный диагноз ОВИН в соответствии с диагностическими критериями, установленными Европейским обществом по иммунодефицитным заболеваниям и Американской академией по Аллергии, Астме и Иммунологии для диагностики и лечения ПИД.
- Исключены причины вторичной гипогаммаглобулинемии.
- Проведение заместительной иммунотерапии препаратами ВВИГ не позднее, чем за 28 дней до вакцинации и не ранее, чем через 21 день после нее, то есть перерыв между двумя последующими введениями иммуноглобулинов не менее 7 недель.
- Отсутствие симптомов гриппа и гриппоподобных заболеваний в течение последних шести месяцев.
- Отсутствие симптомов острой инфекции на момент вакцинации.
- Отсутствие приема на момент исследования и за 3 месяца до его начала глюкокортикостероидных препаратов или иной иммуносупрессивной терапии.
- Отсутствие симптомов энтеропатии с потерей белка, а также подозрения на онкологическое или лимфопролиферативное заболевание у пациентов с ОВИН на момент исследования.
- Отсутствие специфических противовирусных антител в защитных титрах ($> 1 : 40$) в довакцинальных образцах крови.
- Наличие в анамнезе аллергии на куриный белок или какой-либо компонент исследуемой вакцины.
- Исключены лица с когнитивными и поведенческими нарушениями, психическими расстройствами или злоупотребляющие алкоголем, что могло помешать участию в исследовании.

- Проведение вакцинации против любых иных инфекций в течение 1,5-2 месяцев до включения в исследование.
- Добровольное подписание информированного согласия на участие в исследовании.

Исследование одобрено этическим комитетом ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России. Все пациенты подписали информированное согласие на участие.

Добровольцев наблюдали в течение 30-45 минут после каждой иммунизации для мониторинга немедленных побочных реакций. Участникам были предоставлены дневники наблюдений, а также постоянно поддерживалась связь путем ежедневного телефонного опроса с регистрацией частоты развития местных и системных реакций в течение 14 дней после вакцинации.

Лабораторная часть исследования осуществлялась в лаборатории механизмов регуляции иммунитета ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова» в Москве. Забор образцов крови для анализа показателей иммунного ответа проводился в трех временных точках: непосредственно в день вакцинации до иммунизации, через 7 дней и через 24 ± 3 дня после нее.

Иммунологическая эффективность вакцинации против гриппа оценивалась по следующим критериям: уровень сероконверсии, серопротекции с оценкой поствакцинальных уровней серопротекции и сероконверсии отдельно для серопозитивных и серонегативных участников на исходном уровне и после введения четырехвалентной полимер-субъединичной (адьювантной) вакцины против гриппа и фактор сероконверсии в соответствии с критериями Руководства по клинической оценке вакцин от 26 апреля 2018 года Комитета по лекарственным препаратам (Committee on Human Medicinal Products – CHMP) для взрослых пациентов.

Также в указанные временные точки проводилось изучение основных субпопуляций лимфоцитов и содержания TLR3, TLR7, TLR8, TLR9 экспрессирующих гранулоцитов, лимфоцитов и моноцитов периферической крови

у пациентов с ОВИН под воздействием вакцин против гриппа *in vitro* методом проточной цитометрии с применением мАТ.

Проверка нормальности распределения признаков проводилась критерием Шапиро-Уилкса (Shapiro-Wilk normality test). В результате были выявлены значительные отклонения распределения признаков от нормального. Описательная статистика уровня АТ представлена средним геометрическим титром и его 95 % доверительным интервалом (GMT, 95%CI). Также было рассчитано геометрическое среднее кратное увеличение по сравнению с исходным уровнем (фактор сероконверсии) и его 95 % доверительный интервал (GMR, 95%CI). Для показателей клеточного звена формирования поствакцинального иммунитета (абсолютного и относительного количественного клеток) приведены медианы, интерквартильный размах и 95 % доверительный интервал для медианы. Дельта изменений процентного и абсолютного числа клеток рассчитывалась как разница между значениями после и до вакцинации, описательная статистика представлена медианой и её 95 % доверительным интервалом.

Анализ динамики признаков и сравнение между группами исследования проводился с помощью построения робастной линейной модель смешанных эффектов (RLMEM). Статистическая значимость коэффициентов модели была определена с использованием аппроксимации степеней свободы Саттертуэйта. Апостериорные сравнения (между группами в контрольных точках и между контрольными точками для каждой группы) проводились с помощью построения соответствующих контрастов на основе рассчитанной модели с помощью пакета *emmeans*. Построение модели проводилось на преобразованных исходных данных. Для уровня АТ применялась логарифмическая трансформация. Для показателей клеточного звена формирования поствакцинального иммунитета применялось арксинусное преобразование (для процентного содержания клеток) и логарифмическая трансформация (для абсолютного числа клеток). При сравнении формирования поствакцинального иммунитета после вакцинации одной и двумя дозами в качестве фиксированных факторов были определены время после введения вакцинного препарата (3-4недели) и одна или две дозы вакцины,

отдельные пациенты были заданы как случайные факторы. При анализе содержания активационных маркёров (после вакцинации одной и двумя дозами) учитывалась дополнительная временная точка – 1 неделя после вакцинации. При сравнении формирования поствакцинального иммунитета после первичной и после повторной вакцинации одной дозой препарата в качестве фиксированных факторов были определены время после введения вакцинного препарата (через 24 ± 3 дня) и этап вакцинации (первичная/повторная), отдельные пациенты (учитывался связанный характер выборок как во времени, так и этапами вакцинации) были заданы как случайные факторы.

Сравнение фактора сероконверсии и дельты изменений числа клеток между группами исследования проводилось с помощью критерия Манна-Уитни в случае несвязанных выборок (одна и две дозы вакцины) и с помощью парного критерия Вилкоксона в случае связанных выборок (первичная и повторная вакцинация одной дозой).

Для качественных признаков находили абсолютные и относительные (в %) частоты, для относительных показателей рассчитывался 95 % доверительный интервал, рассчитанный по методу Вилсона. Сравнения двух групп по качественным номинальным показателям проводили в ходе анализа таблиц сопряжённости точным критерием Фишера. Для связанных выборок (до – после вакцинации) применялся точный тест Мак-Немара. В случае более 2-х измерений применялся омнибусный тест Q Кохонена, с последующим проведением апостериорных сравнений точным тестом Мак-Немара. Для обобщения (по всем рассматриваемым штаммам) отношения шанса двукратного прироста АТ после вакцинации по одной схеме относительно другой схемы рассчитывалось отношение шансов Мантеля-Хенселя и применялся критерий Кохрана-Мантеля-Хенселя, гомогенность отношения шансов проверялось критерием Берслоу-Доу.

Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$, незначимыми – при $p \geq 0,10$, в промежуточных случаях ($0,05 < p < 0,1$) обсуждали тенденции к различиям. Расчёты и графические построения производились с использованием

программы GraphPad Prism (v.9.3.0 лицензия GPS-1963924) и статистической среды R (v.3.6, лицензия GNU GPL2).

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования по наблюдению за течением поствакцинального периода у пациентов с ОВИН (15 пациентов), вакцинированных против гриппа с использованием трех- или четырехвалентных вакцин, как при первичной, так и при повторной (через 1 год) вакцинации, одной или двумя одновременно дозами, лишь у 6 % (1 пациент) местные реакции в виде умеренной гиперемии (диаметром до 50 мм) и локального отека появились через 2 часа после инъекции и сохранялись в течение трех суток после вакцинации. Только одна (6 %) системная реакция (озноб) была зарегистрирована в день вакцинации без последующего повышения температуры и регрессировала через 12 часов. Следует отметить, что, несмотря на длительный период без проведения базисной терапии ВВИГ в течение 7 недель в связи с проведением вакцинации, ни одному из больных ОВИН не потребовалось его срочное введение до окончания вышеуказанного срока ввиду отсутствия обострения сопутствующей хронической патологии или присоединения ОРИ.

Важно отметить, 2 пациента (22 %) из 9 участников с ОВИН, вакцинированных одновременно двумя дозами вакцины, и одна пациентка (16 %) из 6 больных, вакцинированных одной дозой препарата, отметили в течение 1-2 месяцев после иммунизации значительное улучшение состояния, а также то, что при контакте с членами семей, проживавшими с ними на одной территории и заболевшими лабораторно подтвержденным вирусом гриппа, не отметили у себя симптомов заболевания.

Анализ динамики уровня серопротекции ко всем штаммам оставался без изменений на протяжении всего периода исследования.

По фактору сероконверсии между первичной и повторной вакцинацией не было выявлено статистически значимых различий ни для одного из рассматриваемых штаммов.

Отдельно рассмотрен такой показатель, как доля случаев с 2-кратным и более приростом АТ (рисунок 1). По каждому отдельному штамму статистически значимых различий выявлено не было, но связанный характер выборок и гомогенность отношения шансов прироста АТ по исследуемым штаммам ($p = 0,17$, проверялась критерием Берслоу-Доу) позволяет применить критерий Кохрана-Мантеля-Хенселя, который показал, что обобщённый по всем рассматриваемым штаммам шанс 2-кратного прироста АТ в результате повторной вакцинации одной дозой в 6,7 [1,4; 34,5] раз выше (отношение шансов Мантеля-Хенселя), чем при первичной вакцинации одной дозой ($p = 0,02$).

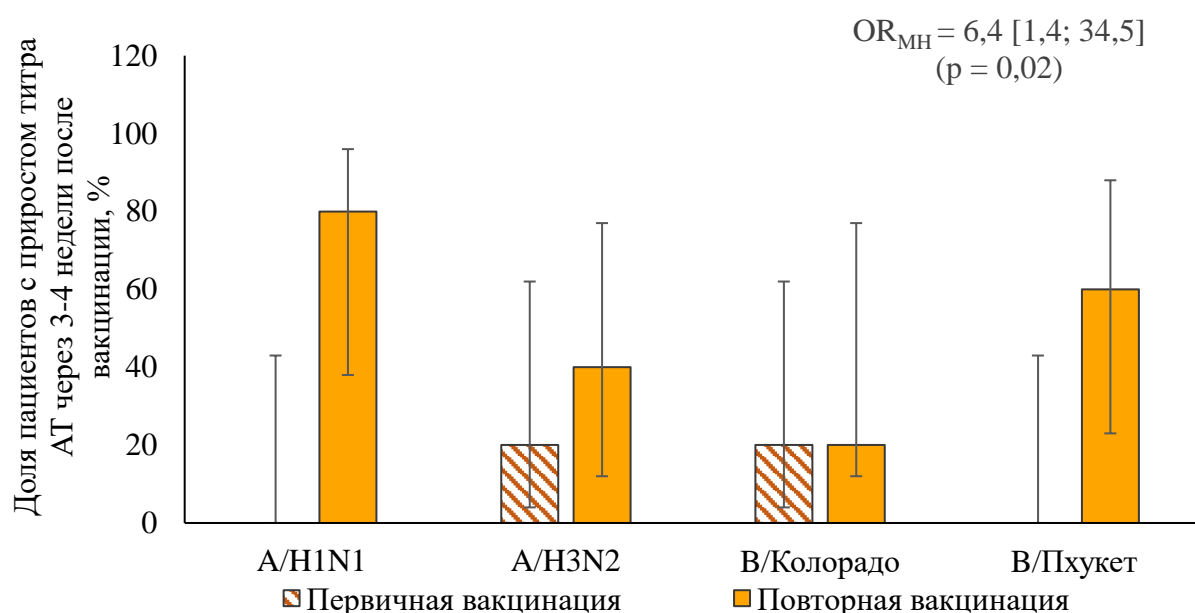


Рисунок 1 – Доля пациентов с 2-кратным и более приростом титра АТ через 24 ± 3 дня после вакцинации в зависимости от этапа, приведены процентные показатели и 95 % доверительный интервал (применялся критерий Кохрана-Мантеля-Хенселя с обобщением отношения шансов по штаммам)

Если рассматривать все штаммы в совокупности, можно утверждать, что в группе пациентов, вакцинированных одной дозой, случаи прироста титра АТ у отдельных пациентов являются единичными, в то время как в группе пациентов, вакцинированных двумя дозами, доля таких пациентов значительно выше (рисунок 2). По каждому отдельному штамму статистически значимых различий выявлено не было, но связанный характер выборок (каждый из трех штаммов рассматривался на одном и том же пациенте) и гомогенность отношения шансов прироста АТ по

исследуемым штаммам ($p = 0,62$, проверялась критерием Берслоу-Доу) позволяет применить более мощный критерий (критерий Кохрана-Мантеля-Хенселя), который показал, что шанс прироста АТ в результате вакцинации двумя дозами в 9,3 [1,6; 51,4] раза выше (отношение шансов Мантеля-Хенселя), чем при вакцинации одной дозой ($p = 0,02$) независимо от штамма.

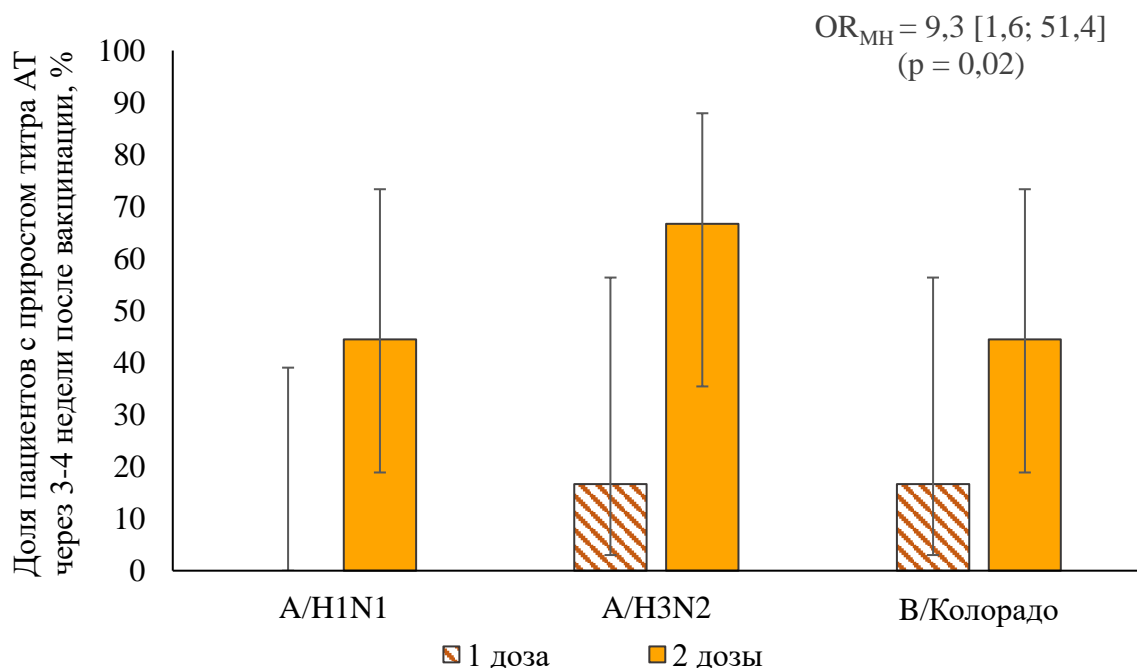


Рисунок 2 – Доля пациентов с 2-кратным и более приростом титра АТ через 24 ± 3 дня после вакцинации ко всем трем штаммам в зависимости от схемы вакцинации (приведены процентные показатели и 95 % доверительный интервал)

Анализ интенсивности изменений в зависимости от этапа не выявил статистически значимых различий изменения содержания субпопуляций лимфоцитов в зависимости от того, первично проводилась вакцинация или повторно, одной или двумя дозами. Однако через год после первичной вакцинации, перед ревакцинацией, отмечалось статистически значимое снижение показателя абсолютного числа лейкоцитов относительно исходного уровня, до 4603 (4155-6341) клеток/ μL ($p = 0,01$), которое после проведения ревакцинации по-

прежнему оставалось ниже исходного уровня – 4905 (4062-5874) клеток/ μ L ($p = 0,05$).

Что касается эндосомных толл-подобных рецепторов, то в исследовании были получены данные по активации TLR3, экспрессируемых на гранулоцитах и лимфоцитах при повторном введении одной дозы адъювантной вакцины против гриппа через год и на моноцитах при введении двух доз одновременно, и, наоборот, отсутствие активации TLR3 при первичном введении одной дозы. Если при первичной вакцинации одной дозой отмечалось снижение большинства показателей (доли гранулоцитов, экспрессирующих TLR3, TLR9 и доли моноцитов, экспрессирующих TLR3, TLR8, TLR9), то при вакцинации двумя дозами, наоборот, наблюдался прирост части показателей (доли лимфоцитов, экспрессирующих TLR9, и доли моноцитов, экспрессирующих TLR3, TLR9), кроме доли моноцитов, экспрессирующих TLR8, которая снизилась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ежегодная вакцинация против гриппа с использованием адъювантной вакцины у пациентов с ОВИН способствует не только синтезу специфических IgG, но и временной неспецифической профилактике респираторных инфекций. Одновременное введение двух доз вакцин также способствует достоверному нарастанию уровня поствакцинальных антител по сравнению с одной дозой, но экспрессия TLR3 отмечается только на моноцитах, и, вероятно, защитный эффект от других респираторных инфекций, кроме вируса гриппа, может оказаться менее выраженным. В проведенном исследовании также обнаружена значительная экспрессия TLR9 после повторной вакцинации через год и при одновременном введении двух доз адъювантных вакцин против гриппа и сопоставима с достоверным нарастанием уровней антител ко всем штаммам вируса гриппа, что не было отмечено при однократной вакцинации больных ОВИН одной дозой.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН) безопасно применение полимер-субъединичных (адьювантных) вакцин против гриппа.

2. Иммуногенность адьювантной вакцины против гриппа по объединенному по всем штаммам шансу 2-кратного и более прироста АТ при ежегодном ее введении у пациентов с ОВИН в 6,7 раза выше по сравнению с эпизодической иммунизацией и в 9,3 раза выше при одномоментном введении двух доз по сравнению с вакцинацией одной дозой.

3. У пациентов с ОВИН под воздействием адьювантных субъединичных вакцин против гриппа не происходит значимого изменения субпопуляционной структуры лимфоцитов (CD45+CD3+, CD45+CD3-CD19+, CD45+CD3+CD4+, CD45+CD3+CD8+, CD45+CD3+CD16,56+).

4. Экспрессия Толл-подобных рецепторов (TLR) у пациентов с ОВИН отмечена как при повторном (ежегодном) введении вакцины против гриппа и в большинстве случаев сопровождается увеличением доли гранулоцитов (TLR3 и TLR9), лимфоцитов (TLR3 и TLR8) и моноцитов (TLR3 и TLR9), так и при проведенной впервые одномоментной вакцинации двумя дозами и сопровождается повышением доли гранулоцитов, лимфоцитов, экспрессирующих TLR9, а на моноцитах – TLR3 и TLR9.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Доказана целесообразность изменения существующей схемы вакцинации пациентов с ОВИН против гриппа: более высокая иммуногенность отмечается после введения одномоментно двух доз полимер-субъединичной (адьювантной) вакцины. Научно обоснована эффективность повторной вакцинации через один год одной дозой того же вакцинного препарата.

Полученные данные могут послужить основой для формирования рекомендаций по вакцинации пациентов с ОВИН против гриппа.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Костинова, А. М.** Характеристика пациентов с первичными иммунодефицитными состояниями в Российской Федерации: от рождения до старости / А. А. Мухина, Н. Б. Кузьменко, Ю. А. Родина, И. В. Кондратенко, А. А. Бологов, Т. В. Латышева, А. П. Продеус, А. Н. Пампура, Н. И. Ильина, Е. А. Латышева, Д. Н. Балашов, А. М. Костинова, О. Е. Пащенко, Н. В. Зиновьева, С. Б. Зимин, А. Л. Хорева и др. // **Педиатрия.** – 2019. – Т. 98. – № 3. – С. 24-31. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-24-31.

2. **Костинова, А. М.** Первичные иммунодефициты у взрослых – такое бывает? / Т. В. Латышева, Е. А. Латышева, А. М. Костинова // **Педиатрия.** – 2019. – Т. 98. – № 3. – С. 39-43. DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-3-39-43.

3. **Костинова, А. М.** Нужно ли вакцинировать против гриппа больных с иммунодефицитом? / Т. В. Латышева, Е. А. Латышева, Н. Х. Сетдикова, А. М. Костинова // **Терапия.** – 2020. – № 2. – С. 82-87. DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.2.82-87>.

4. **Костинова, А. М.** Эпидемиология первичных иммунодефицитов в Российской Федерации / А. А. Мухина, Н. Б. Кузьменко, Ю. А. Родина, А. Л. Хорева, А. А. Моисеева, О. А. Швец, И. В. Кондратенко, Т. В. Латышева, Е. А. Латышева, А. М. Костинова и др. // **Педиатрия им. Г. Н. Сперанского.** – 2020. – Т. 99. – № 2. – С. 16-32. DOI: 10.24110/0031-403X-2020-99-2-16-32.

5. **Kostinova, A. M.** Cytokine profile in human peripheral blood mononuclear leukocytes exposed to immunoadjuvant and adjuvant-free vaccines against influenza / M. P. Kostinov, N. K. Akhmatova, E. A. Khromova, A. M. Kostinova // **Front. Immunol.** – 2020. – Vol. 11. – Art. 1351. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01351. [Scopus, Web of Science, PubMed, Chemical Abstracts Service (CAS), CrossRef, Embase].

6. **Kostinova, A. M.** Assessment of immunogenicity of adjuvanted quadrivalent inactivated influenza vaccine in healthy people and patients with common variable immune deficiency / A. M. Kostinova, N. K. Akhmatova, E. A. Latysheva, Yu. A. Dagil, S. V. Klimova, A. E. Vlasenko, T. V. Latysheva, M. P. Kostinov // **Front. Immunol.** –

2020. – Vol. 11. – Art. 1876. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01876. [**Scopus, Web of Science, PubMed, Chemical Abstracts Service (CAS), CrossRef, Embase**].

7. **Kostinova, A. M.** Immunogenicity and Safety of the Quadrivalent Adjuvant Subunit Influenza Vaccine in Seropositive and Seronegative Healthy People and Patients with Common Variable Immunodeficiency / M. P. Kostinov, E. A. Latysheva, A. M. Kostinova, N. K. Akhmatova, T. V. Latysheva, A. E. Vlasenko, Y. A. Dagil, E. A. Khromova, V. B. Polichshuk // **Vaccines**. – 2020. – Vol. 8 (4). – № 640. DOI: 10.3390/vaccines8040640. [**Scopus, Web of Science, PubMed, PMC, Embase**].

8. **Костинова, А. М.** Иммуногенность квадριвалентной иммуноадьювантной вакцины против гриппа у здоровых лиц и больных с общей вариабельной иммунной недостаточностью // **Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии**. – 2020. – № 19 (4). – С. 95-110. [**Scopus**].

9. **Костинова, А. М.** Заместительная терапия препаратами иммуноглобулинов у пациентов с первичными иммунодефицитами в Российской Федерации / А. А. Мухина, И. Н. Абрамова, Н. Б. Кузьменко, Ю. А. Родина, Т. В. Латышева, Е. А. Латышева, А. М. Костинова, Н. И. Ильина, А. С. Катрышева, Е. В. Сударикова, С. Б. Зимин, А. А. Корсунский, Л. Ю. Барычева, Л. Т. Кубанова, Л. Р. Кальметьева, Д. Д. Пролыгина, Г. А. Давлетбаева, Л. Г. Шакирова, Е. М. Грачева, О. С. Селезнева, К. П. Кузьмичева, О. А. Рычкова, Е. В. Демихова, В. Г. Демихов, И. О. Фролова, Е. В. Тимофеева, С. Н. Дурягина, А. В. Горенькова, Е. В. Власова, О. М. Лаба, Н. В. Шахова, А. Ю. Кутлянцева, Г. А. Новичкова, А. Г. Румянцев, А. Ю. Щербина // **Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии**. – 2020. – № 19 (4). – С. 18-29. <https://doi.org/10.24287/1726-1708-2020-19-4suppl-18-29>. [**Scopus**].

10. Вакцинопрофилактика COVID-19 у пациентов с коморбидными заболеваниями : руководство для врачей / под ред. М. П. Костинова [М. П. Костинов, В. Б. Полищук, О. А. Свитич, А. А. Рыжов, А. М. Костинов, А. А. Тарасова, А. В. Жестков, А. Д. Протасов, Г. Л. Игнатьева, В. Н. Антонов, Е. В. Марокелова, С. В. Кныш, **А. М. Костинова**, Е. А. Латышева, Т. В. Латышева, И. Л. Соловьева, А. П. Черданцев, А. А. Фейзер, А. А. Визель, И. Ю. Визель,

Г. Г. Хармеева, З. А. Гончарова, А. А. Сависько, А. А. Ишмухаметов, Г. М. Игнатъев, Л. С. Намазова-Баранова, М. В. Федосеенко, И. А. Баранова, Н. О. Крюкова, И. И. Абабий, Т. А. Костинова, Е. Г. Симонова, М. Н. Локтионова, В. В. Зверев, А. А. Джумагазиев, О. В. Усаева, Е. Ю. Настаева, О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Н. П. Андреева, А. В. Горелов, Е. А. Табарин, Н. А. Карческая, С. Н. Михайлова] – Москва : Группа МДВ, 2022. – 176 с. ISBN 978-5-906748-09-6.

11. Приоритетная вакцинация респираторных инфекций в период пандемии SARS-CoV-2 и после ее завершения : пособие для врачей / под. ред. М. П. Костинова, А. Г. Чучалина [М. П. Костинов, А. Г. Чучалин, Л. С. Намазова-Баранова, Ю. В. Лобзин, Н. И. Брико, О. А. Свитич, Н. К. Ахматова, А. Д. Протасов, А. В. Жестков, Е. А. Хромова, Е. В. Маркелова, А. П. Черданцев, И. Л. Соловьева, А. А. Джумагазиев, А. А. Тарасова, А. М. Костинов, Н. П. Андреева, Ан. А. Сависько, Г. Г. Хармеева, В. Б. Полищук, А. А. Рыжов, **А. М. Костинова**, К. В. Машилов, А. Д. Шмитько, Т. Н. Елагина, Е. Г. Симонова, С. М. Харит, О. В. Усаева, Е. А. Вишнева, М. В. Федосеенко, Л. Р. Селимзянова, А. Ю. Ртищев] – М.: Группа МДВ, 2020. – 32 с. ISBN 978-5-906748-16-4.

12. **Kostinova, A.** Comparison of different immunization schemes immunogenicity with adjuvant influenza vaccines in patients with common variable immune deficiency / A. Kostinova, E. Latysheva, N. Akhmatova // Selected Abstracts from the 13th Annual Meeting of the Clinical Immunology Society: 2022 Annual Meeting: Immune Deficiency and Dysregulation North American Conference. – **Journal of Clinical Immunology**. – 2022. – 42 (Suppl 1). – S35. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01216-6>. [**Scopus, Web of Science, PubMed, Chemical Abstracts Service (CAS), CrossRef, Embase, Medline**].

13. **Kostinova, A.** Immunogenicity of influenza tetravalent inactivated subunit adjuvant vaccine in healthy and in patients with primary immune deficiency // MedEspera 2020: 8th International Medical Congress for Students and Young Doctors, 24-26 September 2020, Chisinau, Republic of Moldova. – Abstract Book / chairman of editorial board: Stanislav Groppa; organizing committee: Olga Clipii. – Chişinău : S. n., 2020 (F.E.-P. "Tipografia Centrală"). – p. 306. ISBN 978-9975-151-11-5.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

CHMP – Committee on Human Medicinal Products

GMR – среднее геометрическое титров антител

GMT – отношение средних геометрических титров антител

IgG – иммуноглобулин G

TLR – Толл-подобные рецепторы

АТ – антитела

ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины

мАТ – моноклональные антитела

ОВИН – общая переменная иммунная недостаточность

ПИД – первичный иммунодефицит