

УДК 616.24-002-06:616.921.5-082(07):616-036.22:612.017.11

<http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-75-82>

## ИММУННЫЙ ОТВЕТ НА ВАКЦИНАЦИЮ ПРОТИВ ГРИППА У БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

©<sup>1,2</sup>Р. Г. Яппаров, <sup>2</sup>Е. Ю. Карнаухова, <sup>2</sup>Т. В. Антонова, <sup>2,3</sup>Д. А. Лиознов

<sup>1</sup>Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Уфа, Россия

<sup>2</sup>Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup>Научно-исследовательский институт гриппа им. А. А. Смородинцева, Санкт-Петербург, Россия

**Цель:** охарактеризовать иммунный ответ на введение вакцины против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией с разной степенью иммуносупрессии. **Материалы и методы.** Привили против гриппа 171 ВИЧ-инфицированного взрослого пациента с разной глубиной иммунодефицита и 50 неинфицированных ВИЧ лиц контрольной группы. Однократно внутримышечно ввели одну дозу тривалентной полимер-субъединичной вакцины, содержащей адьювант. До вакцинации и через 21 и 180 дней после в крови определяли титр антител к антигенам вируса гриппа A/H1N1/Калифорния/, A/H3N2/Гонконг/, B/Брисбен/ в реакции торможения гемагглютинации. Средние геометрические титры антител сопоставили между группами больных ВИЧ-инфекцией с разной степенью иммуносупрессии и контрольной группой. **Результаты.** Коэффициент сероконверсии среди ВИЧ-инфицированных с разной глубиной иммунодефицита был ниже 2,0, а показатель сероконверсии ниже 8,0% ко всем антигенам вируса гриппа на 21-й и 180-й день после вакцинации. При этом у больных с количеством CD4+-лимфоцитов в крови менее 200 кл/мкл показатель сероконверсии был равен 0% в динамике наблюдения. Показатель серопротекции ко всем антигенам до вакцинации у ВИЧ-инфицированных пациентов с разной степенью иммуносупрессии был выше 90%. Закономерно в динамике наблюдения более чем у 95,0% привитых больных определили защитный уровень антител к антигену A/H1N1 и у 100,0% больных к антигену A/H3N2 и B, без снижения показателя к 180-му дню наблюдения. Привитые контрольной группы продемонстрировали достаточный уровень сероконверсии и серопротекции, соответствующий критериям иммуногенности по всем антигенам вируса гриппа. **Заключение:** однократная иммунизация вакциной против гриппа не вызывает достаточную степень серологического ответа у больных ВИЧ-инфекцией вне зависимости от выраженности иммунодефицита. В случае формирования серопротекция сохраняется до 180-го дня после вакцинации.

**Ключевые слова:** вакцинация, грипп, ВИЧ-инфекция, иммунологическая эффективность

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Яппаров Р.Г., Карнаухова Е.Ю., Антонова Т.В., Лиознов Д.А. Иммунный ответ на вакцинацию против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2020. Т.12, № 1. С. 75–82, DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-75-82>.

Контакт: Яппаров Рафаэль Галиевич, [rafdock@yandex.ru](mailto:rafdock@yandex.ru)

## IMMUNE RESPONSE TO INFLUENZA VACCINATION IN HIV PATIENTS

©<sup>1,2</sup>Р. Г. Яппаров, <sup>2</sup>Е. Ю. Карнаухова, <sup>2</sup>Т. В. Антонова, <sup>2,3</sup>Д. А. Лиознов

<sup>1</sup>Republican Center for Prevention and Control of AIDS and Infectious Diseases, Ufa, Russia

<sup>2</sup>Pavlov First State Medical University, St. Petersburg, Russia

<sup>3</sup>Smorodintsev Research Institute of Influenza, St. Petersburg, Russia

**The Aim:** to characterize the immune response to the influenza vaccine in patients with HIV infection with different degrees of immunosuppression. **Materials and methods.** 171 HIV-infected adult patients with the different degrees of immunodeficiency and 50 HIV-uninfected persons (control group) were vaccinated against influenza. A single dose of trivalent polymer-subunit vaccine containing adjuvant was administered intramuscularly. The blood titer of antibodies to influenza virus antigens A/H1N1/California/, A/H3N2/Hong Kong/, B/Brisbane/ in the hemagglutination inhibition reaction was determined before vaccination and 21 and 180 days after. The average geometric titers of antibodies were compared between groups of HIV-infected patients with the different degrees of immunosuppression and the control group. **Results.** The mean geometric antibody titers increase among HIV-infected with

different degrees of immunodeficiency was below 2,0 and the seroconversion rate was below 8,0% for all influenza virus antigens on 21 and 180 days after vaccination. At the same time, during follow-up period in patients with level less than 200 cells / $\mu$ l of CD4+lymphocytes in blood, the seroconversion index was equal to 0%. The rate of seroprotection to all antigens before vaccination in HIV-infected patients with the different degrees of immunosuppression was above 90%. Naturally, during follow-up period, more than 95,0% of vaccinated patients determined the protective level of antibodies to antigen A /H1N1 and 100,0% of patients to antigen A/H3N2 and B, without reducing this index to the day-180 of observation. Persons from control group showed a sufficient level of seroconversion and seroprotection, corresponding to the criteria of immunogenicity for all antigens of the influenza virus. *Conclusion:* a single immunization of influenza vaccine does not cause a sufficient degree of serological response in patients with HIV infection, regardless of the severity of immunodeficiency. Seroprotection in case of its developing persists up to 180 day after vaccination.

**Key words:** vaccination, influenza, HIV infection, immunological efficacy

**Conflict of interest:** the authors stated that there is no potential conflict of interest.

**For citation:** Yapparov R.G., Karnaughova E.Yu., Antonova T.V., Lioznov D.A. Immune response to influenza vaccination in HIV patients // *HIV infection and immunosuppression*. 2020. Vol. 12, No. 1. P. 75–82. DOI: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2020-12-1-75-82>.

Contact: *Yapparov Rafael Galievich, rafsdok@yandex.ru*

**Введение.** Грипп является одной из значимых медицинских и социальных проблем человечества, обусловливая эпидемический и вероятный пандемический размах заболеваемости и закономерные экономические потери [1–3]. Современным и единственным способом профилактики гриппа признана вакцинация населения. Ежегодное сезонное введение вакцины против гриппа, прежде всего, показано лицам из групп риска развития тяжелых и осложненных форм заболевания. По рекомендации Всемирной организации здравоохранения в перечень включены люди определенного возраста, беременные, лица с соматической патологией и иммуносупрессией [4]. Больные ВИЧ-инфекцией подвержены большему риску тяжелого течения гриппа, особенно при отсутствии антиретровирусной терапии (АРТ) и/или наличии серьезных коморбидных состояний [5, 6].

Во многих странах мира на протяжении нескольких десятилетий разрабатывают и анализируют подходы к вакцинопрофилактике гриппа у ВИЧ-инфицированных лиц. Применяют различные типы вакцины (моно-, три-, квадривалентные; инактивированные, живые, рекомбинантные; низко- и высокодозные; с адьювантами и без них), способы введения (внутримышечный, инTRANАЗАЛЬНЫЙ, внутрикожный) и схемы иммунизации (однократно, с повторным введением). Для большинства стратегий показана высокая безопасность гриппозных вакцин у больных ВИЧ-инфекцией [7]. При этом их клиническая и иммунологическая эффективность варьирует в разных когортах пациентов, в связи с чем продолжается поиск оптимальных подходов [8].

В ряде стран мира разработаны национальные рекомендации по вакцинопрофилактике гриппа у больных ВИЧ-инфекцией [9–12]. В России в документах, регламентирующих вакцинацию против гриппа, нет указаний о порядке ее проведения ВИЧ-инфицированным пациентам [13, 14]. Существуют клинические рекомендации по иммунопрофилактике у детей, больных ВИЧ-инфекцией, куда включена вакцинация против гриппа [15]. Нормативные документы в отношении взрослых больных отсутствуют. Разработка таких рекомендаций требует определения стратегии и тактики вакцинации против гриппа ВИЧ-инфицированных пациентов и проведения соответствующих исследований.

**Цель исследования:** охарактеризовать иммунный ответ на введение вакцины против гриппа у больных ВИЧ-инфекцией с разной степенью иммуносупрессии.

**Материалы и методы исследования.** В ноябре 2016 г. в ГБУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» (Республика Башкортостан, г. Уфа) привили против гриппа 175 больных ВИЧ-инфекцией (основная группа) и 50 практически здоровых добровольцев (группа сравнения). В статистический анализ включили данные 171 ВИЧ-инфицированного пациента: 108 мужчин (63,2%) и 63 женщины (36,8%) в возрасте от 20 до 70 лет (медиана возраста — 36 [32,0; 39,0] лет), АРТ получали 122 человека (71,3%). По количеству CD4+-лимфоцитов в крови больных распределили в четыре подгруппы: более 500 кл/мкл — 67 человек (39,2%), 350–500 кл/мкл — 38 (22,2%), 200–350 кл/мкл — 45 (26,3%) и менее

200 кл/мкл — 21 пациент (12,3%). В группу сравнения включили 15 мужчин (30,0%) и 35 женщин (70,0%) в возрасте от 17 до 60 лет (медиана возраста — 41 [30,8; 52,0] год).

Гриппозную полимер-субъединичную вакцину, включающую адьювант азоксимера бромид, вводили однократно внутримышечно по одной дозе. Вакцина содержала антигены вирусов гриппа A/Калифорния/7/2009 (H1N1)pdm09, A/Гонконг/4801/2014 (H3N2), B/Брисбен/60/2008, рекомендованные для сезона 2016–2017 гг.

Титры антител к антигенам вируса гриппа A/H1N1/Калифорния/, A/H3N2/Гонконг/, B/Брисбен/ определяли в реакции торможения гемагглютинации (РТГА) по стандартной методике до вакцинации (0-й день), на 21-й и 180-й дни после введения вакцины [16]. Серологический ответ по результатам РТГА оценили в соответствии с критериями иммуногенности Комитета по патентованным лекарственным препаратам Европейского агентства по оценке лекарственных средств (CPMP EMEA) [17]. В группах привитых сравнили в динамике наблюдения коэффициент сероконверсии (кратность увеличения среднего геометрического титра антител после вакцинации в отношении к исходному), показатель сероконверсии (доля лиц, у которых определили, как минимум 4-кратное увеличение титра) и показатель серопroteкции (доля привитых, достигших титра не менее 1/40).

Для статистического анализа использовали программное обеспечение R (версия 3.4.2, 2017, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Результаты серологических исследований сопоставили между группами привитых исходно и в динамике наблюдения. Применили дисперсионный анализ с повторными измерениями на ранжированных данных, включив в модель факторы группы, дня и фактор взаимодействия группы и дня. Post hoc сравнения между группами для каждого дня провели с помощью теста Манна–Уитни с поправкой Бенджамина–Хочберга на множественность сравнений. Post hoc сравнения дней 21 и 180 с референтным днем 0 выполнили с помощью теста Уилкоксона с поправкой Бенджамина–Хочберга на множественность сравнений. Значимыми считали различия при  $p < 0,05$ . Доверительные интервалы (ДИ) для геометрического среднего рассчитали методом бутстрата (симуляция Монте-Карло) с 1000 повторений.

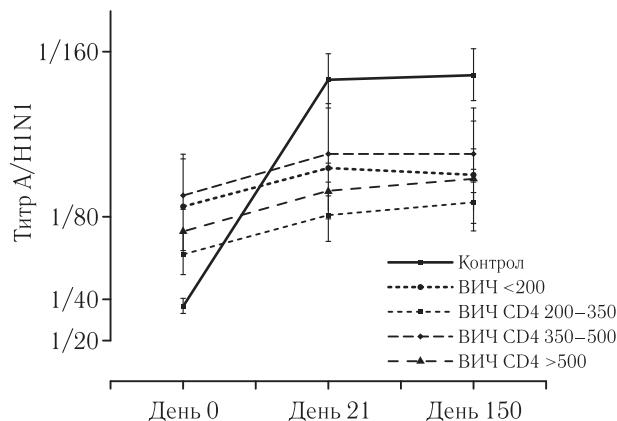
**Результаты и их обсуждение.** Большинство включенных в исследование лиц имели защитный

титр антител к антигенам вируса гриппа еще до вакцинации. Так, исходный титр антител 1/40 и выше к антигену A/H1N1 выявили у 159 ВИЧ-инфицированных пациентов (93,0%) и у 39 человек из контрольной группы (78%). При этом титр антител у четверти больных достигал высоких значений 1/160–1/320, а у здоровых лиц не превышал 1/80. Еще больше обследованных имели протективный уровень антител к антигенам A/H3N2 и B — 168 больных (98,2%) и 44 (88%) и 38 (76%) человек из контрольной группы соответственно. ВИЧ-инфицированные чаще имели более высокие титры, чем здоровые лица ( $p < 0,05$ ). Частота выявления и величины титров антител к трем антигенам вируса гриппа до вакцинации не различались у пациентов с различным числом CD4+-лимфоцитов в крови ( $p > 0,05$ ).

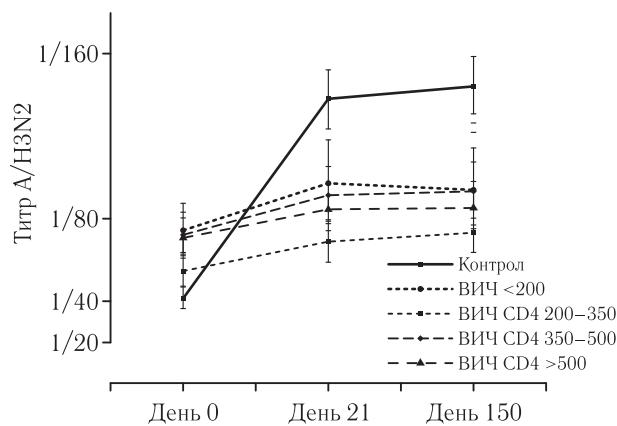
При обследовании через 21 день после вакцинации обнаружили защитные титры антител к антигену A/H1N1 у 164 ВИЧ-инфицированных (95,9%) и у 100,0% лиц контрольной группы. Величина титра у 45,0% больных и 80,0% здоровых привитых была выше 1/80. Однако у 7 пациентов (4,1%) титр остался ниже 1/40. Антитела к антигенам A/H3N2 и B через 3 недели после вакцинации у всех привитых достигли защитных титров 1/40 и более.

Еще большее число вакцинированных имели протективный уровень антител через 180 дней наблюдения. Так, титр 1/40 и выше к антигенам вируса гриппа A/H1N1 выявили у 167 больных ВИЧ-инфекцией (97,7%) и у 100% здоровых лиц. При этом у 4 больных (2,3%) защитные титры так и не сформировались. У всех привитых через 180 дней после вакцинации определили титры антител 1/40 и более к антигенам A/H3N2 и B. Здоровые лица чаще, чем больные, имели протективный уровень антител ко всем антигенам вирусов гриппа ( $p < 0,05$ ), а частота выявления высоких и низких титров в подгруппах ВИЧ-инфицированных не различалась ( $p > 0,05$ ) при обследовании на 21-й и 180-й дни после прививки (рис. 1–3).

У больных ВИЧ-инфекцией до вакцинации вне зависимости от уровня CD4+-лимфоцитов средние геометрические значения титров антител (СГТА) ко всем антигенам вируса гриппа были выше, чем в контрольной группе. Через три недели после прививки СГТА увеличились во всех группах наблюдения. Так, в подгруппах ВИЧ-инфицированных лиц рост показателя отмечен менее чем в два раза, а в группе контроля — более чем

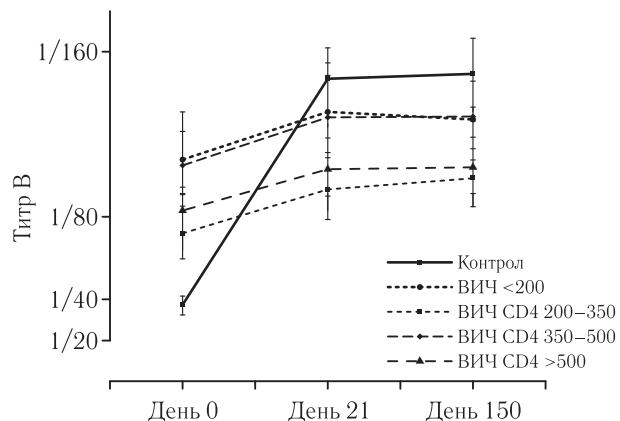


**Рис. 1.** Динамика титров антител к антигену вируса гриппа A/H1N1 (отрезками отмечены 95% доверительные интервалы)  
**Fig. 1.** The dynamics of the titers of antibodies to the antigen of influenza A / H1N1 virus (95% confidence intervals are indicated by segments)



**Рис. 2.** Динамика титров антител к антигену вируса гриппа A/H3N2 (отрезками отмечены 95% доверительные интервалы)  
**Fig. 2.** The dynamics of the titers of antibodies to the antigen of influenza A / H3N2 virus (95% confidence intervals are indicated by segments)

в 3 раза от исходного уровня. При этом СГТА ко всем антигенам на 21-й день после вакцинации



**Рис. 3.** Динамика титров антител к антигену вируса гриппа В (отрезками отмечены 95% доверительные интервалы)  
**Fig. 3.** The dynamics of titers of antibodies to influenza B virus antigen (95% CI marked by segments)

у здоровых привитых стал выше, чем у больных (табл. 1–3). В динамике наблюдения через пять месяцев после прививки показатели ко всем антигенам сохранились без существенных изменений в группах.

Анализ иммуногенности провели согласно критериям CPMP EMEA. Коэффициент сероконверсии, то есть кратность нарастания среднего геометрического титра антител после вакцинации в сравнении с исходным, у больных ВИЧ-инфекцией на 21-й день был менее 2,0 ко всем антигенам и не изменился существенно в динамике наблюдения. При этом в группе контроля коэффициент по трем антигенам через три недели достиг значения 3,3 и выше и сохранился до 180-го дня (табл. 4).

Доля лиц, у которых титр антител увеличился в 4 раза в сравнении с исходным, то есть показатель сероконверсии, среди ВИЧ-инфицированных на 21-й день после вакцинации не достигла 7% ни в одной подгруппе, ни к одному антигену. Также

**Средние геометрические значения титров антител к вирусу гриппа А/H1N1 в группах сравнения, СГТА (ДИ) (95% доверительный интервал)**

**Geometric mean titers of antibodies to the influenza A / H1N1 virus in comparison groups, GMTs (95% confidence interval)**

Группы наблюдения	Дни наблюдения			Парные сравнения в группах с днем 0
	0	21-й	180-й	
Контрольная (n=50)	37,3 (33,8–41,1)	147,2 (133,6–160,0)*	149,3 (137,4–162,2)*	* p<0,0001
ВИЧ+ CD4+ >500 (n=67)	74,4 (64,4–86,9)	93,4 (80,0–106,9)*	99,4 (86,9–113,7)*	* p<0,001
ВИЧ+ CD4+ 350–500 (n=38)	90,9 (74,4–109,1)	111,1 (90,9–133,3)*	111,1 (92,6–133,3)*	* p<0,01
ВИЧ+ CD4+ 200–350 (n=45)	62,5 (52,8–74,1)	81,2 (68,6–97,7)*	87,7 (74,1–103,9)*	* p<0,001
ВИЧ+ CD4+ <200 (n=21)	85,5 (63,5–111,3)	104,2 (80,0–135,7)*	100,8 (77,4–127,0)*	* p<0,05
Сравнения контроль vs ВИЧ+	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	

Таблица 1

Table 1

Таблица 2

**Средние геометрические значения титров антител к вирусу гриппа А/H3N2 в группах сравнения, СГТА (ДИ)  
(95% доверительный интервал)**

Table 2

**Geometric mean titers of antibodies to the influenza A / H3N2 virus in comparison groups, GMTs (CI)  
(95% confidence interval)**

Группы наблюдения	Дни наблюдения			Парные сравнения в группах с днем 0
	0	21-й	180-й	
Контроль (n=50)	45,9 (40,6–52,1)	153,5 (137,4–169,1)*	160,0 (145,2–176,3)*	* p<0,0001
ВИЧ+ CD4+ >500 (n=67)	79,2 (69,9–89,6)	94,4 (82,5–109,1)*	95,4 (83,4–109,1)*	* p<0,001
ВИЧ+ CD4+ 350–500 (n=38)	80,0 (69,1–92,6)	101,4 (86,1–117,3)*	103,3 (89,2–119,5)*	* p<0,01
ВИЧ+ CD4+ 200–350 (n=45)	60,6 (52,8–70,7)	76,4 (65,5–87,7)*	81,2 (70,7–93,3)*	* p<0,001
ВИЧ+ CD4+ <200 (n=21)	82,7 (67,8–97,5)	107,7 (88,3–131,3)*	104,2 (85,5–127,0)*	* p<0,05
Сравнения контроль vs ВИЧ+	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001	

больные не продемонстрировали существенного повышения показателя в динамике на 180-й день наблюдения. При этом у пациентов с количеством

всем антигенам уже через 3 нед после вакцинации и сохранилась без снижения в течение пяти месяцев наблюдения (табл. 5).

Таблица 3

**Средние геометрические значения титров антител к вирусу гриппа В в группах сравнения, СГТА (ДИ)  
(95% доверительный интервал)**

Table 3

**Geometric mean titers of antibodies to influenza B virus in comparison groups, GMTs (CI) (95% confidence interval)**

Группы наблюдения	Дни наблюдения			Парные сравнения в группах с днем 0
	0	21-й	180-й	
Контроль (n=50)	37,3 (32,9–41,7)	147,2 (131,8–162,2)*	149,3 (133,6–166,8)*	* p<0,0001
ВИЧ+CD4+ >500 (n=67)	83,4 (72,9–94,4)	103,6 (90,6–118,5)*	104,7 (91,5–118,6)*	* p<0,001
ВИЧ+ CD4+ 350–500 (n=38)	105,2 (90,9–121,7)	128,5 (111,1–148,7)*	128,5 (113,1–146,1)*	* p<0,01
ВИЧ+ CD4+ 200–350 (n=45)	71,8 (59,7–85,1)	93,3 (78,8–108,9)*	99,3 (85,1–114,0)*	* p<0,001
ВИЧ+ CD4+ <200 (n=21)	107,7 (91,3–131,3)	131,3 (111,3–154,8)*	127,0 (107,7–149,8)*	* p<0,05
Сравнения контроль vs ВИЧ+	p<0,0001	p<0,0001	p<0,001	

CD4+-лимфоцитов менее 200 кл/мкл показатель сероконверсии к трем антигенам составил 0% весь период наблюдения. Более чем у 65% привитых контрольной группы произошла сероконверсия ко

Как отмечалось выше, во всех группах привитых еще до вакцинации был выявлен высокий показатель серопroteкции ко всем антигенам. Так, доля лиц, имевших антитела в титре 1/40 и выше, среди

Таблица 4

**Динамика коэффициента сероконверсии у привитых против гриппа**

Table 4

**The dynamics of the coefficient of seroconversion in vaccinated against influenza**

Антиген	День	Группа контроля (n=50)	Группы больных ВИЧ-инфекцией			
			CD4+ >500 (n=67)	CD4+ 350–500 (n=38)	CD4+ 200–350 (n=45)	CD4+ <200 (n=21)
<b>Коэффициент сероконверсии (критерий CPMP EMEA — более 2,0–2,5)</b>						
A/H1N1	21	4,0	1,3	1,2	1,3	1,2
	180	4,0	1,3	1,2	1,4	1,2
A/H3N2	21	3,3	1,2	1,3	1,3	1,3
	180	3,5	1,2	1,3	1,3	1,3
B	21	3,9	1,2	1,2	1,3	1,2
	180	4,0	1,3	1,2	1,4	1,2

Таблица 5

## Динамика показателя сероконверсии у привитых против гриппа

Table 5

## The dynamics of the indicator of seroconversion in vaccinated against influenza

Антиген	День	Группа контроля (n=50), %	Группы больных ВИЧ-инфекцией			
			CD4+ >500 (n=67), %	CD4+ 350–500 (n=38), %	CD4+ 200–350 (n=45), %	CD4+ <200 (n=21), %
<b>Показатель сероконверсии (критерий СРМР ЕМЕА — более 30–40%)</b>						
A/H1N1	21	89,8	6,0	2,6	4,4	0,0
	180	89,8	7,5	2,6	4,4	0,0
A/H3N2	21	68,0	1,5	5,3	0,0	0,0
	180	70,0	3,0	5,3	0,0	0,0
B	21	86,0	4,5	2,6	2,2	0,0
	180	86,0	4,5	2,6	2,2	0,0

ВИЧ-инфицированных пациентов составила более 90%, а среди здоровых — более 75%. Через три недели после прививки показатель серопротекции ко всем антигенам в подгруппах больных превысил 95%, в контрольной группе достиг 100%. В динамике наблюдения снижения значений показателя не произошло ни в одной группе вакцинированных лиц (табл. 6).

очень высоким на протяжении периода наблюдения, в том числе у больных с выраженной иммuno-супрессией. Это безусловно связано с исходными значениями показателя, так как до вакцинации более 90% пациентов имели протективные титры антител к трем антигенам вируса гриппа. В отличие от привитых контрольной группы, в 100% сформировавших серопротекцию ко всем антигенам, среди

Таблица 6

## Динамика показателя серопротекции у привитых против гриппа

Table 6

## The dynamics of seroprotection in vaccinated against influenza

Антиген	День	Группа контроля (n=50), %	Группы больных ВИЧ-инфекцией			
			CD4+ >500 (n=67), %	CD4+ 350–500 (n=38), %	CD4+ 200–350 (n=45), %	CD4+ <200 (n=21), %
<b>Показатель серопротекции (критерий СРМР ЕМЕА — более 60–70%)</b>						
A/H1N1	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
A/H3N2	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
B	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

Таким образом, больные ВИЧ-инфекцией после вакцинации против гриппа демонстрируют невысокий коэффициент сероконверсии, причем вне зависимости от количества CD4+-лимфоцитов в крови одинаково недостаточный ко всем антигенам вакцины. При этом показатель сероконверсии оказывается крайне низким во всех подгруппах пациентов для всех антигенов, а у привитых с количеством CD4+-лимфоцитов менее 200 кл/мкл ни в одном случае титр антител не увеличился в 4 раза в сравнении с исходным. Тем не менее показатель серопротекции у ВИЧ-инфицированных лиц был

больных ВИЧ-инфекцией выработки защитных титров к антигену A/H1N1 не произошло у семи человек к 21-му дню и у четырех человек к 180-му дню после вакцинации. Однако отсутствие серопротекции в этих случаях не было связано с количеством CD4+-лимфоцитов в крови — такие больные оказались во всех подгруппах ВИЧ-инфицированных привитых. Это были пациенты обоего пола в возрасте 30–37 лет. У шести человек в период исследования выявляли средний и высокий уровень ВИЧ виреемии, у одной больной с количеством CD4+-лимфоцитов более 500 кл/мкл вирусная

нагрузка была подавлена. При этом выработки защитных титров антител к антигену A/H1N1 у этой пациентки до окончания периода наблюдения так и не произошло.

Публикации, посвященные анализу результатов вакцинации против гриппа больных ВИЧ-инфекцией, отражают различные позиции авторов в отношении предикторов иммунологической эффективности прививки. В одних исследованиях определяющим считают количество CD4+-лимфоцитов в крови, причем чем меньше клеток, тем хуже ответ на вакцинацию [18, 19]. В других исследованиях лучший ответ получали у больных с подавленной виремией, вне зависимости от показателей иммунограммы [20]. Соответственно есть

заключения, объединяющие оба постулата [21], а также альтернативные мнения об отсутствии связи этих показателей с серологическим ответом на вакцинацию [22]. Наши данные в целом подтверждают недостаточный поствакцинальный иммунный ответ у ВИЧ-инфицированных лиц вне зависимости от глубины иммуносупрессии.

**Заключение.** Однократной иммунизации инактивированными вакцинами против гриппа может быть недостаточно для формирования адекватного уровня сероконверсии у больных ВИЧ-инфекцией. В случаях достижения серопroteкции напряженность иммунитета сохраняется на протяжении пяти месяцев, что необходимо для защиты в период сезонных эпидемий гриппа.

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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 р. [Электронный ресурс]. [*O sostoyanii sanitarno-epidemiologicheskogo blagopoluchiya naseleniya v Rossiskoj Federacii v 2018 godu: Gosudarstvennyj doklad*. Moscow: Federal'naya sluzhba po nadzoru v sfere zashchity prav potrebitelj i blagopoluchiya cheloveka, 2019: 254 [Elektronnyj resurs] (In Russ.)]. Режим доступа: [https://rosпотребnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyj-doklad-o-sostoyanii-sanitarno\\_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf](https://rosпотребnadzor.ru/upload/iblock/798/gosudarstvennyj-doklad-o-sostoyanii-sanitarno_epidemiologicheskogo-blagopoluchiya-naseleniya-v-rossiyskoy-federatsii-v-2018-godu.pdf)
2. 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>
3. CDC. Disease Burden of Influenza (Electronic resource). URL: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html>
4. World Health Organization. Vaccine position papers (Electronic resource). 2019. URL: <http://www.who.int/immunization/documents/positionpapers/en/>
5. Sheth A.N., Althoff K.N., Brooks J.T. Influenza susceptibility, severity, and shedding in HIV-infected adults: a review of the literature // *Clin. Infect. Dis.* 2011. Vol. 52, No. 2. P. 219–227. DOI: 10.1093/cid/ciq110.
6. Abadom T.R., Smith A.D., Tempia S. et al. Risk factors associated with hospitalisation for influenza-associated severe acute respiratory illness in South Africa: A case-population study // *Vaccine*. 2016. Vol. 34, No. 46. P. 5649–5655. DOI: 10.1016/j.vaccine.2016.09.011.
7. Ceravolo A., Orsi A., Parodi V. et al. Influenza vaccination in HIV-positive subjects: latest evidence and future perspective // *J. Prev. Med. Hyg.* 2013. Vol. 54. P. 1–10.
8. Crum-Cianflone N.F., Sullivan E. Vaccinations for the HIV-Infected Adult: A Review of the Current Recommendations, Part I // *Infect. Dis. Ther.* 2017. Vol. 6, No. 3. P. 303–331. DOI: 10.1007/s40121-017-0166-x.
9. 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)
10. 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>.
11. Dlamini S.K., Madhi S.A., Muloiba R. et al. Guidelines for the vaccination of HIV-infected adolescents and adults in South Africa // *S. Afr. J. HIV Med.* 2018. Vol. 19, No. 1. P. a839. DOI: 10.4102/sajhivmed.v19i1.839.
12. CDC. People with HIV & Influenza (Flu) (Electronic resource). URL: <https://www.cdc.gov/flu/protect/hiv-flu.htm>
13. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям (с изменениями на 19 февраля 2019 года): Приказ Минздрава России от 21 марта 2014 г. № 125н. Приложение № 1. Национальный календарь профилактических прививок [Электронный ресурс]. [*Ob utverzhdenii nacional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam (s izmeneniyami na 19 fevralya 2019 goda)*: Prikaz Minzdrava Rossii ot 21 marta 2014 g. № 125n. Prilozhenie № 1. Nacional'nyj kalendar' profilakticheskikh privivok [Elektronnyj resurs] (In Russ.)]. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/499086215>.

14. 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. № 63) (Электронный ресурс). [SP 3.1.2.3117-13 Profilaktika grippa i drugih ostryh respiratornyh virusnyh infekcij (utv. postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF ot 18 noyabrya 2013 g. № 63) (Elektronnyj resurs) (In Russ.).]. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/499059989>.
15. 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. [Klinicheskie rekomendacii (protokol lecheniya) okazaniya medicinskoy pomoshchi detyam s klinicheskoy situatsiei: Vakcinoprofilaktika detej s VICH-infekciei (V-t23) (utverzhdeny 9 oktyabrya 2015 g.) (Elektronnyj resurs) / FGBU NIIDI FMBA Rossii i dr. Saint Petersburg, 2015. (In Russ.).]. Режим доступа: <http://niidi.ru/dotAsset/7c142c9c-4b64-444d-b1f4-af74af7386d8.pdf>.
16. 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>.
17. 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).
18. Yanagisawa N., Maeda K., Ajisawa A. et al. Reduced immune response to influenza A (H1N1) 2009 monovalent vaccine in HIV-infected Japanese subjects // Vaccine. 2011. Vol. 29, No. 34. P. 5694–5698. DOI: 10.1016/j.vaccine.2011.06.003.
19. Amoah S., Mishina M., Praphasiri P. et al. Standard-Dose Intradermal Influenza Vaccine Elicits Cellular Immune Responses Similar to Those of Intramuscular Vaccine in Men With and Those Without HIV Infection // J. Infect. Dis. 2019. Vol. 220, No. 5. P. 743–751. DOI: 10.1093/infdis/jiz205.
20. Leahy T.R., Goode M., Lynam P. et al. HIV virological suppression influences response to the AS03-adjuvanted monovalent pandemic influenza A H1N1 vaccine in HIV-infected children // Influenza Other Respir. Viruses. 2014. Vol. 8, No. 3. P. 360–366. DOI: 10.1111/irv.12243.
21. Kohler I., Kouyos R., Bianchi M. et al. The impact of vaccination on the breadth and magnitude of the antibody response to influenza A viruses in HIV-infected individuals // AIDS. 2015. Vol. 29, No. 14. P. 1803–1810. DOI: 10.1097/QAD.0000000000000772.
22. Jilich D., Havlíčková M., Veselý D. et al. Immunogenicity and safety of pandemic H1N1 2009 influenza vaccine for HIV-1 patients // Acta Virol. 2012. Vol. 56, No. 4. P. 349–351. DOI: 10.4149/av\_2012\_04\_349.

Поступила в редакцию / Received by the Editor: 18.11.2019 г.

#### Сведения об авторах:

**Яппаров Рафаэль Галиевич** — главный врач, врач-инфекционист государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями Республики Башкортостан»; 450000, г. Уфа, ул. Кустарная, д. 18; e-mail: rafdk@yandex.ru; **Карнаухова Елена Юрьевна** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Министерства здравоохранения; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: elena\_yk@list.ru; ORCID 0000-0002-8056-4812; SPIN-код: 9674–4972;

**Антонова Тамара Васильевна** — доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения; 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; e-mail: antonovatv28@yandex.ru; ORCID 0000-0003-3643-7354; SPIN-код: 6304–5190;

**Лиознов Дмитрий Анатольевич** — доктор медицинских наук, и. о. директора НИИ гриппа имени А. А. Смородинцева, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения; 197376, Санкт-Петербург, ул. проф. Попова, д. 15/17; e-mail: dlionov@yandex.ru; ORCID 0000-0003-3643-7354; SPIN-код: 3321–6532.