

© Р.Г. Яппаров, Д.А. Лioзнов, Е.Ю. Карнаухова, Т.Л. Галанкин, Т.В. Антонова, 2018

ОЦЕНКА ИММУНОГЕННОСТИ ПРОТИВОГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНЫ У СЕРОНЕГАТИВНЫХ К ГРИППУ БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Р.Г. ЯППАРОВ¹, Д.А. ЛИОЗНОВ^{2,3}, Е.Ю. КАРНАУХОВА³, Т.Л. ГАЛАНКИН³, Т.В. АНТОНОВА³¹ Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями, Республика Башкирия, г. Уфа² Научно-исследовательский институт гриппа Минздрава России, г. Санкт-Петербург³ Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. И.П. Павлова Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Цель исследования. Оценка иммунного ответа на стандартную схему сезонной вакцинации от гриппа больных ВИЧ-инфекцией, не имевших исходно специфических противогриппозных антител. Материал и методы. Определяли титр гемагглютинирующих антител к антигенам вируса гриппа А (H1N1), А (H3N2) и В в стандартной реакции торможения гемагглютинации до вакцинации (0 день), на 21 и 150 дни после вакцинации. Результаты. После однократной вакцинации коэффициент сероконверсии варьировал от 1,6 до 2,3, показатель сероконверсии составил от 0 до 25%; показатель серопротекции от 67% к антигену А (H1N1) до 100% к антигенам А (H3N2) и В. Титр антител, выработанный к 21 дню, сохранялся во всех случаях до 150 дня после вакцинации. Большинство привитых выработали минимальное протективное количество антител (1/40); при уровне CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл наблюдали четырехкратный и более рост титра в динамике. Заключение. Полученные данные подтверждают недостаточную эффективность стандартной однократной вакцинации больных ВИЧ-инфекцией. Однако бесспорной в настоящее время остается рекомендация о необходимости проведения вакцинопрофилактики гриппа при наличии ВИЧ-инфекции.

Ключевые слова: вакцинопрофилактика, грипп, ВИЧ-инфекция, иммуногенность.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Для цитирования: Яппаров Р.Г., Лioзнов Д.А., Карнаухова Е.Ю., Галанкин Т.Л., Антонова Т.В. Оценка иммуногенности противогриппозной вакцины у серонегативных к гриппу больных ВИЧ-инфекцией. Терапия. 2018;2(20):xx-xx

INDICATORS OF IMMUNOGENICITY OF INFLUENZA VACCINE IN HIV-INFECTED PATIENTS SERONEGATIVE TO INFLUENZA VIRUS

R.G. YAPPAROV¹, D.A. LIOZNOV^{2,3}, E.YU. KARNAUKHOVA³, T.L. GALANKIN³, T.V. ANTONOVA³¹ Republican center for prevention and control of AIDS and infectious diseases, Bashkiria, Ufa, Russia² Research Institute of Influenza, Saint Petersburg, Russia³ Pavlov First State Medical University, Saint Petersburg, Russia

The immune response to standard scheme of seasonal vaccination against influenza was evaluated in HIV-infected patients without specific antibodies to influenza virus before vaccination. Titers of hemagglutinating antibodies to antigens of influenza virus A (H1N1), A (H3N2) and B were detected in standard agglutination inhibition test: before vaccination (day 0) and after it (on 21th and 150th days). Coefficient of seroconversion varied from 1.6 to 2.3, seroconversion rate varied from 0 to 25%; seroprotection rate — from 67% to A (H1N1) to 100% to A (H3N2) and B. Titer of antibodies detected on day 21 retained in all cases up to day 150 after vaccination. The minimal protective level of antibodies (1/40) was detected in the majority of vaccinated persons, including the at least fourfold increase of it in patients with CD4-cells level more than 350/μl.

Key words: vaccination, influenza, HIV-infection, immunogenicity.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

For citation: Yapparov R.G., Lioznov D.A., Karnaukhova E.Yu., Galankin T.L., Antonova T.V. Indicators of immunogenicity of influenza vaccine in HIV-infected patients seronegative to influenza virus. Therapy. 2018;2(20): xx-xx

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что грипп, являясь наиболее серьезным заболеванием среди ОРВИ, вызывает значительные негативные последствия у людей из так называемых групп риска [1]. Ежегодная сезонная вакцинация является эффективным способом профилактики гриппозной инфекции. Обязательной вакцинации по рекомендациям ВОЗ подлежат в том числе и лица с иммунодефицитными состояниями [2]. Одной из групп риска развития тяжелых и осложненных форм гриппа и летальных исходов являются ВИЧ-инфицированные лица [3].

В литературе широко освещены исследования по вакцинопрофилактике гриппа у ВИЧ-инфицированных. В целом доказана высокая клиническая безопасность и переносимость гриппозных вакцин, не отличающаяся от таковой у здоровых лиц [4]. Оценка вирусологической безопасности показала возможное, но редкое и транзитное повышение вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови в поствакцинальный период, не сопровождающееся снижением количества CD4-лимфоцитов и клиническими эффектами в течение ВИЧ-инфекции [5]. При этом однозначная оценка эффективности вакцинопрофилактики гриппа у больных ВИЧ-инфекцией затруднительна. Так, в исследованиях разных лет клинический профилактический эффект вакцинации составлял от 30 до 85%. Большинство исследователей отмечают недостаточную иммунологическую эффективность однократной вакцинации: защитные титры антител ВИЧ-инфицированные больные вырабатывают хуже, и титр их снижается быстрее, чем у здоровых лиц. При наличии единодушных международных рекомендаций в пользу необходимости вакцинации ВИЧ-инфицированных пациентов против гриппа тем не менее до настоящего времени не существует однозначного мнения касательно схемы и выбора вакцины. В частности, Австралийским национальным руководством по иммунизации рекомендована двукратная иммунизация ВИЧ-инфицированных против гриппа независимо от возраста [6]. Таким образом, поиск оптимальных средств, схем и сроков вакцинопрофилактики гриппа, позволяющих повысить иммуногенность у больных ВИЧ-инфекцией, определяет вектор исследований в этой области [7, 8].

Ряд национальных и международных ассоциаций по изучению ВИЧ-инфекции сформулировали для своих стран рекомендации по вакцинации ВИЧ-инфицированных от гриппа. Их общий принцип: необходима ежегодная вакцинация инактивированной трех- или четырехвалентной вакциной [9].

В России Национальный календарь профилактических прививок рекомендует вакцинацию детей с 6 мес, подростков и беременных, при этом отсутствуют нормативные документы по вакцинации от гриппа взрослых, больных ВИЧ-инфекцией. Разработка национальных рекомендаций необхо-

дима для клинической практики. Первым шагом для этого является исследование безопасности и эффективности вакцинопрофилактики гриппа у взрослых, больных ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования: оценить иммуногенность вакцины против гриппа у ВИЧ-инфицированных взрослых, исходно серонегативных к вирусам гриппа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (Республика Башкирия, г. Уфа) в ноябре 2016 г. провели вакцинацию от гриппа 225 человек. Основную группу составили 175 больных ВИЧ-инфекцией в возрасте от 20 до 70 лет (средний возраст 38 лет) со стадией ВИЧ-инфекции III–IVБ, из них 124 человека получали антиретровирусную терапию (АРВТ). В группу сравнения включили 50 практически здоровых добровольцев в возрасте от 17 до 60 лет (средний возраст 41 год).

С целью вакцинопрофилактики применяли гриппозную тривалентную инактивированную субъединичную вакцину для внутримышечного и подкожного введения. В ее состав входят антигены (гемагглютинин и нейраминидаза), выделенные из очищенных вирусов гриппа типа А и В, выращенных на куриных эмбрионах, и иммуноадьювант без консервантов. Вакцину вводили однократно, одну дозу внутримышечно.

Всем привитым проводили серологические исследования для оценки напряженности иммунного ответа к вирусам гриппа. Применяли стандартную методику определения титров антител в реакции торможения геагглютинации (РТГА) в соответствии с описанием МУ 3.3.21758–03 [9]. Титры антител определяли до вакцинации (0 день), на 21 и 150 дни после вакцинации. Результаты РТГА оценивали согласно критериям иммуногенности Комитета по патентованным лекарственным препаратам (СРМР ЕМЕА; табл. 1) [11].

Таблица 1. Критерии иммуногенности гриппозных вакцин (СРМР ЕМЕА) у здоровых добровольцев*

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

*Для каждого штамма вакцина должна соответствовать хотя бы одному из перечисленных требований.

Согласно цели исследования определили группу привитых, исходно серонегативных к вирусам гриппа (титр антител до введения вакцины (0 день) $<1/40$), и провели анализ иммуногенности в этой группе вакцинированных.

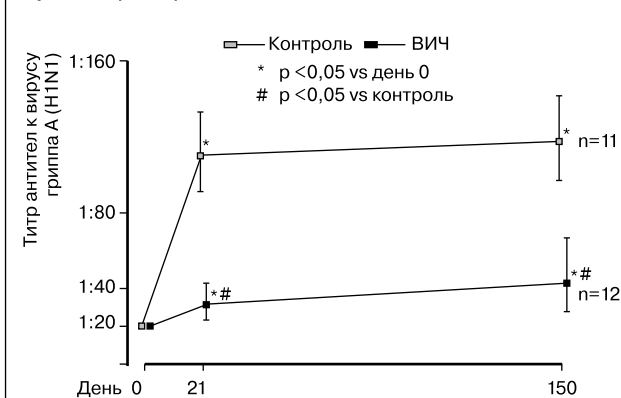
Протокол исследования и информированное согласие для участников были одобрены Локальным этическим комитетом Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями (г. Уфа).

Статистический анализ выполнен в программном обеспечении R (версия 3.4.2, 2017, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). При сравнении титров (дни 0, 21, 150) в основной и контрольной группах в качестве общего теста использовали 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 выполняли с помощью теста Манна–Уитни с поправкой Бенджамини–Хочберга на множественность сравнений. Post hoc сравнения дней 21 и 150 с референтным днем 0 выполняли с помощью теста Уилкоксона с поправкой Бенджамини–Хочберга на множественность сравнений. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Доверительные интервалы для геометрического среднего рассчитывали методом бутстрапа (симуляция Монте-Карло) с 1000 повторений.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Серонегативными к вирусу гриппа А (H1N1) до вакцинации оказались 12 больных ВИЧ-инфекцией (7%) и 11 человек из контрольной группы (22%), из них также не показали защитного уровня антител к вирусам гриппа А (H3N2) и В (Brisbane) 3 и 5 пациентов из основной группы и 6 и 10 здоровых соответственно. В контрольной группе еще 2 человека исходно не имели серопротекции к вирусу гриппа В (Brisbane).

Рис. 1. Динамика титров антител к антигену вируса гриппа А (H1N1)



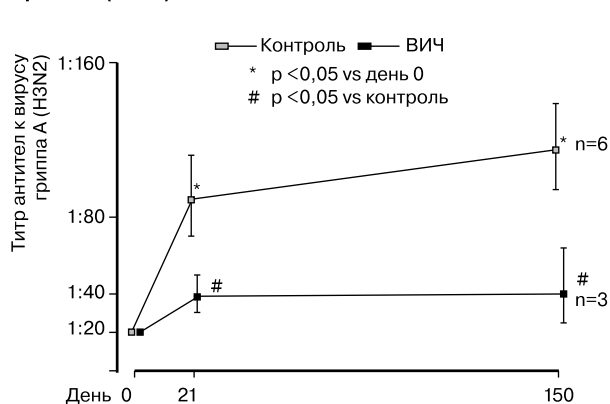
Примечание: Вертикальными отрезками отмечены доверительные 95% интервалы.

Среди ВИЧ-инфицированных было 8 мужчин и 4 женщины в возрасте от 28 до 66 лет (средний возраст $38,5 \pm 10,0$ лет). У восьмерых была III стадия ВИЧ-инфекции, у трех – IVа и у одного пациента – стадия IVб. Уровень CD4-лимфоцитов в период исследования составил от 128 до 651 кл/мкл (среднее количество $388,8 \pm 176,5$ кл/мкл). АРВТ получали 8 больных. У части больных выявили сопутствующую патологию: хронические вирусные гепатиты – у 4 человек, хронические заболевания пищеварительной системы – у 3, хронические заболевания почек, туберкулез в анамнезе и онихомикоз – по одному. Контрольная группа состояла из 4 мужчин и 9 женщин от 19 до 59 лет (средний возраст $42,8 \pm 13,2$ года).

Ранний и отдаленный поствакцинальные периоды у привитых протекали гладко, без серьезных нежелательных явлений. Случаи транзиторных местных и общих реакций слабой степени выраженности не потребовали медикаментозной коррекции. В период наблюдения у привитых не было случаев гриппа и острых респираторных вирусных инфекций.

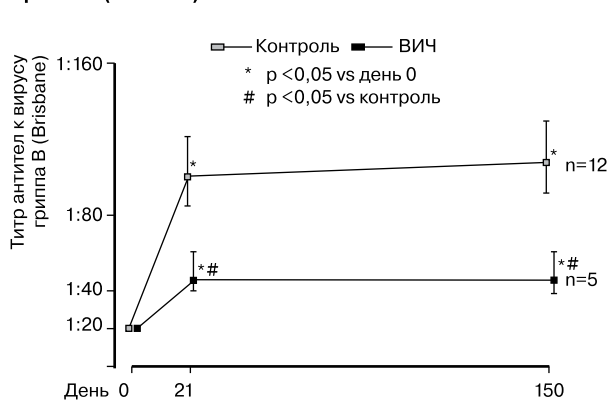
Рисунки 1-3 иллюстрируют динамику титров антител к антигенам вирусов гриппа. Четырехкратный прирост

Рис. 2. Динамика титров антител к антигену вируса гриппа А (H3N2)



Примечание: Вертикальными отрезками отмечены доверительные 95% интервалы.

Рис. 3. Динамика титров антител к антигену вируса гриппа В (Brisbane)



Примечание: Вертикальными отрезками отмечены доверительные 95% интервалы.

Таблица 2. СГТА к вакцинальным вирусам гриппа у больных ВИЧ-инфекцией и лиц контрольной группы с исходными значениями показателей $1/40$

Группы	День 21		День 150	
А (H1N1)				
ВИЧ + n=12	31,7 (ДИ 23,8–42,4)*	p < 0,001	42,4 (ДИ 28,3–67,3)*	p < 0,01
Здоровые n=11	109,6 (ДИ 90,7–132,4)**		116,8 (ДИ 96,6–141,1)**	
А (H3N2)				
ВИЧ + n=3	40,0 (ДИ 40,0–40,0)	p < 0,05	40,0 (ДИ 40,0–40,0)	p < 0,05
Здоровые n=6	89,8 (ДИ 80,0–113,1)*		113,1 (ДИ 89,8–142,5)*	
В (Brisbane)				
ВИЧ + n=5	45,9 (ДИ 40,0–60,6)*	p < 0,01	45,9 (ДИ 40,0–60,6)*	p < 0,01
Здоровые n=12	100,8 (ДИ 84,8–120,0)**		106,8 (ДИ 89,8–134,5)**	

* p < 0,05 при сравнении с исходными значениями в группе; ** p < 0,01 при сравнении с исходными значениями в группе; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 3. Динамика показателей иммуногенности противогриппозной вакцины у больных ВИЧ-инфекцией и лиц контрольной группы

Дни	А (H1N1)		А (H3N2)		В (Brisbane)	
	ВИЧ+ n=12	Здоровые n=11	ВИЧ+ n=3	Здоровые n=6	ВИЧ+ n=5	Здоровые n=12
Коэффициент сероконверсии, ≥ 2,5						
День 21	1,6	5,5	2,0	4,5	2,3	5,0
День 150	2,1	5,8	2,0	5,7	2,3	5,3
Показатель сероконверсии, ≥ 40%						
День 21	16,7 %	100%	0%	100%	20%	100%
День 150	25,0 %	100%	0%	100%	20%	100%
Показатель серопротекции, ≥ 70%						
День 21	50,0%	100%	100%	100%	100%	100%
День 150	66,7%	100%	100%	100%	100%	100%

титров антител ко всем трем вакцинальным штаммам вируса гриппа отмечен в группе контроля уже к 21 дню, протективный уровень сохранился до 150 дня наблюдения. Антителогенез у ВИЧ-инфицированных не достиг четырехкратного увеличения титра ни к одному из антигенных вариантов вируса гриппа и в динамике значимо не изменился.

Отмечены значимые различия средних геометрических титров антител (СГТА) здоровых лиц на 21 и 150 дни по сравнению с исходными значениями (табл. 2). У привитых ВИЧ-инфицированных они значимо отличались от исходных СГТА к вирусам гриппа А (H1N1) и В (Brisbane). В группе контроля

СГТА для каждого вакцинального варианта вируса гриппа значимо превышали показатели больных ВИЧ-инфекцией в динамике наблюдения.

Все показатели иммуногенности в контрольной группе для всех трех вакцинальных штаммов вируса гриппа соответствовали критериям иммуногенности за весь период наблюдения (табл. 3). У ВИЧ-инфицированных привитых показатель серопротекции (выработка антител в титре ≥1/40) был высоким к вирусам гриппа А (H3N2) и В (Brisbane), но не достиг 70% критериального уровня к вирусу А (H1N1). К 150 дню наблюдения снижения значений показателей не произошло.

Анализ динамики титров антител, в зависимости от числа CD4-лимфоцитов в сыворотке крови, показал, что у большинства вакцинированных независимо от количества CD4-лимфоцитов прослеживалась схожая тенденция недостаточной выработки защитного уровня антител. У 5 привитых с числом CD4-лимфоцитов >200 кл/мкл серопротекция к вирусу гриппа А (H1N1) к 21 дню достигла достаточного уровня (титр антител $\geq 1/40$). К этому же сроку четырехкратная сероконверсия произошла у 2 привитых (CD4 >350 кл/мкл) к вирусу гриппа А (H1N1) и у одного больного (CD4 200–350 кл/мкл) к вирусу гриппа В. В динамике наблюдения ни в одном случае снижения напряженности иммунного ответа не произошло.

Таким образом, показатели иммуногенности у ВИЧ-инфицированных лиц, не имевших исходно антител к гриппу, не соответствовали критериям полноценного поствакцинального антителогенеза. При этом период сохранения протективного уровня антител был достаточен для сезонной защиты от гриппа: за весь период наблюдения

(150 дней) не зарегистрировано случаев гриппа и острых респираторных инфекций у привитых ВИЧ-инфицированных. У больных с разными стадиями ВИЧ-инфекции отмечен хороший профиль безопасности вакцины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наши данные подтверждают недостаточную эффективность стандартной однократной вакцинации больных ВИЧ-инфекцией. Безусловно, малое число наблюдений не позволяет нам делать конкретные выводы об эффективности вакцинопрофилактики и формулировать практические рекомендации по вакцинации от гриппа больных ВИЧ-инфекцией. Для этого необходимо продолжить исследования и учитывать данные о меньшей иммуногенности противогриппозных вакцин у ВИЧ-инфицированных. Однако бесспорной в настоящее время остается рекомендация о необходимости проведения вакцинопрофилактики гриппа у больных ВИЧ-инфекцией.



ЛИТЕРАТУРА

1. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Москва, 2016. URL: https://petsu.ru/files/user/fdbd9903df09bb6f04f397450a13732b/Recom_Flu.pdf [Methodological recommendations for diagnostics and treatment and treatment of grippе. Ministry of Healthcare of Russian Federation. Moscow, 2016. URL: https://petsu.ru/files/user/fdbd9903df09bb6f04f397450a13732b/Recom_Flu.pdf]
2. Рекомендации Европейского регионального бюро ВОЗ по вакцинации против гриппа в зимний сезон 2016–2017 гг. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/321844/recommendations-influenza-vaccination-2016-2017-winter-season-ru.pdf [Recommendations of the European regional WHO buru concerning vaccination against grippе in winter season of 2016- 2017. URL: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/321844/recommendations-influenza-vaccination-2016-2017-winter-season-ru.pdf]
3. Lin J.C., Nichol K.L. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. Arch. Intern. Med. 2001;161:441-6.
4. Zbinden D., Manuel O. Influenza vaccination in immunocompromised patients: efficacy and safety. Immunotherapy. 2014;6(2):131-9.
5. Remschmidt C., Wichmann O., Harder T. Influenza vaccination in HIV-infected individuals: systematic review and assessment of quality of evidence related to vaccine efficacy, effectiveness and safety. Vaccine. 2014;32(43):5585-92.
6. The Australian immunization handbook. 10th ed. 2013:158.
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;54:1-10.
8. Crum-Cianflone N.F., Wallace M.R. Vaccination in HIV-infected adults. AIDS Patient Care STDS. 2014;28(8):397-410.
9. Crum-Cianflone N.F., Sullivan E. Vaccinations for the HIV-Infected Adult: A Review of the Current Recommendations, Part I. Infect. Dis. Ther. 2017;6(3):303-31.
10. Методы определения качества иммунобиологических препаратов для профилактики гриппа. Методические указания МУ 3.3.2.1758-03. - М., 2003. [Methods of determination of the quality of immunobiological medicaments for grippе prevention. Methodical guidelines of MU 3.3.2.1758-03. - М., 2003.]
11. Concept Paper on the Revision of the CPMP/BWP Note for Guidance on Harmonization of Requirements for influenza Vaccines (CPMP/BWP/214/96). London, 31 May, 2001 / CPMP/EWP/1045/01.

Поступила/Received: 12.02.2018

Принята в печать/Accepted: 15.03.2018



СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рафаэль Галиевич Яппаров, главный врач, врач-инфекционист ГБУЗ «Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями» Республики Башкортостан. Тел.: (347) 251-11-36. E-mail: rafdok@yandex.ru

Дмитрий Анатольевич Лиознов, д.м.н., зам. директора по научной работе ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. Тел.: (812) 338-70-58. E-mail: dlioznov@yandex.ru

Елена Юрьевна Карнаухова, к.м.н., доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: elena_yk@list.ru

Тимофей Леонидович Галанкин, к.м.н., зав. лабораторией фармакоэпидемиологии и фармакокинетики ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: galankint@gmail.com

Тамара Васильевна Антонова, д.м.н., профессор, профессор кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: antonovtv28@yandex.ru

ABOUT THE AUTHORS:

Rafael' G. Yapparov, chief doctor, infectiologist of State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Republican center for the prevention and control of AIDS and infectious diseases" of Bashkortostan Republic. Tel.: +73472511136. E-mail: rafdok@yandex.ru

Dmitry A. Lioznov, MD, deputy director for science of Federal State Budgetary Institution "Research institute of gripppe" of the Ministry of Health of Russia, head of the Department Of infectious diseases and epidemiology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education " I.P. Pavlov First St. Petersburg state medical university" of the Ministry of Healthcare of Russia. Tel.: +78123387058. E-mail: dlioznov@yandex.ru

Elena Yu. Karnaukhova, PhD, assistant professor of the Department of infectious diseases and epidemiology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I.P. Pavlov First St. Petersburg state medical university" of the Ministry of Healthcare of Russia. E-mail: elena_yk@list.ru

Timofey L. Galankin, PhD, head of the laboratory of pharmacoepidemiology and pharmacokinetics of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I.P. Pavlov First St. Petersburg state medical university" of the Ministry of Healthcare of Russia. E-mail: galankint@gmail.com

Tamara V. Antonova, MD, professor, professor of the Department of infectious diseases and epidemiology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "I.P. Pavlov First St. Petersburg state medical university" of the Ministry of Healthcare of Russia. E-mail: antonovtv28@yandex.ru