

ского отделения проводится терапия внутривенными иммуноглобулинами в «режиме насыщения» для пациентов с дефектами антителообразования, амбулаторно-антибактериальная, противогрибковая, противовирусная, а также таргетная терапия сиролimusом, руксолитинибом, ритуксимабом, абатацептом. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток в федеральных центрах проведена 13 больным с ПИД, 7 пациентов умерло.

Отличительными особенностями Регионального регистра РБ являются: отсутствие больных с синдромом Ниймиген; семейные случаи ПИД (агаммаглобулинемия, синдром Луи–Бар, хроническая гранулематозная болезнь, наследственный ангиоотек); случай агаммаглобулинемии, верифи-

цированный у девочки, и наличие 2 детей с IgG4-ассоциированным синдромом.

Дальнейшее совершенствование иммунологической помощи детскому населению РБ мы видим в повышении информированности врачей о ПИД, внедрении новых методов прижизненной и постмортальной диагностики ПИД, расширении спектра генетических исследований в условиях Медико-генетического центра г. Уфы. Перспективы развития иммунологической службы в РБ непосредственно связаны со строительством и открытием в ближайшие годы Регионального онкогематологического центра на базе РДКБ г. Уфы, где запланировано отделение клинической иммунологии.

## Иммуногенность квадριвалентной иммуноадьювантной вакцины против гриппа у здоровых лиц и больных с общей вариабельной иммунной недостаточностью

А.М. Костинова

ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА, Москва

Грипп – острое респираторное заболевание, вызываемое РНК-содержащим вирусом, которым ежегодно инфицируется до 15% населения во всем мире. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно от 290 000 до 650 000 человек умирают от гриппа и его осложнений, возникающих преимущественно у лиц, представляющих собой группы риска.

В связи с тем, что несовпадение циркулирующего в популяции штамма вируса гриппа типа В с вакцинной линией наблюдается в 50% случаев, снижая тем самым эффективность вакцинации, в 2012 г. ВОЗ было рекомендовано для улучшения защиты от гриппа создание новых четырехвалентных вакцин, которые включают обе линии вируса гриппа типа В (Ямагата и Виктория).

Длительное время считалось, что для пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД), в том числе и с общей вариабельной иммунной недостаточностью (ОВИН), вакцинация небезопасна, существует риск развития вакциноассоциированных осложнений. Однако в настоящее время с разработкой широкого спектра инактивированных вакцин, которые не могут представлять угрозы здоровью, встает вопрос об их эффективности и способности синтезировать специфические антитела больными,

а, следовательно, и формировать защитный иммунитет против вводимого антигена. Положительный эффект от вакцинации возможен за счет активации клеточного звена иммунитета, а также остаточной способности к формированию специфических противовирусных антител. Учитывая, что у пациентов с ПИД возникает необходимость повышения эффективности вакцин, которые должны активировать все звенья иммунной системы, адьювантные вакцины, исходя из имеющихся немногочисленных данных литературы, предпочтительны.

В связи с этим на базе отделения иммунопатологии взрослых клиники «ГНЦ «Институт иммунологии» и НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова было начато исследование влияния четырехвалентной инактивированной субъединичной адьювантной вакцины против гриппа на эффекторы врожденного и адаптивного иммунитета у пациентов с наиболее часто встречающимся дефектом – поражением гуморального звена иммунитета – ОВИН. Исследуемой вакциной был Гриппол квадριвалент, в которую для усиления иммуногенности, а также в целях уменьшения количества вводимого антигена в качестве адьюванта был добавлен азоксимера бромид, известный как Полиоксидоний.

В сезон гриппа 2018–2019 гг. в исследовании приняли участие в качестве группы контроля 32 здоровых добровольца и 6 пациентов с ОВИН. Трудность набора большего числа больных была обусловлена необходимостью их стабильного состояния, при котором интервал в проведении регулярной заместительной терапии внутривенными иммуноглобулинами (ВВИГ) мог быть увеличен до 7 нед в осенне-зимний период, в связи с тем, что вакцинация проводилась через 4 нед после последнего введения ВВИГ и еще 3 нед требовалось для выдерживания минимальных сроков для формирования поствакцинальных антител. Также исключались пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, требующей приема системных глюкокортикостероидов, цитостатических препаратов, с энтеропатией и подозрением на онкологические, лимфопролиферативные заболевания.

Впервые проведена оценка иммуногенности вакцины среди здоровых, исходя из доли серонегативных ( $\leq 1:20$ ) и серопозитивных ( $\geq 1:40$ ) участников до и после вакцинации в соответствии с последней редакцией Руководства по клинической оценке вакцин от 26 апреля 2018 г. Комитета по лекарственным средствам (The Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) для взрослых пациентов. Оценивался уровень сероконверсии, серопротекции и фактор сероконверсии у здоровых добровольцев. Эффективность вакцинации против гриппа у пациентов с ОВИН из-за небольшого числа участников оценивалась индивидуально.

В группе изначально серопозитивных участников уровень серопротекции до вакцинации был 100% ко всем рассматриваемым штаммам. В поствакцинальном периоде он практически не менялся, оставаясь на уровне 95–100%. В группе изначально серонегативных исследуемых уровень серопротекции до вакцинации составил 0% ко всем штаммам, но через 1 мес после вакцинации отмечается статистически значимый прирост уровня серопротекции до 70% к штамму А/Н1N1, 100% к штамму А/Н3N2, 54% к штамму В/Колорадо и 75% к штамму В/Пхукет, что соответствует критерию эффективности CHMP (не менее 70%).

В группе изначально серонегативных пациентов уровень сероконверсии соответствует критерию эффективности по всем рассматриваемым штаммам. В группе изначально серопозитивных пациентов уровень сероконверсии через 1 мес после иммунизации составил 40% к штамму А/Н1N1, также 40% к штамму А/Н3N2, 43% к штамму В/Колорадо и 39%, что соответствует критерию эффективности CHMP (не менее 40%), за исключением штамма В/

Пхукет, где уровень сероконверсии на грани порогового значения 39%.

Фактор сероконверсии соответствует критериям эффективности CHMP в отношении всех рассматриваемых штаммов, независимо от изначального уровня серопротекции. Фактор сероконверсии выше в группе изначально серонегативных исследуемых по сравнению с серопозитивными в отношении штамма А/Н3N2 (34,3 против 2,8) и В/Пхукет (5,9 против 2,8).

При индивидуальном анализе пре- и поствакцинальных уровней антител у пациентов с ОВИН у 3 из 6 отмечалось увеличение титра антител к А/Н3N2 до 1:20, 1:40 и 1:80 (в 2, 4 и 8 раз соответственно); они также были обнаружены в 2/6 пробах крови через 3 мес и в 1/6 – через 3 нед после иммунизации. Для штамма А/Н1N1 только у 1 пациента в поствакцинальном периоде через 3 мес наблюдалось увеличение титра антител в 2 раза по сравнению с исходным (1:20) и достигало защитного уровня (1:40).

На основании индивидуального анализа титра специфических антител у пациентов с ОВИН можно отметить, что в 3 из 6 случаев наблюдалось увеличение в  $\geq 2$  раза титра антител к линии гриппа типа В/Victoria (более того, у 1/6 рост антител составил 4 раза) через 3 мес после вакцинации, чего не наблюдалось при анализе крови через 3 нед. Это может указывать на необходимость исследования поствакцинальных антител к различным инфекциям у таких пациентов не ранее, чем через 4 нед после иммунизации. Однако титр защитных антител  $\geq 1:40$  к штаммам 2 линий (Yamagata и Victoria) не был достигнут и составлял не более 1:20. Следует отметить, что для пациентов с ОВИН условным показателем эффективности вакцинации является повышение поствакцинального уровня антител в 2–4 раза по сравнению с уровнем до вакцинации. Таким образом, полученные результаты по оценке поствакцинального иммунитета с использованием четырехвалентной иммуноадьювантной вакцины свидетельствуют о том, что у 50% (3/6) пациентов с ОВИН наблюдается повышение титра антител к штамму А/Н3N2 (на протективном уровне у 2/6 (33,3%) пациентов); к А/Н1N1 – у 16,7% (1/6 больных) на защитном уровне; к В/Виктории – у 50% (3/6) пациентов наблюдается повышение титра антител без достижения защитного уровня; до В/Ямагата – повышения титров не обнаружено.

Значимых различий в показателях CD4, CD8, CD3, по нашим данным, получено не было. Как и различия в экспрессии Толл-подобных рецепторов (TLR) 3, 8, 9, чувствительных к вирусным детерминантам, между больными и здоровыми на гранулоцитах и лимфоцитах выявить

не удалось, это свидетельствует о том, что и их функции, и роль в формировании поствакцинального иммунного ответа у пациентов с ОВИН также сохранена.

Однако при сравнении исходных уровней экспрессии всех исследуемых TLR на моноцитах было обнаружено значительное (в 3–4 раза) увеличение экспрессии рецепторов у больных по сравнению со здоровыми, но уже через неделю отмечается рост показателей у здоровых и снижение у больных таким образом, что они находятся примерно в одних и тех же пределах, сохраняясь и через месяц, что может свидетельствовать о благоприятной роли азоксимера бромида в регуляции воспалительных процессов.

Таким образом, из-за использования различных лабораторных методов, типов исследуемых клеток, видов TLR и их лигандов в имеющемся небольшом количестве проведенных исследований трудно прийти к конкретному выводу о дефектах TLR и существенных изменениях уровня Т- и В-лимфоцитов у пациентов с ОВИН. Несмотря на небольшую выборку пациентов с ОВИН впервые изучено применение четырехвалентной субъединичной адьювантной вакцины против гриппа и были получены в целом обнадеживающие результаты. Однако поиск новых схем вакцинации является предметом дальнейших исследований, равно как и эффективность бустеризации иммуноадьювантными вакцинами у пациентов с ОВИН.

## Случаи хронической гранулематозной болезни в регистре первичных иммунодефицитов в Ставропольском крае

Л.Т. Кубанова

ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ставрополь

**Х**роническая гранулематозная болезнь (ХГБ) – врожденный иммунодефицит, обусловленный мутацией генов, кодирующих NADPH-оксидазу, которая катализирует синтез активных форм кислорода, участвующих в лизисе антигена. Общая распространенность ХГБ в мире составляет около от 1:200 000. По данным Национального регистра первичных иммунодефицитов (ПИД), распространенность ХГБ в России составляет 1:1 100 000. Существуют X-сцепленная (мутация гена *CYBB*) и аутосомно-рецессивные (мутации *CYBA*, *NCF1*, *NCF2* и *NCF4*) формы ХГБ. Изучается этиологическое значение дефицита протеина Eros (C17ORF62), участвующего в образовании гетеродимера gp91phox-p22phox. Манифестирует ХГБ с рождения или в раннем детстве БЦЖ-итом, гнойными лимфаденитами, основными клиническими проявлениями являются бактериальные и грибковые инфекции, гранулематозные поражения. П1, 14 лет. Заболевание манифестировало с рождения везикулопустулезом. Далее ежегодно переносил по 3–4 бактериальные инфекции: пневмонии, пиелонефриты, фурункулез, стафилодермия, гнойный гайморит, абсцессы подкожной жировой клетчатки, микозы, гнойный конъюнктивит, абсцесс печени. Длительно получал антибактериальную терапию. В 12 лет выяв-

лены 2 мутации в гене *CYBA*: делеция и миссенс. Назначена базисная противомикробная терапия, от трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) родители отказались. П2, 9 лет. Дебют ХГБ в 3 мес – шигеллез, парапроктит. Далее по 3 бактериальные инфекции в год: парапроктит, лимфаденит, пневмонии, аденофлегмона. В 3 года выявлена делеция в гене *CYBB*. В 7 лет проведена ТГСК, донором стал родной брат. Приживление прошло успешно, сохраняется донорский химеризм по всем росткам кроветворения. Ребенок посещает школу, иммунизируется неживыми вакцинами. П3, 9 лет. Дебют ХГБ в 1 год, пневмония. За 1,5 года перенес 4 бактериальные инфекции: лимфаденит, гнойная ангина, абсцесс печени. В 2,5 года обнаружена дупликация в гене *CYBB*, принимал базисную противомикробную терапию. В 3 года проведена ТГСК от родного брата, в течение 5 лет сохраняется временный химеризм, были проявления реакции «трансплантат против хозяина». Запланирована повторная ТГСК. П4, 4 года. С рождения фурункулез, БЦЖ-ит, гнойные лимфадениты, деструктивные пневмонии, абсцессы подкожной жировой клетчатки. В 3 года выявлена миссенс-мутация гена *CYBB*. В 4 года проведена ТГСК от здорового брата. На данный момент состояние удовлетворительное, продолжается иммуносупрессивная терапия. П5,