

Федеральное медико-биологическое агентство

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства
(ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России)**

Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации

Группа 12. Требования к профилактике заболеваний, защите населения от
повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию
медико-социальной помощи

Раздел 3. Эпидемиология. Подгруппа 3.3.1 Вакцинопрофилактика

**ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВОГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНОЙ БОЛЬНЫХ ОБЩЕЙ
ВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Методические рекомендации

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России МР 12. № 1 -2025

Москва,

2025

Предисловие

1. Разработано:

1.1. В Федеральном государственном бюджетном учреждении «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства (ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России) при участии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова:

Директор – д-р. мед. наук, академик РАН, профессор М.Р. Хаитов

Заместитель директора по клинической работе, главный врач, д-р. мед. наук, профессор Н.И. Ильина

2. Исполнители:

2.1. заведующий отделением иммунопатологии – д-р мед. наук Е.А. Латышева, заведующий отделением интенсивной терапии – д-р мед. наук,

профессор Т.В. Латышева,

врач аллерголог-иммунолог отделения иммунопатологии – канд. мед. наук А.М. Костинова.

2.2. заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний – член-корр. РАН, д-р. мед. наук,

профессор М.П. Костинов,

научный консультант лаборатории механизмов регуляции иммунитета – д-р. мед. наук, профессор Н.К. Ахматова.

3. В настоящем документе реализованы требования:

- Федерального закона от 21.11.2011 № 323-ФЗ (ред. от 01.04.2020) «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»;

- 21-й Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы медицинских исследований с участием человека в качестве объекта исследования» (прин. 06.1964 18-й Генеральной ассамблеей ВМА, с попр. 2020);

4. Утверждено и введено в действие – с момента утверждения.

5. Введено впервые.

Содержание

Введение.....	4
1. Область применения.....	5
2. Нормативные ссылки.....	6
3. Термины и определения, обозначения и сокращения.....	7
4. Основные методические положения.....	8
4.1. Врожденные нарушения иммунной системы. Общая переменная иммунная недостаточность.....	8
4.1.1. Классификация ОВИН.....	9
4.1.2. Клинические проявления ОВИН.....	10
4.2. Грипп.....	11
4.3. Вакцины от гриппа: виды, рекомендации и противопоказания.....	12
4.3.1. Классификация вакцин против гриппа.....	12
4.3.2. Показания и противопоказания к вакцинации.....	14
4.4. Вакцинация пациентов с врожденными дефектами иммунной системы.....	15
4.4.1. Вакцинация пациентов с ОВИН.....	16
4.4.2. Рекомендации по вакцинации против гриппа больных ОВИН.....	17
4.4.3. Дополнительная профилактика.....	19
5. Заключение.....	20
Библиография.....	21

Введение

Грипп является одной из наиболее распространенных респираторных инфекций в мире, ежегодно вызывая значительные вспышки заболеваемости. Вирус гриппа поражает миллионы людей, приводя к высоким показателям заболеваемости и смертности [1].

Пациенты с врожденными дефектами иммунной системы (ВДИ) составляют самую уязвимую группу в отношении респираторных инфекций, включая грипп. У данной группы больных риск тяжелого течения и развития осложнений значительно выше из-за их сниженной способности к адекватному иммунному ответу на инфекцию. Наиболее частой формой врожденных дефектов является общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН), которая характеризуется низкими уровнями иммуноглобулинов и высокой восприимчивостью к инфекциям [2-4].

Вакцинопрофилактика является основным инструментом защиты от гриппа. Отношение к вакцинации пациентов с ВДИ изменилось за последние годы. Ранее считалось, что вакцинация этой группы пациентов небезопасна и неэффективна. Однако современные исследования показали, что вакцинация инактивированными вакцинами безопасна и может вызвать резидуальный иммунный ответ даже у иммунокомпроментированных пациентов с ПИД [5-7]. Несмотря на то, что выраженность и стойкость поствакцинального иммунитета у пациентов с дефектами иммунной системы отличается от здоровых, это позволяет снизить частоту и тяжесть инфекций. В настоящее время ведутся активные исследования по оценке поствакцинального иммунитета у пациентов с ВДИ в целом и ОВИН в частности. Эти исследования направлены на оптимизацию схем вакцинации и повышение их эффективности [8-10].



УТВЕРЖДАЮ

Директор ФГБУ «ГНЦ Институт
иммунологии» ФМБА России

академик РАН, д.м.н., профессор

М.Р. Хаитов

« 12 » Умария 2025 г.

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВОГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНОЙ БОЛЬНЫХ ОБЩЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Методические рекомендации

ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России МР 12. № 1 -2025

1. Область применения

1. Методические рекомендации распространяются на проблемы закономерных изменений в состоянии здоровья, возможной этиологии наблюдающихся сдвигов в состоянии здоровья пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью, вакцинированных новыми схемами противогриппозной вакциной.

2. В документе устанавливаются новые схемы применения противогриппозной вакцины у больных с общей вариабельной иммунной недостаточностью.

3. Методические рекомендации могут применяться в работе врачей-инфекционистов, пульмонологов, терапевтов, иммунологов.

2. Нормативные ссылки

Настоящий документ разработан на основании рекомендаций и требований следующих нормативных правовых актов и нормативных документов:

- Приказ Минздрава России от 13.10.2017 N 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»;

- Приказ Минздрава России от 06.12.2021 № 1122н «Об утверждении национального календаря профилактических прививок, календаря профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям и порядка проведения профилактических прививок».

- Постановление Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 13.07.2020 № 20 «О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций, в том числе новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в эпидемическом сезоне 2020–2021 годов»;

- Приказ Минздрава России от 28.02.2019 № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций, их пересмотра, типовой формы клинических рекомендаций и требований к их структуре, составу и научной обоснованности включаемой в клинические рекомендации информации»;

- ГОСТ Р 52379-2005. Национальный стандарт Российской Федерации "Надлежащая клиническая практика" (утв. Приказом Ростехрегулирования от 27.09.2005 N 232-ст);

- ГОСТ Р 56606-2015. Национальный стандарт Российской Федерации "Контроль технического состояния и функционирования медицинских изделий. Основные положения" (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 5.10.2015 № 1451-ст);

- ГОСТ Р 57501-2017. Национальный стандарт Российской Федерации "Техническое обслуживание медицинских изделий. Требования для государственных закупок" (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 08.06.2017 № 513-ст);

3. Термины и определения, обозначения, сокращения

В настоящем документе применены следующие термины с соответствующими им определениями.

врожденные дефекты иммунитета (ВДИ): Первичные иммунодефицитные состояния (ПИД), представляющие собой группу заболеваний, вызванных генетическими мутациями, которые приводят к нарушению развития, функции и/или регуляции иммунных клеток и молекул, следствием чего является повышенная восприимчивость к инфекциям, аутоиммунным состояниям, аутовоспалению, аллергии и злокачественным новообразованиям[11]

общая переменная иммунная недостаточность: Врожденный дефект иммунной системы, объединяющий пациентов с гипогаммаглобулинемией, характеризующийся дефектом синтеза антител в ответ на инфекцию и/или вакцинацию, следствием чего являются рецидивирующие преимущественно синопульмональные инфекции и инфекции желудочно-кишечного тракта с сопутствующими воспалительными и аутоиммунными проявлениями, а также патологической лимфопролиферацией и риском развития лимфом. Лабораторными критериями ОВИН является снижение уровня 2 классов сывороточных иммуноглобулинов G (IgG) и иммуноглобулина A (IgA) и/или иммуноглобулина M (IgM)), при отсутствии глубоких изменений в количестве и функции Т-лимфоцитов [11].

В настоящем документе использованы следующие сокращения:

ВДИ – врожденный дефект иммунной системы

ВВИГ – внутривенные иммуноглобулины

ВОЗ – Всемирная Организация Здравоохранения

ОВИН – общая переменная иммунная недостаточность

ПИД – первичный иммунодефицит

IgA, IgG, IgM – иммуноглобулины класса A, G, M

4. Основные методические положения

4.1. ВРОЖДЕННЫЕ НАРУШЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ. ОБЩАЯ ВАРИАБЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Врожденные дефекты иммунной системы (ВДИ) представляют собой разнородную группу редких генетически детерминированных заболеваний. Развитие ВДИ связано с формированием патогенных вариантов, кодирующих продукты, принимающие участие в созревании, пролиферации и взаимодействии клеток иммунной системы. При возникновении подобного рода мутаций наблюдается снижение/отсутствие синтеза (loss of function мутации) или изменение/приобретение новой функции (gain of function варианты) конечного продукта. Клинически данные нарушения проявляются в повышенной предрасположенности к инфекциям, развитию аутовоспалительных и/или аутоиммунных осложнений, недостаточности костномозгового кроветворения и развитию злокачественных новообразований [12]. В связи с этим данные заболевания приводят к снижению качества и продолжительности жизни, инвалидизации и обуславливают высокое бремя нагрузки на систему здравоохранения по всему миру, несмотря на то, что встречаются относительно редко. Патогенетические особенности развития заболевания и выраженность клинических проявлений зависят как от природы самой генетической поломки, так и от варианта ее наследования. Разнообразие молекулярно-генетических дефектов и нозологий неуклонно увеличивается, в связи с чем пересмотр классификации ВДИ происходит с интервалом 1 раз в 2 года. Обновленная классификация 2024 года насчитывает 559 состояний, вызванных мутациями в 511 генах (в частности, за последние 2 года было описано 63 новых вариантов генов, способных приводить к развитию ВДИ) [13]. Среди всех пациентов с врожденными дефектами иммунной системы, пациенты с нарушением синтеза антител составляют около 50% всех больных, причем данная форма ПИД является основной для пациентов старше 18 лет [14]. Среди пациентов с нарушением синтеза

антител большую часть составляют пациенты с диагнозом общая переменная иммунная недостаточность (ОВИН).

ОВИН характеризуется гипогаммаглобулинемией и нарушением способности продуцировать антитела в ответ на инфекции и вакцинацию. Генетическая основа ОВИН весьма гетерогенна, что затрудняет точную диагностику и понимание патогенеза заболевания. На сегодняшний день идентифицировано несколько генов, мутации в которых ассоциированы с развитием ОВИН, включая TNFRSF13B (TACI), ICOS, CD19, и CD81 [15, 16]. Однако, в значительном числе случаев точные генетические причины остаются неизвестными.

4.1.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ОВИН

ОВИН классифицируется по клиническим и иммунологическим параметрам и включает такие клинические фенотипы, как инфекционный, аутоиммунный, лимфопролиферативный, энтеропатический и смешанный [17]. В первом случае, основным клиническим проявлением являются рецидивирующие инфекции, это наиболее благоприятное течение заболевания, при котором адекватная заместительная терапия зачастую приводит к стойкой ремиссии проявлений. В остальных подтипах большую роль играют проявления иммунной дисрегуляции, контроль над которыми представляет собой серьезную проблему в связи с отсутствием разработанных протоколов ведения. Также существует классификация ОВИН по показателям иммунологического профиля, таких как уровень В-лимфоцитов и их субпопуляций [18].

На сегодняшний день общепринятыми критериями постановки диагноза ОВИН по-прежнему остаются критерии Европейского общества Первичных Иммунодефицитов (ESID) от 2014 года [19]. Эти критерии включают клинические, лабораторные и исключаяющие параметры:

- По крайней мере, одно из следующего:

- а) рецидивирующие бактериальные инфекции (в первую очередь, синопульмональные);
- б) аутоиммунные проявления;
- в) гранулематозное воспаление;

- г) необъяснимая поликлональная лимфопротиферация;
 - д) хроническая диарея;
 - е) отягощенный семейный анамнез в отношении ВДИ;
 - ж) выраженное снижение 2-х классов иммуноглобулинов: выраженное снижение IgG и IgA и/или IgM (измерено не менее двух раз; < 2 стандартных отклонений от возрастных норм);
 - и) слабый ответ антител на вакцины (и/или отсутствие изогемагглютининов);
 - к) низкий уровень переключенных В-клеток памяти ($< 70\%$ от возрастной нормы).
- Вторичные причины гипогаммаглобулинемии были исключены;
 - Диагноз установлен после четвертого года жизни (но симптомы могут присутствовать и раньше);
 - Нет доказательств глубокого дефицита Т-клеток, определяемого как два из следующих:

- а) число CD4/микролитр: 2–6 лет < 300 , 6–12 лет < 250 , > 12 лет < 200 ;
- б) % наивных CD4: 2–6 лет $< 25\%$, 6–16 лет $< 20\%$, > 16 лет $< 10\%$;
- в) нет нарушения пролиферации Т-клеток.

4.1.2. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОВИН

ОВИН характеризуется широкой вариабельностью клинических проявлений. Основные симптомы включают рецидивирующие бактериальные инфекции верхних и нижних дыхательных путей, такие как синуситы, бронхиты и пневмонии. Инфекционные осложнения могут также затрагивать желудочно-кишечный тракт, вызывая хроническую диарею с развитием синдрома мальабсорбции.

Помимо инфекций, характерны симптомы иммунной дисрегуляции – часто аутоиммунные проявления (в первую очередь, цитопении), патологическая лимфопротиферация (лимфоаденопатия, спленомегалия, лимфоцитарная инфильтрация легких и др.), развитие гранулематозных проявлений, включая гранулематозную лимфоцитарную интерстициальную болезнь легких, воспалительные заболевания кишечника, злокачественные новообразования, особенно лимфомы [20,21].

Несмотря на разнообразие клинических масок, инфекционные проявления характерны для большинства больных. Более того, инфекции нередко провоцируют и/или усугубляют проявления иммунной дисрегуляции. Наиболее частой причиной обострений являются респираторные вирусные инфекции.

4.2. ГРИПП

Грипп приводит к существенным медицинским и экономическим потерям. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодно регистрируется от 3 до 5 миллионов случаев тяжелого течения гриппа, из которых от 290 000 до 650 000 случаев заканчиваются летальным исходом [22]. В США ежегодно регистрируется от 9 до 45 миллионов случаев гриппа, приводящих к от 140 000 до 810 000 госпитализаций и от 12 000 до 61 000 смертей в зависимости от тяжести эпидемического сезона [23].

Грипп характеризуется сезонными эпидемиями, которые обычно происходят зимой в умеренных широтах. Сезонные вспышки гриппа влияют на население всех возрастных групп, но особенно уязвимыми являются дети, пожилые люди, беременные женщины, лица с хроническими заболеваниями, пациенты с первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями.

Грипп представляет собой острое респираторное вирусное заболевание, вызываемое вирусами, принадлежащими к семейству Orthomyxoviridae и подразделяются на три основных типа: А, В и С. Вирусы гриппа типа А и В являются основными причинами сезонных эпидемий. Грипп характеризуется быстрым началом симптомов, таких как лихорадка, озноб, мышечные боли, головная боль, слабость и кашель. Грипп передается воздушно-капельным путем и обладает высокой контагиозностью, вирусы инфицируют эпителиальные клетки верхних и нижних дыхательных путей. Это приводит к повреждению клеток и воспалению, что вызывает типичные симптомы.

Грипп является одной из наиболее значимых острых респираторных вирусных инфекций, ежегодно вызывающей значительные показатели заболеваемости и смертности во всем мире. Вирус гриппа обладает высокой изменчивостью и

способностью к пандемическому распространению, что требует постоянного мониторинга и разработки новых вакцин.

4.3. ВАКЦИНЫ ОТ ГРИППА: ВИДЫ, РЕКОМЕНДАЦИИ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

4.3.1. КЛАССИФИКАЦИЯ ВАКЦИН ПРОТИВ ГРИППА

Вакцины от гриппа классифицируются по числу штаммов вируса, которые они содержат:

- Трехвалентные вакцины:

Содержат два штамма вируса гриппа А (H1N1 и H3N2) и один штамм вируса гриппа В. Это была традиционная форма вакцин против гриппа до появления квадριвалентных вакцин [23].

- Квадριвалентные вакцины (QIV):

Содержат два штамма вируса гриппа А (H1N1 и H3N2) и два штамма вируса гриппа В. Эти вакцины разработаны для более широкой защиты от вируса гриппа В, учитывая его вариабельность.

Одним из основных преимуществ квадριвалентных вакцин является их способность обеспечивать защиту от обеих циркулирующих линий вируса гриппа В (Yamagata и Victoria) [23]. Трехвалентные вакцины включают только один штамм вируса В, что может привести к недостаточной защите при циркуляции другой линии вируса В [23]. Квадριвалентные вакцины приобретают особое значение в сезоны, когда циркулируют оба штамма вируса В. Предсказать, какой штамм вируса гриппа В будет преобладать в каждом конкретном сезоне, трудно, поэтому включение обоих штаммов В в состав вакцины снижает риск ошибки в прогнозировании и, следовательно, повышает эффективность вакцинации. Таким образом, использование квадριвалентных вакцин упрощает логистику вакцинации и предлагает значительные преимущества в защите от гриппа по сравнению с трехвалентными вакцинами, благодаря более широкому охвату вирусных штаммов и снижению рисков, связанных с прогнозированием циркулирующих штаммов. Эти вакцины являются предпочтительным выбором в современных программах

вакцинации против гриппа, особенно в группах иммунокомпрометированных больных [24].

Вакцины разделяются также на живые ослабленные, инактивированные и рекомбинантные.

Инактивированные вакцины содержат убитый вирус и вызывают иммунный ответ без риска вызвать заболевание [23].

Живые аттенуированные вакцины содержат ослабленный вирус, который не может вызвать болезнь у здоровых людей, но стимулирует иммунный ответ. Данные вакцины разработаны для интраназального введения и рекомендуется только для здоровых лиц в возрасте от 2 до 49 лет. Живые вакцины противопоказаны пациентам иммунодефицитными состояниями, так как возможно развитие инфекции, вызванной вакцинальным штаммом.

Рекомбинантные вакцины представляют собой инновационный подход к вакцинации, основанный на использовании генной инженерии для создания иммуногенных белков вируса гриппа без использования живых вирусов. Вакцины, произведенные с использованием рекомбинантных технологий, такие как рекомбинантный гемагглютинин вводятся внутримышечно и не содержат яичных белков, что делает их подходящими для людей с аллергией на яйца.

Этот метод позволяет производить вакцины быстрее и с большей гибкостью, чем традиционные методы.

Адьювантные вакцины

С целью усиления выраженности и продолжительности иммунного ответа в состав вакцины добавляются адьюванты, что может стать важным преимуществом при вакцинации пациентов со стойкими или транзиторными иммунными дефектами – пожилых людей, лиц с врожденными и приобретенными иммунными дефектами. Помимо усиления и увеличения продолжительности иммунного ответа, добавление адьювантов позволяет снизить дозу антигена при сохранении эффективности вакцины. Это особенно важно в условиях ограниченных ресурсов или при необходимости быстрой массовой вакцинации [25]. Кроме того, адьюванты могут способствовать формированию более широкого иммунного ответа, что помогает

защитить от различных штаммов вируса гриппа, включая те, которые могут появиться в будущем.

Однако, использование адьювантных вакцин также связано с некоторыми недостатками, например, повышенной реактогенностью (может увеличиваться частота и интенсивность местных и системных реакций, таких как боль в месте инъекции, лихорадка и усталость), усложнением процесса производства и удорожанием вакцины. Вместе с тем, очевидно, что именно адьювантные вакцины становятся препаратами выбора для больных с иммунодефицитными состояниями.

По способу введения вакцины против гриппа классифицируются следующим образом:

- *Внутримышечные* - наиболее распространенный способ введения. Вакцина вводится в мышцу, обычно в дельтовидную мышцу плеча.

- *Внутрикожные* - вводятся в кожу, обычно в область предплечья. Они содержат меньшие дозы антигена и могут быть альтернативой внутримышечным вакцинам.

- *Интраназальные* - вводятся в виде спрея через нос, такой путь введения используется для живых ослабленных вакцин [23].

4.3.2. ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ВАКЦИНАЦИИ

ВОЗ рекомендует ежегодную вакцинацию против гриппа для всех людей старше 6 месяцев.

Особенно рекомендуется вакцинация для следующих групп:

- Дети от 6 месяцев до 5 лет;
- Беременные женщины;
- Пожилые люди старше 65 лет;
- Лица с хроническими заболеваниями, такими как астма, диабет, сердечно-сосудистые заболевания;
- Медицинские работники;
- Лица, проживающие или работающие в учреждениях длительного ухода.

Общие противопоказания к вакцинации включают:

- Тяжелые аллергические реакции на предыдущую дозу вакцины или на любой компонент вакцины;
- Синдром Гийена-Барре в анамнезе, развившийся в течение 6 недель после предыдущей вакцинации против гриппа [23].

Живые аттенуированные вакцины противопоказаны:

- Детям младше 2 лет и взрослым старше 49 лет;
- Беременным женщинам;
- Лицам с иммунодефицитными состояниями;
- Лицам с хроническими заболеваниями, такими как астма и ХОБЛ.

4.4. ВАКЦИНАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННЫМИ ДЕФЕКТАМИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

Вакцинация иммунокомпromетированных пациентов долгое время считалась опасной и неэффективной. Это мнение основывалось на опасениях, что в условиях нарушенного антителообразования эффективный поствакцинальный ответ невозможен, при этом введение живых вакцин может привести к развитию заболевания, вызванного вакцинальным штаммом. Действительно, использование живых аттенуированных вакцин у иммунокомпromетированных лиц сопряжено с высоким риском, поскольку ослабленные вирусы могут вызвать серьезные заболевания у пациентов с нарушенной функцией иммунной системы [26].

Вакцинация инактивированными, субъединичными и генноинженерными вакцинами безопасна и может быть эффективной у пациентов с иммунодефицитами. Такого рода вакцины содержат убитые вирусы или их части, которые не способны вызвать заболевание, но стимулируют иммунный ответ. Однако не только вопросы безопасности, но и вопросы эффективности были пересмотрены, в первую очередь в связи с пониманием того, что не только гуморальный ответ имеет клиническое значение в профилактике вакциноуправляемых инфекций. Хотя уровень антител у этих пациентов может быть ниже, чем у здоровых лиц, вакцинация все же обеспечивает значительный уровень защиты. У пациентов с первичными иммунодефицитами (ПИД) вакцинация против гриппа приводит к формированию

остаточного иммунитета, который существенно снижает риск тяжелого течения инфекции.

Клеточный иммунитет играет ключевую роль в защите от вирусных инфекций. Даже если уровень антител у иммунокомпromетированных пациентов ниже, Т-клеточный ответ может обеспечить дополнительную защиту. Вакцинация инактивированными вакцинами приводит к активации клеточного звена, что является критически важным для пациентов с недостаточностью гуморального иммунитета [27].

4.4.1. ВАКЦИНАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ОВИН

Одним из основных критериев диагноза ОВИН является нарушенная способность синтеза антител в ответ на инфекцию и вакцинацию. В связи с этим в течение длительного времени вакцинация, в том числе, против вируса гриппа, у таких пациентов не проводилась, так как считалась неэффективной. Кроме того, учитывая плановую заместительную терапию донорскими иммуноглобулинами, предполагалось, что эти препараты позволяют обеспечить защиту, в том числе, от вакциноуправляемых инфекций. Однако, многие вакциноуправляемые инфекции не входят в календарь обязательной вакцинации (который существенно может отличаться в разных странах, поэтому содержание антител в препаратах иммуноглобулина человека может подвергаться выраженным колебаниям в зависимости от популяции доноров).

Вирус гриппа обладает высокой изменчивостью, что является одной из основных причин необходимости ежегодной вакцинации. Главной особенностью вируса гриппа является его способность к антигенному дрейфу и антигенному сдвигу. Антигенный дрейф происходит из-за постепенных мутаций в генах вируса, кодирующих поверхностные белки: гемагглютинин и нейраминидазу, что позволяет вирусу избегать иммунного ответа, вызванного предыдущими инфекциями или вакцинациями [28]. Антигенный сдвиг, напротив, представляет собой более радикальное изменение, которое возникает в результате реассортации генов между различными штаммами вируса гриппа. Это может привести к появлению новых подтипов вируса, которые могут вызвать пандемию.

Каждый год ВОЗ проводит мониторинг циркулирующих штаммов вируса гриппа по всему миру и прогнозирует, какие штаммы будут наиболее распространены в предстоящем сезоне. На основании этих данных разрабатываются рекомендации по составу вакцин для каждого сезона. Обычно вакцина включает три или четыре штамма вируса (трехвалентные или четырехвалентные вакцины), что обеспечивает защиту против наиболее вероятных штаммов, которые будут циркулировать в наступающем сезоне [28]. Эффективность вакцины от гриппа может варьировать в зависимости от совпадения штаммов, включенных в вакцину, и тех, которые реально циркулируют в популяции. Ежегодная вакцинация особенно важна для групп высокого риска, особенно для пациентов с иммунодефицитными состояниями, в том числе пациентов с ОВИН [23]. Рассчитывать на наличие в сыворотке доноров защитных титров к актуальным штаммам вирусов не представляется возможным, во-первых, в связи с низким охватом ежегодной профилактической вакцинацией населения, в целом, против гриппа и популяции доноров, в частности. Во-вторых, учитывая, что процесс приготовления препаратов плазмы крови занимает длительный период, включающий период карантинизации не менее 6 месяцев, рассчитывать на наличие протективного титра актуальных сезонных антител не представляется возможным.

Пациенты с ОВИН сохраняют резидуальный гуморальный ответ, однако его значения часто остаются ниже, чем у здоровых лиц [27, 29].

4.4.2. РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ГРИППА БОЛЬНЫХ ОВИН:

- Все пациенты с ОВИН должны быть взяты на учет врачом кабинета иммунопрофилактики поликлиники (фельдшером ФАП) или медицинским сотрудником в случае возложения обязанностей для составления индивидуального плана вакцинации, определения тактики иммунизации и схемы введения препарата;
- При иммунизации необходимо учитывать все сопутствующие заболевания, аллергические реакции, которые могут определять дополнительные показания и противопоказания к использованию конкретных вакцин;

- Перед прививкой осуществляется полный физикальный осмотр пациента, термометрия, сбор анамнеза, с уточнением переносимости вакцинации ранее и наличия поствакцинальных осложнений для уточнения показаний и противопоказаний к вакцинации. Вакцинация проводится при наличии информированного согласия пациента (старше 14 лет), родителей (опекунов) ребенка до 14 лет, опекунов взрослых с установленной недееспособностью. Сведения о вакцинации вносятся в амбулаторную карту и Сертификат профилактических прививок (Форма №156/у-93).

- Более высокая иммуногенность отмечается после повторной вакцинации через один год одной дозой того же вакцинного препарата или введения одновременно двух доз полимер-субъединичной (адьювантной) вакцины:

а) 1 схема – однократно вводится 1 доза 0,5 мл полимер-субъединичной адьювантной вакцины против вируса гриппа. Ровно через год пациент повторно вакцинируется полимер-субъединичной адьювантной вакциной против вируса гриппа. Проведение иммунизации данными вакцинами пациентам с ОВИН согласно инструкции к препаратам;

б) 2 схема – пациент с ОВИН вакцинируется полимер-субъединичной адьювантной вакциной против вируса гриппа двумя дозами одновременно (по одному шприцу в разные руки).

Примечание: Имеющиеся клинические исследования говорят о том, что эффективность выше при вакцинации двумя дозами одновременно. Эти же исследования показали безопасность такой схемы терапии. Многоцентровых плацебо контролируемых исследований на большой выборке нет, в связи с тем, что это группа редких болезней, поэтому пока экстраполировать на всех пациентов имеющиеся данные невозможно. Учитывая, что введение 2-х доз одновременно является терапией вне инструкции к препарату, решение должно быть принято в каждом индивидуальном случае с учетом соотношения риск/польза. Назначение проводится после проведения врачебного консилиума, врачебной комиссии и получения информированного согласия пациента.

- При решении вопроса о вакцинации больных с первичными иммунодефицитами не требуется дополнительных исследований иммунного статуса, так как диагноз уже верифицирован;

- Данных о негативном влиянии заместительной терапии на формирование поствакцинального ответа после других вакцин нет. Таким образом, заместительная терапия должна быть продолжена во время проведения вакцинации пациентов с ОВИН в обычном режиме;

- Иммуносупрессивная терапия (глюкокортикоидами, цитостатиками, таргетные препараты и др.) не является противопоказанием для проведения вакцинации пациентов с ОВИН против гриппа, однако может обуславливать неэффективность вакцинации. Оснований полагать, что она увеличит риск побочных эффектов, в настоящее время нет;

- Не рекомендуется проведение вакцинации против гриппа в период острых инфекционных заболеваний, обострений сопутствующих заболеваний. Вакцинацию следует провести через 2-4 недели после выздоровления или наступления относительной ремиссии;

- Рекомендуется проведение вакцинации против гриппа контактных лиц/родственников пациента с ОВИН. Исходя из того, что все доступные на сегодняшний день вакцины не являются живыми, нет необходимости изолировать привитых после вакцинации от пациентов с ОВИН.

4.4.3. ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ПРОФИЛАКТИКА

Помимо вакцинации важная роль отводится соблюдению общегигиенических мероприятий в период всплеска респираторных инфекций – ношение масок, мытье рук и др. Ключевой мерой профилактики остается и вакцинация против гриппа окружения пациентов с иммунодефицитными состояниями для формирования безопасной окружающей среды.

5. Заключение

В данных методических рекомендациях отражены современные подходы к вакцинации больных с ОВИН. Внедрение новой схемы вакцинации, а именно повторной ежегодной вакцинации или введение больших доз, позволит снизить затраты на лечение осложнений гриппа, улучшить эффективность профилактики заболевания, сократить частоту госпитализаций, уменьшить число дней по листу нетрудоспособности, повысить качество жизни больных. Однако, учитывая, что данные по эффективности и безопасности новых схем ограничены в мире (данная патология является орфанной, исследования ограничиваются когортными), принятие решения об использовании данной схемы требует индивидуального подхода с анализом соотношения риск/польза.

Библиография

- [1] World Health Organization Global influenza strategy 2019-2030. Geneva:; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Cataloguing-in-Publication (CIP) data. / World Health Organization, Centers for Disease Control and Prevention. CDC – , 2019.– 34с.
- [2] Chapel H. Common variable immunodeficiency disorders: division into distinct clinical phenotypes / Chapel H., Lucas M., Lee M., Bjorkander J., Webster D., Grimbacher B., Fieschi C., Thon V., Abedi M.R., Hammarstrom L. // Blood – 2008. – Т. 112 – № 2 – С.277–286.
- [3] Azizi G. Autoimmunity in Primary Antibody Deficiencies / Azizi G., Ahmadi M., Abolhassani H., Yazdani R., Mohammadi H., Mirshafiey A., Rezaei N., Aghamohammadi A. // International Archives of Allergy and Immunology – 2016. – Т. 171 – № 3–4 – С.180–193.
- [4] Yazdani R. Asthma and Allergic Diseases in a Selected Group of Patients With Common Variable Immunodeficiency / Yazdani R., Heydari A., Azizi G., Abolhassani H., Aghamohammadi A. // Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology – 2016. – Т. 26 – № 3 – С.209–211.
- [5] Shearer W.T. Recommendations for live viral and bacterial vaccines in immunodeficient patients and their close contacts / Shearer W.T., Fleisher T.A., Buckley R.H., Ballas Z., Ballow M., Blaese R.M., Bonilla F.A., Conley M.E., Cunningham-Rundles C., Filipovich A.H., Fuleihan R., Gelfand E.W., Hernandez-Trujillo V., Holland S.M., Hong R., Lederman H.M., Malech H.L., Miles S., Notarangelo L.D., Ochs H.D., Orange J.S., Puck J.M., Routes J.M., Stiehm E.R., Sullivan K., Torgerson T., Winkelstein J. // Journal of Allergy and Clinical Immunology – 2014. – Т. 133 – № 4 – С.961–966.
- [6] Sobh A. Vaccination in Primary Immunodeficiency Disorders / Sobh A., Bonilla F.A. // The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice – 2016. – Т. 4 – № 6 – С.1066–1075.
- [7] Bonilla F.A. Update: Vaccines in primary immunodeficiency / Bonilla F.A. // Journal of Allergy and Clinical Immunology – 2018. – Т. 141 – № 2 – С.474–481.
- [8] Alexia C. Polyoxidonium® Activates Cytotoxic Lymphocyte Responses Through Dendritic Cell Maturation: Clinical Effects in Breast Cancer / Alexia C., Cren M., Louis-

Plence P., Vo D.-N., Ahmadi Y. El, Dufourcq-Lopez E., Lu Z.-Y., Hernandez J., Shamilov F., Chernysheva O., Vasilieva M., Vorotnikov I., Vishnevskaya Y., Tupitsyn N., Rossi J.-F., Villalba M. // *Frontiers in Immunology* – 2019. – Т. 10.

[9] Kostinov M.P. Prospective randomized open-label comparative study of immunogenicity after subunit and polymeric subunit influenza vaccines administration among mothers and infants / Kostinov M.P., Cherdantsev A.P., Kuselman A.I., Akhmatova N.K., Kostinova A.M., Deryabina E.V., Demina E.O., Kostinov A.M. // *Human Vaccines & Immunotherapeutics* – 2018. – Т. 14 – № 12 – С.2971–2978.

[10] Society E. ESID Registry - Working definitions for clinical diagnosis of PID / Society E., Immunodeficiencies F. // *ESID Registry - Working definitions for clinical diagnosis of PID* – 2019. – № Cid – С.1–205

[11] Хаитов Р.М. Иммунология:учебник/Р.М.Хаитов.- 2-е изд., перераб и доп.- Москва:ГЕОТАР-медиа.-2015.-521 с.

[12] Picard, C. International Union of Immunological Societies: 2017 Primary Immunodeficiency Diseases Committee report on inborn errors of immunity/ C. Picard, Gaspar H. Bobby, W. Al-Herz, A. Bousfha, JL. Casanova, T. Chatila, et al.// *J Clin Immunol.* – 2018. – V. 8(1). – P. 96–128. <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0464-9>.

[13] Aksentijevich, Cecilia Polivona. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee/ Cecilia Polivona Aksentijevich, Aziz Bousfiha Ahmed, et al.// *Journal of Human Immunity (JHI).* – April 2025. – 1(1). DOI: 10.70962/jhi.20250003.

[14] Milito, C. Vaccination in PADs./ C. Milito, V. Soccodato, G.Collalti, A. Lanciarotta, I. Bertozzi, M. Rattazzi, R. Scarpa, F. Cinetto// *Vaccines.* – 2021.– 9(6). – 626. <https://doi.org/10.3390/vaccines9060626>.

[15] Salzer, U. Mutations in TNFRSF13B encoding TACI are associated with common variable immunodeficiency in humans/ U. Salzer, H. M. Chapel, A. D. Webster, et al. // *Nature Genetics.* – 2011. –37(8). – 820-828. DOI: 10.1038/ng1590

[16] Hammarström, L. Selective IgA deficiency (SIgAD) and common variable immunodeficiency (CVID)/ L. Hammarström, I. Vorechovsky, D. Webster // *Clinical and*

Experimental Immunology. – 2013. – V. 120(2). – P. 225-231. DOI: 10.1046/j.1365-2249.2000.01131.x

[17] Yong, P.F. "A rose is a rose is a rose," but CVID is not CVID: Common variable immune deficiency (CVID), what do we know in 2011? / P.F. Yong, J. E. Thaventhiran, B.Grimbacher // *Advances in Immunology*. – 2018. – V.111. – P. 47-107. DOI: 10.1016/B978-0-12-385991-4.00002-6

[18] Warnatz, K. Severe deficiency of switched memory B cells (CD27+IgM-IgD-) in subgroups of patients with common variable immunodeficiency: a new approach to classify a heterogeneous disease/ K. Warnatz, A. Denz, R. Dräger et al.// *Blood*. – 2006. – V. 99(5). – P. 1544-1551. DOI: 10.1182/blood.v99.5.1544

[19] Ameratunga, R. Comparison of diagnostic criteria for common variable immunodeficiency disorder/ R. Ameratunga, M. Brewerton, C. Slade, A. Jordan, D. Gillis, R. Steele, W. Koopmans, S.T. Woon // *Front Immunol*. – 2014. – Sep 15.–5:415. doi: 10.3389/fimmu.2014.00415. PMID: 25309532; PMCID: PMC4164032.

[20] Seidel, M.G. The European Society for Immunodeficiencies (ESID) Registry: Recent advancements in the epidemiology of Primary Immunodeficiencies and how does that translate in clinical care/ M.G. Seidel, G. Kindle, B. Gathmann et al. // *Allergy AsthmaClin Immunol*. – 2020.– 16:72. DOI: 10.1186/s13223-020-00470-1.

[21] Bonilla, FA International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders / F.A. Bonilla, I. Barlan, H. Chapel et al.// *J Allergy Clin Immunol Pract*. – 2016.– V.4(1). – P. 38-59. DOI: 10.1016/j.jaip.2015.07.025.

[22] World Health Organization. "Up to 650 000 people die of respiratory diseases linked to seasonal flu each year." Доступно по ссылке: [WHO](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/seasonal-influenza).

[23] Grohskopf, L.A. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2020–21 Influenza Season / L.A. Grohskopf, L.Z. Sokolow, K.R. Broder, et al.// *MMWR Recomm Rep*. – 2020. –V.69(8). – P.1-24. DOI: 10.15585/mmwr.rr6908a1

[24] Lee, B.Y. The economic value of a quadrivalent versus trivalent influenza vaccine/ B.Y. Lee, S.M. Bartsch, A.M. Willig. // *Vaccine*. – 2012. – V.30(52). – P.7443-7446. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.10.021.

- [25] Khademi, F. Adjuvants and Vaccines: Mechanisms, Design and Evaluation / F. Khademi, H. Vaez, H. Momtaz, H.F. Naja// Vaccine Research. – 2017. – V.4(1). – P.12-24. DOI: 10.18869/acadpub.jivr.4.1.12
- [26] Rubin, L.G. IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host/ L.G. Rubin, M.J. Levin, P. Ljungman, et al.// Clin Infect Dis. –2014. – V.58(3). – P. 309-318. DOI: 10.1093/cid/cit816
- [27] Костинова, А.М. Оценка способности формирования поствакцинального иммунитета против вируса гриппа у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью: диссертация на соискание степени кандидата медицинских наук. — Москва, 2023. — 159с. <https://www.dissercat.com/content/otsenka-sposobnosti-formirovaniya-postvaksinalnogo-immuniteta-protiv-virusa-grippa-u-patsie>
- [28] Krammer, F. Influenza / F. Krammer, G.J. D. Smith, R.A.M. Fouchier et al. // Nature Reviews Disease Primers. – 2018. – 4(1). –3. DOI: 10.1038/s41572-018-0002-y
- [29] Патент № 2800858 Российская Федерация, МПК А61К 39/145 (2006.01)А61К 31/787 (2006.01) А61Р 31/16 (2006.01) А61К 45/06 (2006.01). Способ формирования поствакцинального иммунитета против вируса гриппа у пациентов с общей вариабельной иммунной недостаточностью: № 2022125468: заявл. 29.09.2022 : опубл. 31.07.2023 / Хаитов М.Р., Свитич О.А., Костинова А.М., Латышева Е.А., Ахматова Н.К., Костинов М.П., Латышева Т.В. – 56 с.

Библиографические данные

УДК 616-039.71

МКС 07.100.01

Ключевые слова: вакцинация, грипп, общая переменная иммунная недостаточность, первичный иммунодефицит, вакцинопрофилактика.

Список исполнителей

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Государственный научный центр «Институт иммунологии»
Федерального медико-биологического агентства
(ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России)**

Система стандартизации в здравоохранении Российской Федерации

Группа 12. Требования к профилактике заболеваний, защите населения от повреждающих факторов, охране репродуктивного здоровья и оказанию медико-социальной помощи

Раздел 3. Эпидемиология. Подгруппа 3.3.1 Вакцинопрофилактика

**ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВОГРИППОЗНОЙ ВАКЦИНОЙ БОЛЬНЫХ ОБЩЕЙ
ВАРИАБЕЛЬНОЙ ИММУННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

Методические рекомендации

ФГБУ "ГНЦ Институт иммунологии" ФМБА России МР 12. № 1-2025

Заместитель директора по
клинической работе, главный врач,
д-р мед. наук, профессор



Н.И. Ильина

Исполнители:

заведующий отделением интенсивной терапии
д-р мед. наук, профессор



Т.В. Латышева

заведующий отделением иммунопатологии
д-р мед. наук



Е.А. Латышева

заведующий лабораторией вакцинопрофилактики
и иммунотерапии аллергических заболеваний



М.П. Костинов

д-р мед. наук, член-корр. РАН, профессор
научный консультант лаборатории механизмов
регуляции иммунитета



Н.К. Ахматова

д-р мед. наук, профессор
врач аллерголог-иммунолог
отделения иммунопатологии
канд. мед. наук



А.М. Костинова