

ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ У СЕРОНЕГАТИВНЫХ К ВИРУСУ ГРИППА БОЛЬНЫХ ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

Р.Г. Яппаров¹, Д.А. Лиознов^{2,3}, Е.Ю. Карнаухова³, В.А. Ларионов³, Т.Л. Галанкин³

¹ Республиканский центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями, Уфа, Россия

² Научно-исследовательский институт гриппа, Санкт-Петербург, Россия

³ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

Post-vaccination immune response in seronegative to influenza virus HIV-infected patients

R.G. Yapparov¹, D.A. Lioznov^{2,3}, E.Yu. Karnaukhova³, V.A. Larionov³, T.L. Galankin³

¹ Republican center for prevention and control of AIDS and infectious diseases, Ufa, Russia

² Research Institute of Influenza, Saint-Petersburg, Russia

³ First Saint-Petersburg State Medical University named after academician I.P. Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

Резюме

Цель: оценка иммуногенности вакцинации от гриппа ВИЧ-инфицированных взрослых, исходно серонегативных к вирусу гриппа.

Материалы и методы: вакцинировали от гриппа 175 ВИЧ-инфицированных и 50 здоровых добровольцев на базе Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД г. Уфы в ноябре 2016 г. 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-й и 150-й дни после вакцинации. Анализ поствакцинальной динамики антител к вирусу гриппа провели у 12 больных ВИЧ-инфекцией (7 %) и 13 человек из контрольной группы (26 %) с титром антител ниже протективного значения (1/40) согласно критериям иммуногенности противогриппозных вакцин для всех субтипов антигенов вакцины.

Результаты: от 2 до 7 % ВИЧ-инфицированных и от 12 до 24 % здоровых лиц были исходно серонегативны к антигенам трех вирусов гриппа. 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-му дню, у всех привитых не снижался до 150-го дня после вакцинации.

Анализ у ВИЧ-инфицированных с разным количеством CD4-лимфоцитов показал, что большинство привитых вырабатывают минимальное протективное количество антител (1/40); при уровне CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл наблюдали четырехкратный и более рост титра в динамике.

Заключение: однократная иммунизация ВИЧ-инфицированных стандартной вакциной для сезонной профилактики гриппа недостаточна для формирования полноценного иммунного ответа. Малая выборка исследования не позволяет экстраполировать результаты исследования на большие когорты больных ВИЧ-инфекцией. Для разработки рекомендаций по вакцинопрофилактике гриппа у больных ВИЧ-инфекцией требуются дальнейшие исследования.

Abstract

The purpose of the study. To evaluate immunogenicity of influenza vaccination in HIV-infected adults initially seronegative to influenza virus.

Materials and methods. There were 175 HIV-infected persons and 50 healthy volunteers vaccinated against influenza in Republican center of AIDS (Ufa) in 2016-November. Titers of antibodies to influenza virus (A [H1N1], A [H3N2] and B) were detected in standard hemagglutination-inhibition reaction: before (day 0) and after (on 21th and 150th days) vaccination. Post-vaccination trends of antibodies to influenza virus were analyzed in 12 HIV-infected patients (7 %) and 13 subjects from control group (26 %) with the titer of antibodies lower than protective level (1/40) according to the criteria of immunogenicity for influenza vaccines for all subtypes of its antigens.

Results. The shares of initially seronegative were 2–7 % for HIV-infected and 12–24 % Saint-Petersburg for healthy persons. Seroconversion coefficient varied from 1,6 to 2,3; seroconversion rate varied from 0 to 25 %; seroprotection rate – from 67 % for A (H1N1) to 100 % for A (H3N2) and B. The titer of antibodies detected on day 21 didn't decrease up to day 150 in all vaccinated persons.

The analysis of the titer in HIV-infected adults with the different levels of CD4-cells demonstrated achievement of minimal protective level (1/40) in the majority of cases, and at least fourfold increase of the titer was determined when CD4-cells level was 350 cells/ μ l.

Conclusion. Single immunization of HIV-infected adults with standard vaccine for seasonal prevention of influenza is insufficient for creation of adequate immune response. A small sample of the study does not allow extrapolating the results of studies to large cohorts of patients with HIV infection. Further research is required to develop recommendations for vaccine prevention of influenza in patients with HIV infection.

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

Введение

Грипп занимает ведущие позиции в структуре инфекционной патологии человека, являясь наиболее серьезным заболеванием среди ОРВИ, регулярно вызывая эпидемии и пандемии, что определяет не только медицинское, но и экономическое бремя болезни. Значительные негативные последствия тяжелых и осложненных форм гриппа, в том числе летальные исходы, развиваются у людей из так называемых групп риска [1]. ВИЧ-инфицированные люди имеют высокий риск развития осложнений гриппозной инфекции, превышающий уровень в общей популяции больных гриппом. Наиболее характерно это для пациентов, не получающих антиретровирусную терапию (АРВТ) [2].

Эффективным способом профилактики гриппа признана ежегодная, так называемая сезонная вакцинация. ВОЗ рекомендует обязательную ежегодную вакцинацию беременным женщинам, детям до 5 лет, пожилым людям, лицам с хроническими болезнями или иммунодефицитными состояниями, работникам здравоохранения [3].

Многолетний опыт вакцинопрофилактики гриппа у ВИЧ-инфицированных лиц подтверждает возможность и целесообразность её проведения. Значительное число зарубежных публикаций освещает различные исследования в этой области. Клиническая безопасность и переносимость гриппозных вакцин у ВИЧ-инфицированных не отличается от здоровых лиц, общая и местная реактогенность выражена слабо или умеренно, а частота нежелательных явлений, включая серьёзные, не превышает уровень реакций в популяции, в том числе в исследованиях с применением живой ослабленной вакцины от гриппа [4]. В ряде исследований выявляли повышение вирусной нагрузки ВИЧ в плазме крови в поствакцинальный период, что в большинстве случаев было сопряжено с невысоким уровнем CD4-лимфоцитов и отсутствием АРВТ. Но более поздние и лучше организованные исследования гораздо реже показывали увеличение РНК ВИЧ и доказали транзиторность такого эффекта, отсутствие при этом депрессии числа CD4-лимфоцитов и клинического значения на течение ВИЧ-инфекции [5].

Несмотря на хороший профиль безопасности и переносимости противогриппозных вакцин, остаются дискуссионными вопросы их эффективности у ВИЧ-инфицированных лиц. Клинический профилактический эффект вакцинации в исследованиях разных лет оценен от 30 до 85%. Посту-

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

лируется факт сниженной иммунологической эффективности вакцин у ВИЧ-инфицированных: защитные титры антител вследствие вакцинации вырабатываются хуже, и их уровень снижается быстрее по сравнению с населением в целом. Поэтому исследования последнего десятилетия направлены на поиск оптимальных средств, схем и сроков вакцинопрофилактики гриппа у больных ВИЧ-инфекцией [6, 7].

Ряд национальных и международных ассоциаций по изучению ВИЧ-инфекции (США, Великобритания, Франция, Европейское клиническое общество) сформулировали для своих стран рекомендации по вакцинации ВИЧ-инфицированных от гриппа [8–10]. Общий принцип — необходима ежегодная вакцинация инактивированной трех- или четырехвалентной вакциной [11]. Во Франции разрешено применение живой вакцины у ВИЧ-инфицированных лиц при количестве CD4-лимфоцитов более 200 клеток/мкл [12]. Двукратная иммунизация ВИЧ-инфицированных лиц против гриппа рекомендована Австралийским национальным руководством по иммунизации [13].

В нашей стране для массовой иммунизации применяют прежде всего вакцины от гриппа отечественного производства. Разработаны клинические рекомендации по вакцинопрофилактике для детей, больных ВИЧ-инфекцией [14, 15]. В то же время отсутствуют национальные нормативные документы по вакцинации против гриппа ВИЧ-инфицированных взрослых. С учетом потребности клинической практики необходима разработка таких рекомендаций с указанием препаратов, схем и сроков вакцинации. Вышеуказанное определяет актуальность исследования безопасности и эффективности иммунопрофилактики гриппа у взрослых больных ВИЧ-инфекцией.

Цель исследования — оценить иммунный ответ на вакцинацию против гриппа у ВИЧ-инфицированных взрослых, не имеющих защитных титров специфических противогриппозных антител.

Материалы и методы

В ноябре 2016 г. на базе Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (Республика Башкортостан, г. Уфа) провели вакцинацию от гриппа 175 ВИЧ-инфицированных взрослых (основная группа, средний возраст 38 лет (от 20 до 70 лет), стадия ВИЧ-инфекции III–IVБ, 124 человека получали АРВТ) и 50 практически здоровых взрослых добро-

вольцев (группа сравнения, средний возраст 41 год (от 17 до 60 лет)).

Для вакцинопрофилактики применяли гриппозную тривалентную инактивированную субъединичную вакцину для внутримышечного и подкожного введения. В её составе антигены (гемагглютинин и нейраминидаза), выделенные из очищенных вирусов гриппа типов А и В, выращенных на куриных эмбрионах, и иммуoadъювант, без консервантов. Состав вакцины соответствовал рекомендациям ВОЗ для эпидемического сезона 2016 – 2017 гг. и включал антигены вирусов гриппа подобных А/Калифорния/7/2009 (H1N1)pdm09, А/Гонконг/4801/2014 (H3N2), В/Брисбен/60/2008. Вакцину вводили однократно одну дозу внутримышечно.

Для оценки напряженности иммунного ответа к вирусам гриппа вакцинированным проводили серологические исследования до вакцинации (0 день), на 21-й и 150-й дни после вакцинации стандартной методикой определения титров антител в реакции торможения геагглютинации (РТГА) в соответствии с описанием МУ 3.3.21758 – 03 [16]. Результаты РТГА оценили согласно критериям иммуногенности Комитета по патентованным лекарственным препаратам Европейского агентства по оценке лекарственных средств (CPMP EMEA, табл. 1) [17].

Таблица 1

Критерии иммуногенности гриппозных вакцин у здоровых добровольцев (CPMP EMEA)*

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

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

Ретроспективно по результатам исследования РТГА до введения вакцины (0 день) определили группу привитых, исходно не имевших иммунного ответа к вирусам гриппа (титр антител ниже 1/40). Дальнейший анализ иммуногенности, представленный в статье, проводили в этой группе вакцинированных.

Протокол исследования и информированное согласие для участников исследования были одобрены локальным этическим комитетом Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД 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 и обсуждение

До вакцинации не имели защитного уровня антител к вирусу гриппа А (H1N1) 12 больных ВИЧ-инфекцией (7%) и 11 человек из контрольной группы (22%), из них также не имели серопротекцию к вирусам гриппа А (H3N2) и В (Brisbane) 3 и 5 пациентов из основной группы и 6 и 10 здоровых соответственно. Ещё у 2 человек из контрольной группы исходный титр антител к вирусу гриппа В (Brisbane) был ниже протективного.

В группе больных ВИЧ-инфекцией было 8 мужчин и 4 женщины в возрасте от 28 до 66 лет (средний возраст $38,5 \pm 10,0$ лет). Среди них восьмерым была установлена стадия III ВИЧ-инфекции, трем – IVA и одному пациенту – стадия IVB. При этом в период проведения исследования количество CD4-лимфоцитов в этой выборке составило от 128 до 651 кл/мкл (среднее количество $388,8 \pm 176,5$ кл/мкл). АРВТ получали 8 больных. В структуре сопутствующей патологии отмечены хронические вирусные гепатиты – 4 человека, хронические заболевания пищеварительной системы – 3 пациента, хронические заболевания почек, туберкулез в анамнезе и онихомикоз – по 1 больному. В группе здоровых лиц были 4 мужчины и 9 женщин от 19 до 59 лет (средний возраст $42,8 \pm 13,2$ лет).

Клиническое наблюдение за привитыми в обеих группах в ранний и отдаленный поствакцинальный период показало отсутствие серьезных

нежелательных явлений. Были зафиксированы местные и общие реакции слабой степени выраженности, которые имели транзиторный характер и не требовали медикаментозной коррекции. За период наблюдения у привитых не были зарегистрированы случаи гриппа и острых респираторных вирусных инфекций.

Динамика титров антител к антигенам вирусов гриппа у привитых представлена на рисунках 1 – 3. Как видно из графиков, у здоровых добровольцев на 21-й день после вакцинации отмечен четырехкратный прирост титров антител ко всем трем вакцинальным штаммам вируса гриппа и сохранение такого высокого титра до 150-го дня наблюдения. У ВИЧ-инфицированных отмечен менее выраженный иммунный ответ, не достигший четырехкратного увеличения в динамике ни к одному из антигенных вариантов вируса гриппа. При этом титр антител, зарегистрированный на 21-й день, сохранялся практически без изменений до 150-го дня наблюдения.

Средний геометрический титр антител для каждого вакцинального варианта вируса гриппа был значимо выше у здоровых лиц по сравнению с пациентами основной группы как на 21-й день, так и на 150-й день (табл. 2). Кроме того, у привитых контрольной группы зарегистрированы значимые различия титров антител на 21-й и 150-й дни по сравнению с исходным уровнем ко всем исследуемым вирусам вакцины. В то же время у больных ВИЧ-инфекцией в динамике по сравнению с исходным уровнем значимо различались титры антител к вирусам гриппа А (H1N1) и В (Brisbane).

Результаты расчета показателей иммуногенности представлены в таблице 3. У здоровых лиц показатели сероконверсии, серопротекции и коэффициент сероконверсии полностью соответствовали критериям иммуногенности для всех трех вакцинальных штаммов вируса гриппа на 21-й и 150-й день после вакцинации. У больных ВИЧ-инфекцией серопротекция (выработка антител в титре 1/40 и выше) к вирусам гриппа А (H3N2) и

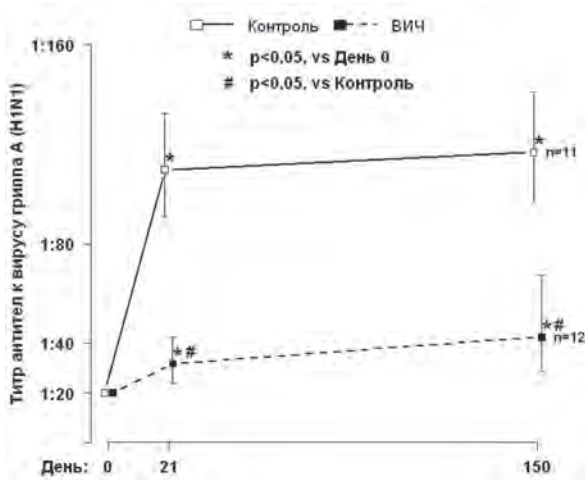


Рис. 1. Динамика титров антител к антигену вируса гриппа А (H1N1). Вертикальными отрезками отмечены доверительные 95% интервалы

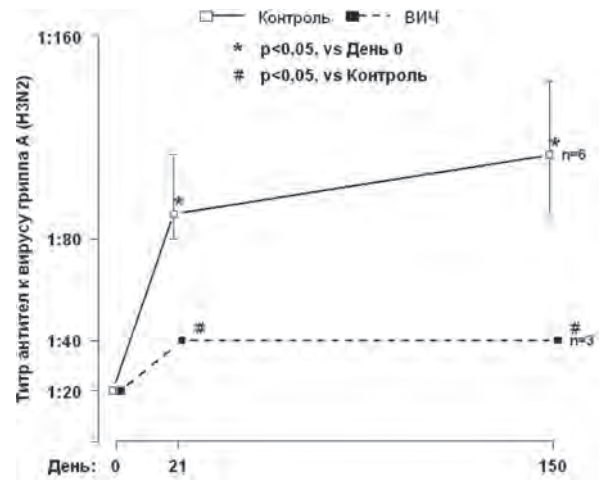


Рис. 2. Динамика титров антител к антигену вируса гриппа А (H3N2). Вертикальными отрезками отмечены доверительные 95% интервалы

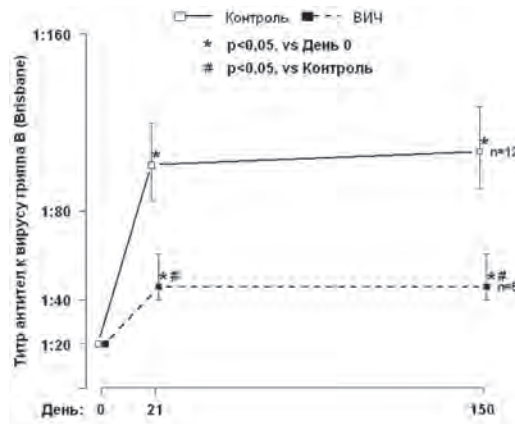


Рис. 3. Динамика титров антител к антигену вируса гриппа В (Brisbane). Вертикальными отрезками отмечены доверительные 95% интервалы

Таблица 2

Средние геометрические титры антител к вакцинальным вирусам гриппа у больных ВИЧ-инфекцией и лиц контрольной группы с исходными значениями показателей менее 1/40

Группа	День 21		День 150	
<i>A (H1N1)</i>				
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)**	
<i>A (H3N2)</i>				
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)*	
<i>B (Brisbane)</i>				
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.

Таблица 3

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

Группа	A (H1N1)		A (H3N2)		B (Brisbane)	
	ВИЧ + n = 12	Здоровые n = 11	ВИЧ + n = 3	Здоровые n = 6	ВИЧ + n = 5	Здоровые n = 12
<i>Коэффициент сероконверсии, ≥ 2,5</i>						
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
<i>Показатель сероконверсии, ≥ 40 %</i>						
День 21	16,7%	100%	0%	100%	20%	100%
День 150	25,0%	100%	0%	100%	20%	100%
<i>Показатель серопротекции, ≥ 70 %</i>						
День 21	50,0%	100%	100%	100%	100%	100%
День 150	66,7%	100%	100%	100%	100%	100%

В (Brisbane) зарегистрирована к 21-му дню у всех привитых, защитный титр антител сохранился до 150-го дня. Но при этом антитела к вирусу А (H1N1) достигли протективных значений к 21-му дню у 6 человек, к 150-му дню – у 8 из 12 человек.

Учитывая разную степень иммуносупрессии у больных ВИЧ-инфекцией, провели анализ динамики титра антител в зависимости от числа CD4-лимфоцитов в сыворотке крови. Как видно из данных таблицы 4, независимо от количества CD4-лимфоцитов, прослеживалась схожая тенденция недостаточной выработки защитного уровня антител у большинства вакцинированных. Факти-

чески достаточный уровень серопротекции к вирусу гриппа А (H1N1) (титр антител 1/40 и выше) на 21-й день после вакцинации зарегистрирован у 5 из 11 привитых с числом CD4-лимфоцитов более 200 кл/мкл. Сероконверсия с четырехкратным ростом титра антител на 21-й день после вакцинации – у 2 из 7 привитых с числом CD4-лимфоцитов более 350 кл/мкл к вирусу гриппа А (H1N1) и одного из 3 больных с числом CD4-лимфоцитов 200–350 кл/мкл к вирусу гриппа В. При оценке напряженности иммунного ответа на 150-й день после вакцинации снижения титров антител не отмечали ни в одном случае.

Динамика иммунного ответа у больных ВИЧ-инфекцией в зависимости от количества CD4-лимфоцитов (кл/мкл)

Динамика титров антител			ВИЧ-инфицированные, чел.			
			CD4<200	CD4 200–350	CD4 350–500	CD4>500
A (H1N1)	День 0	1:20	1	4	3	4
	День 21	1:20	1	2	2	2
		1:40	–	2	–	1
		≥ 1:80	–	–	1	1
	День 150	1:20	1	1	1	1
		1:40	–	3	1	1
≥ 1:80		–	–	1	2	
A (H3N2)	День 0	1:20	–	2	–	1
	День 21	1:40	–	2	–	1
		≥ 1:80	–	–	–	–
	День 150	1:40	–	2	–	1
		≥ 1:80	–	–	–	–
B (Brisbane)	День 0	1:20	–	3	–	2
	День 21	1:40	–	2	–	2
		≥ 1:80	–	1	–	–
	День 150	1:40	–	2	–	2
		≥ 1:80	–	1	–	–

Таким образом, показатели поствакцинального иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных лиц, не имевших исходно антител к гриппу, не соответствовали критериям развития полноценного иммунного ответа на вакцинацию. Однако в случае формирования после вакцинации протективного уровня антител он сохранялся достаточный для сезонной защиты от гриппа период – за время наблюдения (150 дней) у привитых ВИЧ-инфицированных не зарегистрировано случаев гриппа и острых респираторных заболеваний. Отмечена хорошая переносимость, безопасность и ареактогенность вакцины у больных с разными стадиями ВИЧ-инфекции.

Заключение

Малая выборка исследования не позволяет экстраполировать результаты исследования на большие когорты больных ВИЧ-инфекцией. Однако наши результаты не противоречат данным зарубежных исследований. Больные ВИЧ-инфекцией хуже формируют иммунный ответ на однократную вакцинацию от гриппа. Вероятно, для ВИЧ-инфицированных необходимо изменение схемы вакцинации. Для разработки рекомендаций по вакцинопрофилактике гриппа у больных ВИЧ-инфекцией требуются дальнейшие исследования.

Литература

1. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа. – М.: Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2016. – URL: https://petsu.ru/files/user/fdbd9903df09bb6f04f397450a13732b/Recom_Flu.pdf
2. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:441-6.
3. 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
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 Sep 29;32(43):5585-92.
6. 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.
7. Crum-Cianflone NF, Wallace MR. Vaccination in HIV-infected adults. *AIDS Patient Care STDS*. 2014 Aug; 28(8):397-410.
8. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB; on behalf of the Advisory Committee on Immunization Practices Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2017. *Ann Intern Med*. 2017;166:209–219.
9. British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015. <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Immunisation/consultation/BHIVA-Immunisation-Guidelines-2015-Consultation.pdf>. Accessed Mar 30, 2017.

10. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of HIV. Version 8.2. January 2017. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Accessed Mar 30, 2017.

11. Crum-Cianflone NF, Sullivan E. Vaccinations for the HIV-Infected Adult: A Review of the Current Recommendations, Part I. *Infect Dis Ther.* 2017 Sep; 6(3): 303–331.

12. Frésard A, Gagneux-Brunon A, Lucht F, et al. Immunization of HIV-infected adult patients — French recommendations. *Hum Vaccin Immunother.* 2016 Nov; 12(11): 2729–2741.

13. The Australian immunization handbook. 10th ed. 2013: 158.

14. Харит, С.М. Результаты сочетанного введения вакцины против гриппа и вакцин Национального календаря прививок у детей с соматической патологией и иммунодефицитными состояниями/ С.М. Харит [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2014. — № 13 (1). — С. 148–154.

15. Клинические рекомендации (протокол лечения) оказания медицинской помощи детям с клинической ситуацией «Вакцинопрофилактика детей с ВИЧ-инфекцией (В-23)», 2015. — URL: <http://niidi.ru/dotAsset/7c142c9c-4b64-444d-b1f4-af74af7386d8.pdf>

16. Методы определения качества иммунобиологических препаратов для профилактики гриппа // Методические указания МУ 3.3.2.1758-03. — М., 2003.

17. 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.

References

1. Metodicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju grippa. Ministerstvo zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii. Moskva, 2016. URL: https://petsru.ru/files/user/fd-bd9903df09bb6f04f397450a13732b/Recom_Flu.pdf

2. Lin JC, Nichol KL. Excess mortality due to pneumonia or influenza during influenza seasons among persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:441-6.

3. Rekomendacii Evropejskogo regional'nogo bjuro VOZ po vakcinacii protiv grippa v zimnij sezon 2016–2017 гг. URL: http://www.euro.who.int/___data/assets/pdf_file/0004/321844/recommendations-influenza-vaccination-2016-2017-winter-season-ru.pdf

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 Sep 29;32(43):5585-92.

6. 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.

7. Crum-Cianflone NF, Wallace MR. Vaccination in HIV-infected adults. *AIDS Patient Care STDS.* 2014 Aug; 28(8):397-410.

8. Kim DK, Riley LE, Harriman KH, Hunter P, Bridges CB; on behalf of the Advisory Committee on Immunization Practices Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2017. *Ann Intern Med.* 2017;166:209–219.

9. British HIV Association Guidelines on the Use of Vaccines in HIV-Positive Adults 2015. <http://www.bhiva.org/documents/Guidelines/Immunisation/consultation/BHIVA-Immunisation-Guidelines-2015-Consultation.pdf>. Accessed Mar 30, 2017.

10. European AIDS Clinical Society (EACS) Guidelines for the treatment of HIV. Version 8.2. January 2017. <http://www.eacsociety.org/guidelines/eacs-guidelines/eacs-guidelines.html>. Accessed Mar 30, 2017.

11. Crum-Cianflone NF, Sullivan E. Vaccinations for the HIV-Infected Adult: A Review of the Current Recommendations, Part I. *Infect Dis Ther.* 2017 Sep; 6(3): 303–331.

12. Frésard A, Gagneux-Brunon A, Lucht F, et al. Immunization of HIV-infected adult patients — French recommendations. *Hum Vaccin Immunother.* 2016 Nov; 12(11): 2729–2741.

13. The Australian immunization handbook. 10th ed. 2013: 158.

14. Kharit S.M., Ruleva A.A., Goleva O.V., Kalinogorskaya O.S., Apryatina V.A. Results of the Immunization According to the National Calendar Associated with Vaccination against Influenza in Children with Somatic Disorders and Immunodeficiency // *Voprosy sovremennoi pediatrii.* 2014; 13 (1): 148–154.

15. Klinicheskie rekomendacii (protokol lechenija) okazaniya medicinskoj pomoshhi detjam s klinicheskoj situaciej «Vakcinoprofilaktika detej s VICH-infekciej (B-23)», 2015. URL: <http://niidi.ru/dotAsset/7c142c9c-4b64-444d-b1f4-af74af7386d8.pdf>

16. Metody opredelenija kachestva immunobiologicheskikh preparatov dlja profilaktiki grippa // Metodicheskie ukazaniya MU 3.3.2.1758-03. — М., 2003

17. 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.

Авторский коллектив:

Яппаров Рафаэль Галиевич — главный врач, врач-инфекционист Республиканского центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями Республики Башкортостан; тел.: 8(347)251-11-36, e-mail: rafdok@yandex.ru

Лиюзов Дмитрий Анатольевич — заместитель директора по научной работе Научно-исследовательского института гриппа, заведующий кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, д.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: dlioznov@yandex.ru

Карнаухова Елена Юрьевна — доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-70-58; e-mail: elena_yk@list.ru

Ларионов Всеволод Александрович — студент 6-го курса Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. академика И.П. Павлова; тел.: +7-921-945-34-82, e-mail: vsevolod.larionov@gmail.com

Галанкин Тимофей Леонидович — заведующий лабораторией фармакоэпидемиологии и фармакокинетики Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова, к.м.н.; тел.: 8(812)338-67-28; e-mail: galankint@gmail.com