

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-79-85>

## Клинические и иммунологические аспекты пневмококковой вакцинации у пациентов с множественной миеломой

И. О. Стома\*

Учреждение образования «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь

### Резюме

**Актуальность.** Среди групп высокого риска развития инвазивных пневмококковых инфекций пациенты с множественной миеломой (ММ) выделяются одними из самых высоких показателей первичной заболеваемости и летальности по причине наличия глубокой иммуносупрессии. **Цель:** обозначить современное состояние проблемы вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов, получающих лечение по поводу множественной миеломы, обосновать доказательную базу вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной. В работе применялся метод сплошного обзора данных в отношении исследований на тему вакцинации против пневмококковой инфекции у пациентов с множественной миеломой. **Выводы.** В статье представлены современные эпидемиологические данные, а также результаты оригинальных исследований клинических и иммунологических аспектов пневмококковой вакцинации у пациентов с ММ, получающих новые таргетные агенты и иммунопрепараты. Обозначена эффективность применения конъюгированной пневмококковой вакцины у пациентов на фоне лечения ММ бортезомибом, леналидомидом, иксазомибом. Показано независимое защитное влияние пневмококковой вакцинации как меры профилактического воздействия в когорте пациентов с ММ на фоне лечения новыми таргетными лекарственными средствами.

**Ключевые слова:** пневмококковая инфекция; вакцинация; множественная миелома; пневмония; трансплантация  
Статья подготовлена при финансовой поддержке компании Пфайзер. В статье выражена позиция автора, которая может отличаться от позиции компании Пфайзер.

**Для цитирования:** Стома И. О. Клинические и иммунологические аспекты пневмококковой вакцинации у пациентов с множественной миеломой. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2020;19(6):79–85. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-79-85>.

### Clinical and Immunological Aspects of Pneumococcal Vaccination in Patients with Multiple Myeloma

IO Stoma\*\*

Educational institution «Gomel state medical university», Republic of Belarus

### Abstract

**Relevance.** Among the groups at high risk of developing invasive pneumococcal infections, patients with multiple myeloma (MM) stand out among the highest rates of morbidity and mortality due to the presence of profound immunosuppression. **Aims:** to outline the current state of the problem of vaccine prevention of pneumococcal infection in patients receiving treatment for multiple myeloma, to present the evidence base for vaccination with conjugated pneumococcal vaccine. A continuous data review method was used to evaluate the studies on vaccination approaches against pneumococcal infection in patients with multiple myeloma. **Conclusions.** The article presents modern epidemiological data, as well as the results of original studies of clinical and immunological aspects of pneumococcal vaccination in patients with MM receiving new targeted agents and immunotherapy. The effectiveness of the use of the conjugated pneumococcal vaccine in patients treated with MM with bortezomib, lenalidomide, and ixazomib was indicated. An independent protective effect of pneumococcal vaccination has been shown as a preventive measure in a cohort of patients with MM, against the background of treatment with new targeted drugs.

**Keywords:** pneumococcal infection, vaccination, multiple myeloma, pneumonia, transplantation, review  
Pfizer provided financial support the development of the manuscript. The article expresses the position of the author, which may differ from the position of the Pfizer company.

**For citation:** Stoma IO, Clinical and immunological aspects of pneumococcal vaccination in patients with multiple myeloma. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2020;19(6):79–85 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2020-19-6-79-85>.

\* Для переписки: Стома Игорь Олегович, д. м. н., доцент, ректор учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5, Гомельский государственный медицинский университет. +375 (232) 35-98-18, [igor.stoma@gmail.com](mailto:igor.stoma@gmail.com). © Стома И. О.

\*\* For correspondence: Stoma Igor Olegovich, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Chancellor of educational institution «Gomel state medical university», Republic of Belarus, 246000, Gomel, Lange str., 5, Gomel state medical university. +375 (232) 35-98-18, [igor.stoma@gmail.com](mailto:igor.stoma@gmail.com). ©Stoma IO.

### Введение

Инвазивные формы пневмококковой инфекции являются жизнеугрожающими, при этом вакциноуправляемыми у пациентов с иммуносупрессией. Среди групп высокого риска, восприимчивых к инвазивным инфекциям, вызванным *S. pneumoniae*, выделяются пациенты с онкогематологическими заболеваниями, а также реципиенты гемопоэтических стволовых клеток. В последнее время отмечается увеличение количества пациентов, получающих таргетные лекарственные средства, моноклональные антитела и новые агенты при лечении аутоиммунных, ревматологических заболеваний и злокачественных новообразований. Важно отметить, что инвазивные пневмококковые инфекции обычно протекают более тяжело в обозначенных группах высокого риска в сравнении с общей популяцией иммунокомпетентных лиц [1–5].

### Пневмонии у пациентов с множественной миеломой

На сегодняшний день показатели инфекционной заболеваемости и летальности среди пациентов с множественной миеломой (ММ) продолжают впечатлять. Например, в исследовании, проведенном в Великобритании на большой когорте, 1 из 10 пациентов с ММ погибал от инфекционных осложнений в течение 10 недель с момента постановки диагноза [6]. Кроме того, в не менее значительном по масштабу шведском исследовании было показано, что 22% из 9253 пациентов с ММ погибают от инфекций в течение первого года после постановки диагноза, при этом основной нозологической формой инфекционных осложнений являются внебольничные пневмонии [7].

На фоне этих цифр впечатляют новые данные о фармакотерапии множественной миеломы. Революция в иммунотерапии рака привела к переписыванию клинических характеристик и течения этого заболевания. Продолжительность жизни пациентов с ММ сегодня значительно увеличена именно за счёт эффективного иммунологического воздействия на заболевание, что оценивается как реалистичная и оптимистичная перспектива на ближайшие годы. Однако эти действительно впечатляющие успехи на самом деле не принесут пользы для одного из каждых 10 пациентов, которые и сегодня продолжают погибать от инфекционных осложнений на ранних стадиях лечения. Более того, по мере повышения непосредственного эффекта иммунотерапии и таргетной терапии ММ, относительный вклад инфекций в структуру летальности при данной нозологии будет увеличиваться. Одно из наиболее интересных исследований по профилактике инфекций во время циклов терапии ММ новыми агентами посвящено вопросу рутинной антибиотикопрофилактики. Авторы клинического исследования TEAMM, проведённого в Великобритании, оценили эффективность

однократной ежедневной дозы 500 мг левофлоксацина в течение 12 недель интенсивного лечения ММ новыми агентами. В качестве основных исходов в исследовании были приняты частота эпизодов фебрильной нейтропении и общая выживаемость пациентов. К 12 неделям в исследовании была достигнута статистически значимые различия в выживаемости в пользу группы с антибиотикопрофилактикой по сравнению с контрольной группой [8]. Однако стоит подчеркнуть, что данный подход несёт в себе ряд опасных последствий, а именно: увеличение числа побочных эффектов от длительного применения антибиотиков; риск роста числа возбудителей инфекционных болезней, устойчивости к антибиотикам. Именно поэтому вакцинация может быть наиболее безопасной и эффективной мерой для профилактики внебольничных пневмоний у пациентов гематологического профиля с ММ, тем более что именно пневмококки занимают лидирующее место в структуре инфекционной заболеваемости дыхательной системы у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию [9].

### Пневмококковая вакцинация у реципиентов гемопоэтических стволовых клеток

Несмотря на опубликованные результаты исследований иммуногенности, безопасности и переносимости пневмококковых вакцин после аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (алло-ТГСК) [1,10–15], до сих пор нет полного понимания, когда именно следует проводить пневмококковую вакцинацию после аутологичной трансплантации ГСК, особенно в таких группах высокого риска в гематологии, как пациенты с множественной миеломой. Мы уже отмечали, что в этой группе пациентов врачи ожидают самые высокие риски инвазивных пневмококковых инфекций (в основном пневмоний), в связи с комбинированным эффектом ассоциированной с миеломой гипогаммаглобулинемией и иммуносупрессивным эффектом предтрансплантационного режима. И если в течение длительного времени рекомендации по вакцинации реципиентов ГСК заключались в использовании конъюгированных вакцин через 6 месяцев после трансплантации, то в настоящее время имеется тенденция к сокращению этого срока до 3 месяцев после трансплантации [16]. Тем не менее эти рекомендации основаны на исследованиях, включающих преимущественно реципиентов аллогенных ГСК, с практически полным отсутствием убедительных данных относительно аутологичной трансплантации ГСК, в частности, в такой группе высокого риска, как пациенты с множественной миеломой. Логичным для врача является мнение, что чем раньше будет проведена вакцинация, тем большее число пациентов будет защищено от инвазивной пневмококковой инфекции в течение первого года после трансплантации. Ведь известно, что значительное число смертельных

инфекционных эпизодов (в основном пневмоний) происходит в течение первых 6 месяцев после аутологичной трансплантации у пациентов с ММ, и считалось, что иммуногенность вакцин в этот период снижена. Для понимания того, в какой момент после аутологичной трансплантации происходит восстановление иммунной системы, и она способна на адекватный иммунный ответ на определённую вакцину, был предложен иммунологический подход. Одним из компонентов для установления оптимального времени начала вакцинации являются данные о динамике восстановления иммунитета в однородных группах реципиентов ГСК. В рамках данного подхода оценивается динамика восстановления конкретных клеточных линий, связанных с иммунным ответом на ту или иную вакцину, для того чтобы получить представление об оптимальных сроках начала вакцинации.

### Иммунный ответ на пневмококковые вакцины

Невысокая иммуногенность полисахаридных пневмококковых вакцин у детей младшего возраста и взрослых с иммуносупрессией связана с Т-независимым характером иммунного ответа на данный тип вакцин. Характеристики рецепторов антител и Т-клеток у взрослых и детей младшего возраста существенно различаются. Кроме того, пневмококковые антитела ассоциированы со специфическими линиями В-клеток определённых участков селезёнки, которые, как известно, не развиты у детей в возрасте до двух лет. Поэтому сниженная или отсутствующая функциональная активность селезёнки объясняет как повышенную восприимчивость к пневмококковой инфекции у детей младшего возраста, так и у пациентов с аспленией в любом возрасте, а также и у гематологических пациентов с иммуносупрессией. Усилия исследователей по решению проблемы низкой иммуногенности полисахаридной вакцины в описанных группах привели к разработке пневмококковой конъюгированной вакцины. В рамках этой работы было установлено, что ковалентное связывание полисахарида с белковым носителем эффективно превращает Т-независимый тип полисахарида в Т-зависимый антиген, что имеет долгосрочные преимущества в иммуногенности [17]. Таким образом, пневмококковая конъюгированная вакцина, в составе которой капсульные полисахариды связаны с белком-носителем, приводит к включению Т-клеток в иммунный ответ и улучшению продукции В-клеток, повышению иммунологической памяти, а также к смене классов антител и повышению уровней IgG. Технологический процесс создания конъюгированных вакцин весьма сложен, и требует, чтобы каждый полисахарид пневмококка был индивидуально конъюгирован с белком-носителем, что, таким образом, ограничивает количество серотипов, которые могут быть включены в вакцину [17–20]. Кроме того, в экспериментальной модели исследователи продемонстрировали роль клеток

CD4+ (Th2 и Th17) в иммунном контроле инфекции, вызванной *S. pneumoniae*; а Th2 и Th17 являются субпопуляциями CD4+ Т-лимфоцитов [21,22].

Итак, иммунный ответ на вакцинацию полисахаридной пневмококковой вакциной опосредуется Т-независимым В-клеточным путём. Напротив, иммунный ответ на конъюгированную пневмококковую вакцину основан на Т-зависимой (CD4+) активации В-клеток, что должно учитываться при оценке времени восстановления иммунной системы после трансплантации ГСК у кандидатов на вакцинацию [23]. На основании этих данных было предложено обосновывать время начала вакцинации конъюгированными пневмококковыми вакцинами с позиции восстановления уровня В-клеток: NvB (наивные В-клетки) CD19+CD27-IgD+IgM+, MnSw-клетки (memory non-switched без переключения на В-клетки памяти) CD19+CD27+IgD+IgM+, MSw-клетки (memory switched с переключением на В-клетки памяти) CD19+CD27+IgD-IgM-. Также важно отслеживать динамику возвращения к нормальному уровню обоих типов дендритных клеток (DC1 и DC2) и их соотношение как факторов, ответственных за инициирование иммунного ответа на вакцинацию (антиген-презентирующие клетки) [24,25].

Вопрос абсолютного числа CD4+ клеток, необходимого для минимального иммунного ответа на конъюгированные вакцины, обсуждался в течение длительного времени, однако сегодня на основании данных, полученных у пациентов с ВИЧ, было показано, что такие пневмококковые вакцины менее эффективны у пациентов с уровнем CD4+ клеток ниже 200 клеток/мкл, при этом даже в этой когорте пациентов эффективность вакцинации составила 74% при использовании 7-валентной конъюгированной вакцины. Поэтому во многих работах принято считать, что иммунный ответ на Т-зависимые вакцины является оптимальным у пациентов с клетками CD4+ более 200 клеток/мкл, а вакцинация может быть отложена до достижения обозначенного уровня клеток CD4+ [26,27].

### Таргетные лекарственные средства и новые агенты

За очень короткое время иммунотерапия стала самой эффективной и быстрорастущей областью в онкологии. Многие онкозаболевания, которые ещё десятилетие назад считались практически приговором, сегодня уже поддаются лечению с помощью иммуномодулирующих средств. Более того, есть мнение, что с вводом в клиническую практику новых иммунопрепаратов закончится эра массовой хирургической онкологии. Значимость иммунотерапии для человечества была признана Нобелевской премией по физиологии и медицине 2018 г., присуждённой за открытие белка CTLA-4 (англ. cytotoxic T-lymphocyte-associated protein) – James P. Allison и белка/лиганда PD-1/PD-L1 (англ. programmed cell death) – Tasuku Honjo.

Злокачественные опухоли используют пути PD-1/PD-L1 или CTLA-4 для обхода иммунной системы человека, у которой, как известно, имеется выраженный противоопухолевый эффект. Разрушение этого пути с помощью целевого действия моноклональных антител может обеспечивать пациентам длительные ремиссии при различных онкологических заболеваниях. Иммунопрепараты, действующие по описанному механизму, одобрены и широко внедрены во всем мире для лечения меланомы, рака легких, уротелиального рака, плоскоклеточного рака головы и шеи, почечно-клеточного рака и лимфомы Ходжкина [28–30].

Среди новых агентов в лечении множественной миеломы выделяют ингибиторы протеасом (бортезомиб, как первый доступный препарат), иммуномодулирующие средства (леналидомид) и моноклональные антитела. Ингибиторы протеасом нового поколения (карфилзомиб и иксазомиб), иммуномодулирующие средства нового поколения (помалидомид) и моноклональные антитела (элотузумаб и даратумумаб) были одобрены для лечения множественной миеломы совсем недавно, в 2015–2016 гг., в то время как бортезомиб был одним из первых препаратов, вошедшим в клиническую практику чуть более десятилетия назад [31]. При этом практически у всех из приведённых новых агентов среди описанных побочных эффектов отмечаются инфекционные осложнения, и в первую очередь пневмонии, что особенно характерно для ингибиторов протеасом и иммуномодулирующих средств [32–35].

Несмотря на то, что уже имеются данные относительно профилей безопасности таргетной и иммунотерапии с точки зрения инфекционных рисков [36], до настоящего времени отсутствовало полное понимание клинической эффективности пневмококковой вакцинации у пациентов с множественной миеломой, получающих лечение новыми агентами и таргетными лекарственными средствами, в частности, ингибиторами протеасом (иксазомиб, бортезомиб) и иммуномодулирующими препаратами (леналидомид, талидомид, помалидомид). В связи с этим целью недавно опубликованного исследования была оценка клинической эффективности новой предложенной трёхдозовой схемы вакцинации 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной (PCV13) в отношении профилактики пневмоний у пациентов с множественной миеломой на фоне лечения новыми агентами [37]. В данном проспективном клиническом исследовании вакцинация производилась 13-валентной пневмококковой вакциной (PCV13) в соответствии с инструкцией по применению в интервалах между блоками лечения новыми агентами (бортезомиб, леналидомид, иксазомиб в сочетании или без дексаметазона). Схемы вакцинации были основаны на трех дозах пневмококковой вакцины с минимальным интервалом в 1 месяц. Введение вакцины планировалось в середине

2-недельного интервала между блоками лечения новыми агентами. В качестве первичного исхода в исследовании была принята частота клинико-радиологически подтверждённых пневмоний в течение одного года наблюдения. Основываясь на допущении, что большая часть внебольничных пневмоний в исследуемой категории пациентов вызывается *S. pneumoniae*, в исследовании ожидалось получение различий в первичной заболеваемости пневмониями несмотря на отсутствие микробиологического подтверждения этиологии в вакцинированной и не вакцинированной группах. Отметим, что известная сложность микробиологического подтверждения пневмококковых инфекций послужила основанием для определения в качестве способа оценки первичного исхода именно клинико-радиологической дихотомической точки (наличие пневмонии), что является наиболее адекватным выбором в оценке клинической эффективности метода профилактики. Всего в исследуемой группе было описано 12 случаев (33,3%) подтверждённых пневмоний с распределением между вакцинированной и контрольной группами: 3 (16,7%) и 9 (50%) соответственно ( $p = 0,037$ , точный тест Фишера). Установленная высокая частота пневмоний объясняется сочетанием иммуносупрессивного эффекта основного заболевания и ранее описанных побочных эффектов новых агентов [7,32]. В трёх случаях в контрольной группе сравнения было получено микроскопическое подтверждение грамположительных диплококков в мокроте, и только в одном случае был отмечен непосредственный рост *S. pneumoniae* на питательной среде с последующим подтверждением автоматическим бактериальным анализатором. В исследовании не было зарегистрировано ни летальных исходов, связанных с пневмониями, ни нежелательных явлений при вакцинации согласно СТСАЕ v. 4.0. Первоначальная эмпирическая антибактериальная терапия пневмоний у пациентов с множественной миеломой включала схемы, основанные на цефепиме, цефтазидиме, линезолиде на усмотрение лечащего врача. Также авторами был проведён мультивариантный анализ с использованием логистической регрессии для оценки влияния вакцинации PCV13 на риск развития пневмонии у пациентов, получающих новые препараты для лечения множественной миеломы. По его результатам, только пол, уровень креатинина крови свыше 2 мг/дл, уровень гемоглобина крови ниже 10 г/дл и вакцинация конъюгированной пневмококковой вакциной показали статистически значимые эффекты в моновариантном этапе анализа, поэтому они были включены в мультивариантный этап, где только вакцинация показала независимый защитный эффект, в то время как остальные переменные являлись зависимыми побочными факторами в исследовании. Абсолютное снижение риска развития пневмонии у пациентов, прошедших схему вакцинации против пневмококковой инфекции, составило

33,3%. Кроме того, было рассчитано число, необходимое для получения одного дополнительного благоприятного исхода при вакцинации (ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить) = 3,0; 95% ДИ 1,609–22,104;  $p = 0,0571$ ).

Отметим, что ранее были опубликованы исследования о пневмококковой вакцинации при множественной миеломе, однако они имели серьезные ограничения, и в первую очередь это касалось небольшого числа пациентов с ММ и отсутствия клинической оценки эффекта вакцинации. Так, в одном из исследований была выполнена оценка титров IgG к серотипам пневмококков, что показало снижение длительности иммунного ответа на вакцинацию у пациентов с множественной миеломой по сравнению с контрольной группой (общая популяция) [38]. L. Renaud и соавт. в своем исследовании установили, что пациенты с ММ способны продемонстрировать адекватный ответ на пневмококковую вакцинацию независимо от имеющейся гипогаммаглобулинемии, с ожидаемым снижением антител непосредственно после аутологичной трансплантации ГСК [39]. В обоих приведенных в обсуждении исследованиях отсутствовали клинические данные о влиянии вакцинации на развитие пневмонии у пациентов с ММ, в то время как считается, что пневмония во многом определяет эффективность профилактической меры в реальных условиях.

В одной из актуальных опубликованных работ коллективом исследователей была выполнена оценка иммуногенности и безопасности 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакцины у пациентов с моноклональными гаммапатиями неясного генеза (МГНГ) [40]. В исследовании были включены 22 не леченных ранее пациента с МГНГ и 15 здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту и полу. Все участники были вакцинированы PCV13, при этом выполнялась оценка следующих параметров: титр сывороточных специфических пневмококковых антител до и через 30 дней после вакцинации, 2) процентное содержание плазмобластов с иммунофенотипическим профилем CD19+/IgD-/CD27++, до и через 7 дней после вакцинации, 3) уровень общих сывороточных IgG, а также отдельно IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 до и через 30 дней после вакцинации. Моноклональная гаммапатия неясного генеза является результатом клональной пролиферации дифференцированных плазматических клеток, продуцирующих гомогенный иммуноглобулин или его легкую (реже – тяжелую) цепь [41]. Даже низкий уровень М-градиента у ранее здорового человека ассоциирован с повышенным риском развития множественной миеломы (ММ), макроглобулинемии Вальденстрема и других злокачественных лимфопролиферативных заболеваний [41,42]. Известно, что заболеваемость МГНГ увеличивается с возрастом, как правило, диагностируется случайно и характеризуется наличием

в сыворотке крови пациента моноклонального иммуноглобулина, М-градиента ( $< 30$  г/л). МГНГ регистрируется примерно у 3% людей старше 50 лет и вплоть до 5% у лиц старше 70 лет [43,44]. Пациенты с МГНГ отличаются в два раза повышенным риском развития инфекций при 5- и 10-летнем наблюдении в сравнении с общей популяцией [45]. По результатам исследования M. Pasiarski и соавт., вакцинация PCV13 у пациентов с МГНГ является безопасной и эффективной мерой защиты от инфекций, вызываемых *S. pneumoniae* [40]. При этом вакцинация должна проводиться как можно скорее после постановки диагноза МГНГ и более эффективна у пациентов с низкой концентрацией М-градиента. Отметим также, что концентрация М-градиента у пациентов с МГНГ может быть полезным предиктором эффективности вакцинации.

Вялотекущая множественная миелома – это бессимптомное клональное плазмоклеточное заболевание, определяемое наличием сывороточного моноклонального белка  $\geq 30$  г/л и/или от 10% до 60% клональных плазматических клеток костного мозга без признаков повреждения органов-мишеней [46]. Вялотекущая ММ отличается от МГНГ, главным образом, прогнозом, поскольку риск перехода в злокачественный процесс в течение первых 5 лет после постановки диагноза серьезно различается: 10% в год при вялотекущей ММ и 1% в год – при МГНГ [47]. Группа исследователей под руководством M. Vahuaud показала, что однократная схема вакцинации пациентов с вялотекущей ММ 13-валентной пневмококковой конъюгированной вакциной является достаточно эффективной у многих пациентов, однако кратковременной. В этой связи схема вакцинации, включающая три прививки, предлагается как метод создания эффективной и устойчивой защиты против пневмококковой инфекции у пациентов с ММ [48].

Другие исследователи утверждают, что более высокие однократные дозы PCV могут формировать более длительную защиту у пациентов с иммуносупрессией. И, действительно, в недавнем исследовании с участием пожилых людей (пациенты старше 70 лет) вакцинация удвоенной дозой PCV вызвала более выраженный иммунный ответ в сравнении с вакцинацией одной дозой [49]. Такая стратегия может быть эффективна для достижения адекватной защиты от пневмококковой инфекции конъюгированной вакциной как у пациентов с вялотекущей ММ, так и у пациентов с другими формами ММ на фоне терапии новыми агентами, что и было доказано недавно опубликованными результатами клинических исследований [37]. Кроме того, у некоторых групп пациентов с иммуносупрессией рекомендовано введение PPV23 (полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакцины) по крайней мере через два месяца после вакцинации конъюгированной

пневмококковой вакциной. Действительно, конъюгированные и неконъюгированные вакцины активируют соответственно Т-зависимый и Т-независимый типы иммунного ответа, а также увеличивают охват патогенных серотипов микроорганизма. Такая стратегия также может помочь повысить эффективность вакцинации и увеличить продолжительность иммунной защиты. С клинической точки зрения важно помнить о том, что не было обнаружено очевидной связи между иммунным ответом на пневмококковую вакцинацию и общим уровнем IgG у пациента с ММ на момент введения вакцины [50]. Это согласуется с независимыми выводами о том, что изотипы IgG могут иметь большее значение в ответе на вакцинацию, чем общий уровень IgG [51]. К примеру, J. Karlsson и соавт. показали, что общий уровень иммуноглобулинов класса G не свидетельствует о защите от пневмококков [52]. Таким образом, из этих данных видно, что клиницисты не должны полагаться на количественное определение уровня общих IgG при принятии решения о вакцинации пациентов с ММ.

С точки зрения иммунологического восстановления после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ауто-ТГСК) как одного из основных методов лечения, то у пациентов с ММ было показано, что вакцинация Т-зависимыми вакцинами обоснована начиная с 60 дней после трансплантации, исходя из уровня В-клеток, Т-клеток, а также дендритных клеток [24,25]. По опубликованным данным, у пациентов с ММ после ауто-ТГСК уровень наивных В-клеток возвращался к исходному значению к 60-му дню после трансплантации, а уровень клеток CD4+ с 30-го дня поддерживался выше 200 клеток/мкл. При этом дендритные клетки (DC1 и DC2) восстанавливаются параллельно к 30-му дню после ауто-ТГСК в этой группе пациентов [25]. Вместе эти данные указывают на эффективность ранней вакцинации Т-зависимыми вакцинами у пациентов с иммуносупрессией. Таким образом, оценка иммунологического восстановления у пациентов с множественной миеломой после аутологичной HSCT может служить основой для раннего начала вакцинации (через 2 месяца после ауто-ТГСК) с помощью Т-клеточных вакцин, включая конъюгированные пневмококковые вакцины, но не ограничиваясь ими.

Одним из интересных и весьма перспективных вариантов повышения уровня защиты от пневмококковой инфекции у пациентов с показаниями к ауто-ТГСК является вакцинация их незадолго до трансплантации. В пилотном

исследовании M. Hinge и соавт. было показано, что вакцинация против *S. pneumoniae* до выполнения ауто-ТГСК является обоснованной мерой, по крайней мере, у пациентов, хорошо реагирующих на индукционную терапию множественной миеломы [53]. Возможная комбинация пре-трансплантационной вакцинации и схемы вакцинации после ауто-ТГСК требует дальнейшего изучения в клинических условиях как один из вариантов повышения защиты против пневмококковой инфекции у пациентов с ММ.

### Выводы

Дальнейшее внедрение программ вакцинопрофилактики инфекций в онкологии, гематологии и трансплантологии может послужить основой для снижения частоты жизнеугрожающих инфекционных осложнений в данной высокотехнологичной и экономически затратной области медицины. Результаты исследований демонстрируют клинический защитный эффект вакцинации конъюгированной пневмококковой вакциной в отношении риска развития пневмоний у гематологических пациентов, получающих новые таргетные агенты. Новые таргетные и иммунопрепараты уже показали блестящие результаты в лечении множественной миеломы, в то время как инфекции, особенно пневмонии, зачастую остаются нерешённой проблемой. Несмотря на возможное снижение иммунного ответа на вакцинацию во время химио- и таргетной терапии, в исследовании была доказана клиническая эффективность новой схемы вакцинации, основанной на трех прививках конъюгированной пневмококковой вакцины у пациентов с множественной миеломой.

Новым направлением является внедрение ранней вакцинации после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток по поводу ММ с учётом недавно полученных данных о динамике иммунологического восстановления у этих пациентов. Перспективной клинической и научной областью является внедрение пневмококковой вакцинации у пациентов с моноклональной гаммапатией неясного генеза и вялотекущей миеломой, ведь, действительно, вакцинация является наиболее безопасной и эффективной мерой защиты от инфекций, вызываемых *S. Pneumoniae*, у этой отягченной группы пациентов. При этом у подобных пациентов вакцинацию рекомендуется проводить как можно раньше после постановки диагноза, так как большая эффективность достигается при низких концентрациях М-градиента.

### Литература/References

1. Kamboj, M, Shah, MK. Vaccination of the stem cell transplant recipient and the hematologic malignancy patient. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2019;33(2):593–609.
2. Meroni, PL, Zavaglia, D, Girmenia, C. Vaccinations in adults with rheumatoid arthritis in an era of new disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018;36(2):317–328.

3. Monier, A, Puyade M., Gallego Hernanz MP, et al. Observational study of vaccination in cancer patients: How can vaccine coverage be improved? *Medicine Et Maladies Infectieuses*. 2020;50(3): 263–268. DOI:10.1016/j.medmal.2019.11.006
4. Klugman, KP, Madhi, SA, Feldman, C. HIV and pneumococcal disease. *Current opinion in infectious diseases*. 2007(20):11–15.
5. Shatz, DV. Vaccination considerations in the asplenic patient. *Expert review of vaccines*. – 2005;4(1):27–34.
6. Augustson, BM, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(36):9219–9226.
7. Blimark, C, et al. Multiple myeloma and infections: a population-based study on 9253 multiple myeloma patients. *Haematologica*. 2015;100(10):107–113.
8. Hallam, S. TEAMM Work Saves Lives in Myeloma. *HemaSphere*. 2018;2(1):E24.
9. Zarco-Márquez, S, et al. Invasive and complicated pneumococcal infection in patients with cancer. *Revista De Investigacion Clinica; Organo Del Hospital De Enfermedades De La Nutricion*. 2016;68(5):221–228.
10. Chong, PP, Avery, RK. A comprehensive review of immunization practices in solid organ transplant and hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clinical Therapeutics*. 2017; 39(8):1581–1598.
11. Langedijk, AC, et al. Long-term pneumococcal vaccine immunogenicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Vaccine*. 2019;37(3):510–515.
12. Palazzo, M, et al. Revaccination after Autologous hematopoietic stem cell transplantation is safe and effective in patients with multiple myeloma receiving lenalidomide maintenance. *Biology of Blood and Marrow Transplantation: Journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*. 2018;24(4):871–876.
13. Cordonnier, C, et al. Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: results from the EBMT IDWP01 trial. *Vaccine*. 2010;28(15):2730–2734.
14. Cordonnier, C, et al. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged  $\geq 2$  years: an open-label study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2015;61(3):313–323.
15. Tsigrelis, C, Ljungman, P. Vaccinations in patients with hematological malignancies. *Blood Reviews*. 2016;30(2):139–147.
16. Cordonnier, C, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(6):E200–e212.
17. Westerink, MJ, Schroeder, HW, Nahm, MH. Immune Responses to pneumococcal vaccines in children and adults: Rationale for age-specific vaccination. *Aging and Disease*. 2012;3(1):17.
18. Black, SB, et al. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate *Haemophilus influenzae* type b (HbOC) vaccine in a United States population of 61,080 children. *The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Pediatrics Group. The Pediatric Infectious Disease Journal*. 1991;10(2):97–104.
19. Stein, KE. Thymus-independent and thymus-dependent responses to polysaccharide antigens. *The Journal of Infectious Diseases*. 1992;165(1):549–52.
20. Käyhty, H, Eskola, J. New vaccines for the prevention of pneumococcal infections. *Emerging Infectious Diseases*. 1996;2(4):289–298.
21. Mccool, TL, et al. B- and T-cell immune responses to pneumococcal conjugate vaccines: divergence between carrier- and polysaccharide-specific immunogenicity. *INFECT. IMMUN*. 1999;67:8.
22. Pletz, MW, et al. Pneumococcal vaccines: mechanism of action, impact on epidemiology and adaption of the species. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2008;32(3):199–206.
23. Jochems, SP, et al. The immunological mechanisms that control pneumococcal carriage. *PLoS pathogens*. 2017;13(12):E1006665.
24. Иммунологическое обоснование сроков вакцинопрофилактики пневмококковой инфекции у пациентов с множественной миеломой после аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [Электронный ресурс]. 2020. Режим доступа: <https://medmag.bsmu.by/category68/article2983/>. Дата доступа: 08.05.2020. Immunological substantiation of the timing of vaccine prevention of pneumococcal infection in patients with multiple myeloma after autologous hematopoietic stem cell transplantation [Electronic resource]. 2020. Access mode: <https://medmag.bsmu.by/category68/article2983/>. Access date: 05/08/2020.
25. Stoma, I, et al. Immunological reconstitution as a basis for the early initiation of pneumococcal vaccination after autologous hematopoietic stem cell transplantation. *HemaSphere*. 2019;3:342–343. – DOI: 10.1097/01.HS9.0000561392.22749.84.
26. French, N, et al. A Trial of a 7-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in HIV-Infected Adults. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(9):812–822.
27. Crum-Cianflone, NF, Wallace, MR. Vaccination in HIV-Infected Adults. *AIDS Patient Care and STDs*. 2014;28(8):397–410.
28. Gong, J, et al. Development of PD-1 and PD-L1 inhibitors as a form of cancer immunotherapy: a comprehensive review of registration trials and future considerations. *Journal for Immunotherapy of Cancer*. 2018;6(1):8.
29. Gajewski, TF, Schreiber, H, Fu, Y-X. Innate and adaptive immune cells in the tumor microenvironment. *Nature Immunology*. 2013;14(10):1014–1022.
30. Altmann, DM. A Nobel Prize-worthy pursuit: cancer immunology and harnessing immunity to tumour neoantigens. *Immunology*. 2018;155(3):283–284.
31. Chim, CS, et al. Management of relapsed and refractory multiple myeloma: novel agents, antibodies, immunotherapies and beyond. *Leukemia*. 2018;32(2):252–262.
32. Ludwig, H, et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: a consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia*. 2018;32(7):1542–1560.
33. Gay, F, et al. From transplant to novel cellular therapies in multiple myeloma: European Myeloma Network guidelines and future perspectives. *Haematologica*. 2018;103(2):197–211.
34. Ludwig, H, Zojer, N. Supportive care in multiple myeloma. *Best Practice & Research. Clinical Haematology*. 2007;20(4):817–835.
35. Rajkumar, S.V. Multiple Myeloma: 2018 update on Diagnosis, Risk-stratification and Management. *American journal of hematology*. 2018;93(8):981–1114.
36. Fernández-Ruiz, M, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGIH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Introduction). *Clinical Microbiology and Infection: The Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2018;24(2):S2–S9.
37. Stoma, I, et al. Clinical efficacy of pneumococcal vaccination in multiple myeloma patients on novel agents: Results of a prospective clinical study. *Vaccine*. 2020;38(30):4713–4716.
38. Mustafa, SS, et al. Response to PCV13 vaccination in patients with multiple myeloma versus healthy controls. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*. 2019;15(2):452–454.
39. Renaud, L, et al. Response to pneumococcal vaccination in multiple myeloma. *Cancer Medicine*. 2019;8(8):3822–3830.
40. Pasiarski, M, et al. Immunogenicity and safety of the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance - relationship with selected immune and clinical parameters. *Clinical Interventions in Aging*. 2019;14:1741–1749.
41. Babel, N, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) is associated with an increased frequency of Epstein-Barr Virus (EBV) latently infected B lymphocytes in long-term renal transplant patients. *Transplantation Proceedings*. 2004;36(9):2679–2682.
42. Tete, SM, et al. Immune defects in the risk of infection and response to vaccination in monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *Frontiers in Immunology*. 2014;5:257.
43. Bladé, J, et al. Pathogenesis and progression of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Leukemia*. 2008;22(9):1651–1657.
44. Kyle, RA, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *The New England Journal of Medicine*. 2006;354(13):1362–1369.
45. Kristinsson, SY, et al. Monoclonal gammopathy of undetermined significance and risk of infections: a population-based study. *Haematologica*. 2012;97(6):854–858.
46. Rajkumar, SV, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet. Oncology*. 2014;15(12):E538–548.
47. Kyle, RA, et al. Clinical course and prognosis of smoldering (asymptomatic) multiple myeloma. *The New England Journal of Medicine*. 2007;356(25):2582–2590.
48. Bahuau, M, et al. Immunogenicity and persistence of the 13-valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) in patients with untreated Smoldering Multiple Myeloma (SMM): A pilot study. *Heliyon*. 2017;3(11):E00441.
49. Lode, H, et al. Dose-ranging study of a single injection of pneumococcal conjugate vaccine (1 ×, 2 ×, or 4 ×) in healthy subjects aged 70 years or older. *Vaccine*. 2011;29(31):4940–4946.
50. Thompson, MA, et al. Multiple myeloma baseline immunoglobulin g level and pneumococcal vaccination antibody response. *Journal of Patient-Centered Research and Reviews*. 2017;4(3):131–135.
51. Beers, SA, Glennie, MJ, White, AL. Influence of immunoglobulin isotype on therapeutic antibody function. *Blood*. 2016;127(9):1097–1101.
52. Karlsson, J, et al. Poor correlation between pneumococcal igg and igm titers and opsonophagocytic activity in vaccinated patients with multiple myeloma and waldenström's macroglobulinemia. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI*. 2016;2(4):379–385.
53. Hinge, M, et al. Serologic response to a 23-valent pneumococcal vaccine administered prior to autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma. *APMIS: acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2012;120(11):935–940.

## Об авторе

- **Игорь Олегович Стома** – д. м. н. доцент, ректор учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», Республика Беларусь, 246000, г. Гомель, ул. Ланге, 5. +375(232) 35-98-18, igor.stoma@gmail.com. ORCID 0000-0003-0483-7329.

Поступила: 01.11.2020. Принята к печати: 04.12.2020.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Author

- **Igor O. Stoma** – D.M.Sc., Associate Professor, Chancellor of educational institution «Gomel state medical university», Republic of Belarus, 246000, Gomel, Lange str., 5, Gomel state medical university. +375(232) 35-98-18, igor.stoma@gmail.com. ORCID 0000-0003-0483-7329

Received: 01.11.2020. Accepted: 04.12.2020.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.