

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-91-106>

## Вакцинопрофилактика у больных с хроническим лимфолейкозом

М. И. Кислова<sup>1,2</sup>, А. А. Петренко<sup>3,4</sup>, М. П. Костинов<sup>2,5</sup>, Е. А. Никитин<sup>\*3,4</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени  
И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

<sup>3</sup>ГБУЗ Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента  
здравоохранения города Москвы, Москва

<sup>4</sup>ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного  
профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>5</sup>ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова», Москва

### Резюме

**Актуальность.** Инфекции являются наиболее частым осложнением хронического лимфолейкоза (ХЛЛ), согласно регистровым исследованиям, они становятся причиной смерти у 10–20% больных. Благодаря новым методам лечения ХЛЛ смертность, обусловленная прогрессией, снижается, тогда как летальность от инфекций в последние десятилетия остается постоянной.

**Цель** – анализ эффективности вакцинопрофилактики у пациентов с ХЛЛ по опубликованным данным, изучение предикторов неэффективности вакцинации, анализ текущих рекомендаций. **Заключение.** Механизмы иммунной дисфункции при ХЛЛ различны и связаны как с собственно заболеванием, так и с проводимой терапией. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с ХЛЛ имеется неадекватный ответ на большинство вакцин, применяемых по стандартным схемам в общей популяции. Вакцинация у пациентов с ХЛЛ остается слабо разработанной темой. Необходимо проведение дополнительных клинических исследований с целью повышения эффективности вакцинации больных ХЛЛ.

**Ключевые слова:** хронический лимфолейкоз, вторичный иммунодефицит, вакцинация, пневмококковая вакцина, антигриппозная вакцина, недостаточность специфических антител

Конфликт интересов не заявлен.

**Для цитирования:** Кислова М. И., Петренко А. А., Костинов М. П. и др. Вакцинопрофилактика у больных с хроническим лимфолейкозом: текущие проблемы. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2021;20(3): 91–106. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-91-106>.

### Vaccination in Patients with Chronic Lymphocytic Leukemia: Current Problems

MI Kislova<sup>1,2</sup>, AA Petrenko<sup>3,4</sup>, MP Kostinov<sup>2,5</sup>, EA Nikitin<sup>\*3,4</sup>

<sup>1</sup>National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup>Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

<sup>3</sup>Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia

<sup>4</sup>Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>5</sup>I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia

### Abstract

**Relevance.** Infections are the most common complication of chronic lymphocytic leukemia (CLL). According to registry studies, infections are the cause of death in 10–20% of patients. The emergence of new therapies for CLL has led to a decrease in mortality due to CLL progression, while mortality from infections has remained constant in recent decades. **The aim** of this literature review is to analyze the effectiveness of vaccine prophylaxis in patients with CLL as well as predictors of vaccine inefficiency according to published data, to explore current guidelines. **Conclusions.** The mechanisms of immune dysfunction in CLL are complex and associated with both the disease itself and the therapy. Numerous studies have shown that patients with CLL have an inadequate

\* Для переписки: Никитин Евгений Александрович, д. м. н., профессор, заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125284, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5. +7 (916) 572-06-44, eugene\_nikitin@mail.ru. ©Кислова М. И. и др.

\*\* For correspondence: Nikitin Eugene A., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the day hospital of hematology, oncology and chemotherapy of the city hematological center of Botkin City Clinical Hospital; Head of the Department of Hematology and Transfusiology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 5, 2-nd Botkinskiy Drive, Moscow, 125284, Russia. +7 (916) 572-06-44, eugene\_nikitin@mail.ru. ©Kislova MI et al.

response to most vaccines given routinely in the general population. Vaccination in CLL patients remains a poorly developed topic. Additional clinical trials are needed to improve the effectiveness of vaccination in patients with CLL.

**Keyword:** chronic lymphocytic leukemia, secondary immunodeficiency, vaccination, pneumococcal vaccination, influenza vaccination, antibody failure

No conflict of interest to declare.

**For citation:** Kislova MI, Petrenko AA, Kostinov MP et al. Vaccination in patients with chronic lymphocytic leukemia: current problems. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2021;20(3): 91–106 (In Russ.). <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-91-106>.

## Введение

Инфекции являются наиболее частым осложнением хронического лимфолейкоза (ХЛЛ) [1]. Согласно данным Датского регистра, инфекции служат причиной смерти у 10–20% больных. Если летальность, обусловленная прогрессией и гистологической трансформацией ХЛЛ снижается, то смертность от инфекций в последние десятилетия остается постоянной [2]. Более того, было продемонстрировано двукратное увеличение риска смерти от инфекций в качестве сопутствующей или основной причины по сравнению с соответствующими контрольными группами [1].

Наиболее часто выявляемыми инфекциями у пациентов, получающих противоопухолевую терапию, являются инфекции дыхательных и мочевыводящих путей, обусловленные преимущественно бактериальными (72,5%) и вирусными (22%) возбудителями. Грибковые инфекции выявляются у 5,5% больных [3]. *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* и *Haemophilus influenzae* лежат в основе большинства случаев инфекций дыхательных путей, в то время как инфекции мочевыводящих путей чаще всего вызваны *Escherichia coli* [4]. Несмотря на очень высокую распространенность герпетических инфекций среди населения в целом, у больных ХЛЛ они имеют особое значение [5]. Реактивация широко распространенного в популяции вируса ветряной оспы составляет 17,4% в структуре всех вирусных инфекций у пациентов с ХЛЛ. Доминирующее положение занимают инфекции, вызванные *Herpes simplex* (38%) [3].

В Российской Федерации вакцинация больным ХЛЛ практически не проводится. За рубежом она также выполняется нечасто. Так, по данным Датского исследования, прививают менее 2% пациентов с онкогематологическими новообразованиями и менее 1% пациентов с другими типами злокачественных новообразований [6].

**Цель обзора** – анализ доступных данных по вакцинации больных с ХЛЛ.

## Иммунодефицит у больных с хроническим лимфолейкозом

Хронический лимфолейкоз характеризуется экспансией моноклональных зрелых В-клеток в крови, костном мозге и вторичных лимфоидных органах. Клетки ХЛЛ сохраняют функциональные свойства нормальных В-клеток, в том числе

ключевые сигнальные пути, такие как сигнальный путь В-клеточного рецептора (BCR), который в норме определяет селекцию и пролиферацию В-клеток в ходе приобретенного иммунного ответа [7,8].

Природа иммунодефицита при ХЛЛ носит комплексный характер и обусловлена воздействием клеток ХЛЛ на микроокружение. Клетки ХЛЛ перестраивают микроокружение под себя, так что многие клеточные популяции становятся «соучастниками» в развитии опухоли и в ходе этого процесса теряют иммунные функции. Так, клетки макрофагального ряда приобретают проопухолевый фенотип и частично утрачивают способность к распознаванию Toll-подобных рецепторов, снижают фагоцитарную активность [9–11]. Изменения Т-клеточного звена иммунитета выражаются в нарушении формирования иммунологических синапсов, в увеличении экспрессии белков иммунных сверточных точек, PD-1 и CTLA-4, в нарушении соотношения фракций Т-клеток с увеличением Т-регуляторных клеток, обладающих иммуносупрессивными свойствами [12]. Такая дисфункция Т-клеток оказывает влияние на формирование поствакцинального иммунитета при использовании вакцин, основанных на Т-зависимых антигенах. Определен ряд качественных нарушений функций клеточного звена врожденного иммунитета, а именно нейтрофилов, моноцитов, NK-клеток [13–15]. В миелоидных клетках снижается активность лизосомальных ферментов и фагоцитоз. Клетки микроокружения обеспечивают пролиферацию клеток ХЛЛ и устойчивость к апоптозу [16–18].

Классическим осложнением ХЛЛ является гипогаммаглобулинемия, а также качественное перераспределение репертуара антител в сторону низкоаффинных и полиреактивных [20,21]. В мета-анализе результатов профилактического применения внутривенных иммуноглобулинов у больных с ХЛЛ и гипогаммаглобулинемией показано снижение частоты инфекций, в т.ч. тяжелых [22].

Механизмы, лежащие в основе развития гипогаммаглобулинемии с ранних стадий ХЛЛ, полностью не выяснены. Однако такое проявление нарушений функций В-клеток может иметь предиктивное значение в отношении антительного ответа на вакцинацию.

У 44–49% пациентов наблюдалось падение уровня С1 и С4 белков системы комплемента, что приводило к повышенной восприимчивости

к инфекциям [23]. Нарушение работы системы комплемента ведет к снижению комплемент-зависимой цитотоксичности при терапии анти-CD20 моноклональными антителами [24].

В подавляющем большинстве случаев ХЛЛ предшествует состояние предрасположенности, так называемый моноклональный В-клеточный лимфоцитоз (МВКЛ). Носители МВКЛ подвержены более высокому риску развития серьезных инфекций. В ретроспективном исследовании в клинике Мейо показано, что в течение 4 лет после установления диагноза «МВКЛ» частота госпитализаций по поводу тяжелых инфекции составляла примерно 16%, что в 3 раза выше по сравнению с контрольной группой, сопоставимой по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям. Таким образом, иммунодефицит при ХЛЛ выявляется на самых ранних стадиях развития болезни, еще на этапе МВКЛ [25,26] прогрессирует по мере развития и усугубляется лечением. При солидных опухолях такая закономерность выражена в меньшей степени [27,28].

Многие препараты, применяемые в лечении ХЛЛ, вызывают иммунодефицит. Так, показано, что флударабин и бендамустин определяют гипогаммаглобулинемию и риск инфекций [29,30]. Моноклональные антитела к CD20 – ритуксимаб и обинутумаб – повышают частоту инфекций, поскольку вызывают выраженную лимфодеплецию более 95% CD20-позитивных лимфоцитов [31]. Это отразилось в рекомендациях по ограничению применения препаратов для онкогематологических пациентов в условиях пандемии COVID-19 [32]. В эру применения таргетных агентов в лечении ХЛЛ, препаратов ибрутиниба и венетоклакса, инфекции занимают одну из ведущих позиций в структуре нежелательных явлений и причин смертности [33,34].

Наконец, иммунодефицит может быть связан с возрастом. В большинстве случаев ХЛЛ выявляется у лиц старше 60 лет. Ответ на вакцинацию снижается с возрастом. Так, показано, что у пожилых отмечается более низкий уровень антительного ответа на вакцины от дифтерии [35], гепатита А (НерА), гепатита В [36,37], гриппа [38,39], столбняка [40,41] на пневмококковую полисахаридную вакцину (ППВ23) [42,43]. С возрастом происходит значительное снижение ресурсов приобретенной иммунной системы, снижается количество В- и Т-лимфоцитов, иммуноглобулинов. Напротив, механизмы врожденного иммунитета становятся более активными. Это выражается в увеличении количества NK-клеток, усиленной выработке провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина-10 (IL-10). Хроническая активация врожденной иммунной системы эндогенными сигналами может приводить к развитию хронического системного воспаления у пожилых людей (inflammaging), реализуемого, прежде всего, IL-6, TNF $\alpha$ . Повышение IL-10 и снижение количества CD8+ Т-клеток могут ослаблять иммунный

ответ против вируса гриппа и антигриппозной вакцины [44].

### Пневмококковая вакцинация

Инвазивные пневмококковые инфекции (ИПИ) занимают значительное место в структуре инфекционных осложнений у больных с ХЛЛ. С появлением таргетных препаратов, ибрутиниба и венетоклакса, их частота не снижается [11,45–48]. ИПИ вообще более распространены у онкогематологических пациентов по сравнению с группой больных с солидными опухолями [6]. Так, в 2010 г. частота пневмококковой инфекции в группе онкогематологических больных составляла 186 на 100 тыс. [49]. По данным шведского исследования, проведенного Backhaus E. с соавт., показано, что у пациентов с ХЛЛ частота пневмококковых инфекций составляет 429 на 100 тыс. [50]. По данным Датского регистра, охватывающего 16-летний период, риск ИПИ у пациентов с онкогематологическими заболеваниями оказался до 39 раз выше, по сравнению с фоновой популяцией и был самым высоким у больных с множественной миеломой (1857 на 100 тыс.), острым лимфобластным лейкозом (591 на 100 тыс.) и ХЛЛ (444 на 100 тыс.). В отличие от других злокачественных новообразований высокий риск ИПИ не уменьшался со временем после постановки диагноза онкогематологического заболевания. Пневмококковая вакцинация могла бы быть решением проблемы ИПИ, но ее эффективность у больных ХЛЛ, к сожалению, невысока (табл. 1).

Пневмококковые вакцины представляют собой наборы антигенов различных серотипов *S. pneumoniae*. Вакцины, состоящие из очищенных капсульных полисахаридов, доступны уже более 50 лет, но мало иммуногенны у детей раннего возраста и пожилых людей. Более того, капсульные полисахариды не вызывают анамнестического иммунного ответа при многократном воздействии, так что концентрации антител не повышаются сверх исходного уровня после первичной иммунизации. Это обусловлено неспособностью полисахаридных антигенов стимулировать Т-зависимый ответ, который может быть реализован только через презентацию белковых антигенов. С другой стороны, за счет многократно повторяющихся антигенных эпитопов полисахариды кластеризуют в одном участке мембраны В-лимфоцита большое количество поверхностных иммуноглобулинов, формируя «кэп» и обуславливая выраженный пролиферативный и секреторный ответ. Он не может быть длительным без надлежащей помощи Т-клеток и не вызывает хорошей иммунологической памяти, что приводит к снижению и субоптимальному последующему иммунному ответу. Доступная в настоящее время пневмококковая полисахаридная вакцина (ППВ23) пневмовакс содержат 23 очищенных капсульных полисахаридных антигена серотипов *S. pneumoniae* (серотипы 1, 2, 3, 4, 5, 6В, 7F, 8, 9N, 9V, 10А, 11А, 12F, 14, 15В, 17F, 18С, 19А, 19F, 20, 22F, 23F,

## Review

33F). Эти штаммы вызывают до 90% инвазивных пневмококковых инфекций. В этом ее большое преимущество.

Отсутствие анамнестического иммунного ответа на капсульные полисахариды можно преодолеть с помощью конъюгированных вакцин,

**Таблица 1. Исследования пневмококковой вакцинации при ХЛЛ**  
**Table 1. Studies of pneumococcal vaccination in CLL**

Публикация Publication	Характеристика пациентов Patients characteristics	Вакцина Vaccine	Оценка антительного ответа Antibody response evaluation	Результаты Results
Larson, 1953 [103]	n = 9	С III и С VII – полисахариды пневмококка типа III и типа VII; S I и S II – капсульные полисахариды, полученные из пневмококков I и II типов C III and C VII – polysaccharide of pneumococcus type III and type VII; S I and S II – capsule polysaccharides obtained from pneumococcus types I and II	До и после иммунизации Before and after immunization	У пациентов с ХЛЛ наблюдалась незначительная реакция антител или ее отсутствие Patients with CLL showed minor or no antibody response
Hartkamp, 2001 [106]	n = 25; Rai-0 10; Rai-I 5; Rai-II 6; Rai-IV 4. гипогаммаглобулинемия – 20% ( $< 6,2$ г/л) hypogamma-globulinemia – 20% ( $< 6.2$ g/l)	ППВ23 PPSV23	на 0, 21, дни at days 0, 21	Серопротективный титр антител отмечен у 50% пациентов (исходно – 38%) The seroprotective antibody titer was achieved in 50% of patients (38% at baseline)
Sinisalo, 2001 [107]	n = 31; Binet A – 14, B – 8, C – 9; гипогаммаглобулинемия – 42% (S-IgG $< 6.7$ г/л) hypogamma-globulinemia – 42% (S-IgG $< 6.7$ g/l)	ППВ23 PPSV23	на 0, 30 дни at days 0, 30	У пациентов с ХЛЛ антительный ответ на вакцинацию снижен по сравнению с контрольной группой The antibody response to vaccination is reduced in patients with CLL compared to the control group
Van der Velden, 2007 [108]	ППВ23 PPSV23	ППВ23 + ранитидин PPSV23 + ratitidine	на 0, 28, 49 дни at days 0, 28, 49	Сероконверсия не была достигнута в обеих группах Seroconversion was not achieved in both groups
	n = 25; Rai, n (%) 0 – 14 (56%) I – 5 (20%) II – 6 (24%) гипогаммаглобулинемия – 12% ( $< 6,2$ г/л) hypogamma-globulinemia – 12% ( $< 6.2$ g/l)	n = 25; Rai, n (%) 0 – 14 (56%) I – 5 (20%) II – 6 (24%) гипогаммаглобулинемия – 12% ( $< 6,2$ г/л) hypogamma-globulinemia – 12% ( $< 6.2$ g/l)		
Safdar, 2008 [109]	ППВ23 PPSV23	ППВ23+ ГМ-КСФ PPSV23+ GM-CSF	на 0, 30, 84 дни at days 0, 30, 84	Сероконверсия наблюдалась менее чем у 10% пациентов в каждой из групп Seroconversion was observed in less than 10% of patients in each group
	n = 7; Rai, n (%) 0 – 10 (31%) I – 2 (6%) II – 1 (3%) IV – 1 (3%) гипогаммаглобулинемия – 13% ( $< 350$ мг/дл) hypogamma-globulinemia – 13% (350 mg/dL)	ППВ23 +/- ГМ-КСФ PPSV23 GM-CSF		

Публикация Publication	Характеристика пациентов Patients characteristics		Вакцина Vaccine	Оценка антительного ответа Antibody response evalu- ation	Результаты Results
Sinisalo, 2007 [110]	n = 52; Binet A – 39, B – 9, C – 1; гипогаммаглобулинемия – 27% (S-IgG < 6.77 г/л) hypogammaglobulinemia – 27% (S-IgG < 6.77 g/l)		ПКВ7 pcv7	на 0 и 30 дни at days 0 and 30	Серопротекция (> 0,35 нг/мл) ниже у пациентов с ХЛЛ по сравнению с контрольной группой. Вакцинация на ранней стадии заболевания значительно улучшает серопротекцию (40%). Seroprotection (> 0.35 ng / ml) is lower in patients with CLL compared to the control group. Vaccination at an early stage of the disease significantly improves seroprotection (40%)
Pasiarski, 2014 [111]	n = 24; Rai-0 50%; Rai-I 16,7%; Rai-II 33,3%. гипогаммаглобулинемия – 20,8% (< 7 г/л) hypogammaglobulinemia – 20,8% (< 7 g/l)		ПКВ13 PCV13	на 0 и 30 дни at days 0 and 30	Двукратная сероконверсия наблюдалось у 58% пациентов Double seroconversion was observed in 58% of patients
Svensson, 2018 [112]	ПКВ13 PCV13	ППВ23 PPSV23	ПКВ13 ППВ23 PCV13 PPSV23	на 0, 30, 180 дни at days 0, 30, 180	ПКВ13 вызывал более высокий иммунный ответ, чем ППВ23, у 10/12 серотипов через месяц после вакцинации и у 5/12 серотипов через шесть месяцев после вакцинации PCV13 determined a higher immune response than PPSV23 in 10/12 serotypes one month after vaccination and in 5/12 serotypes six months after vaccination
	n = 63; Rai-0 82,5%; Rai-I-II 15,8%; Rai-III-IV 1,5%	n = 65; Rai-0 72,3%; Rai-I-II 20%; Rai-III-IV 1,5%			
	гипогаммаглобулинемия – 27% (<5 г/л) hypogammaglobulinemia – 27% (<5 g/l)				
Mauro, 2020 [113]	n = 112; гипогаммаглобулинемия – 12,5% (<400 мг/дл) hypogammaglobulinemia – 12,5% (<400 mg/dl)		ПКВ13 PCV13	на 0, 30, 180 дни at days 0, 30, 180	Двукратная сероконверсия после 6 месяцев наблюдения сохранялась у 8% пациентов Double seroconversion after 6 months of follow-up was maintained in 8% of patients

которые в настоящее время активно применяются. Пневмококковые конъюгированные вакцины (ПКВ) состоят из протеин-полисахаридных комбинаций и могут содержать различное количество капсульных полисахаридных антигенов (7, 10 или 13). В качестве белка-носителя используются нетоксичный дифтерийный токсин CRM<sub>197</sub> или D-белок *H. influenzae*. Конъюгированные вакцины вызывают более сильный иммунный ответ, поскольку полисахариды, коэкспрессируемые с белками-носителями взаимодействуют с основным комплексом гистосовместимости и вызывают активацию CD4<sup>+</sup>-клеток, вследствие чего формируется устойчивый длительный иммунитет.

Одной из первых публикаций, в которой описана проблема низкого антительного ответа у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями была работа Larson D. и Tomlinson L. (1953). После иммунизации капсульным пневмококковым полисахаридом I и II серотипов у восьми из девяти пациентов выработка антител была слабой или не определялась [51]. В исследовании Shildt R. с соавт. (1983) оценивался ответ на 23-валентную

пневмококковую полисахаридную вакцину у пациентов с солидными опухолями и лимфомами. В группе ХЛЛ титры антител после иммунизации оказались ниже, чем у пациентов с лимфомой Ходжкина или неходжкинскими лимфомами [52]. В других исследованиях 1960–1980-х гг. были получены сходные результаты. У пациентов с ХЛЛ иммунный ответ на пневмококковые полисахариды слабее, в особенности при длительном сроке болезни [52,53].

Тема вакцинации у онкологических пациентов начала более активно развиваться в 2000-х гг. Hartkamp A. с соавт. (2001) представили результаты изучения гуморального ответа на ППВ23 у 25 пациентов с ХЛЛ. После вакцинации число пациентов с протективным уровнем антител против пневмококковых серотипов увеличилось с 9 (38%) до 12 (50%). Пациенты с адекватным антительным ответом имели более ранние стадии ХЛЛ, более высокие уровни гамма-глобулинов, более высокие уровни IgG, в том числе субклассов IgG2 и IgG4, а также более низкий уровень CD23<sup>+</sup>-клеток. Авторы сделали вывод, что вакцинацию следует



проводить сразу после установления диагноза «ХЛЛ» – на ранней стадии заболевания, с определением уровней антител после вакцинации для оценки ответа [54]. В том же году группой финских исследователей показано, что ППВ23 мало эффективна у больных с ХЛЛ [55]. За этим исследованием последовал целый ряд других, в которых предпринимались попытки улучшить антителый ответ путем добавления к пневмококковой вакцине адьювантов или применения конъюгированных вакцин.

Velden A.M.T. с соавт. (2007) опубликовали работу, в которой описали попытку усилить специфический антителый ответ у пациентов с ХЛЛ одновременным использованием ранитидина. Пятьдесят пациентов с ХЛЛ были вакцинированы ППВ23 одновременно с приемом ранитидина или без него. Параллельно прививали против гемофильной инфекции типа b, на ее введение ранитидин улучшал ответ, но не влиял на эффективность ППВ23 [56].

В 2008 г. появились результаты другого исследования, в котором изучалась эффективность ППВ23 при одновременном назначении гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (ГМ-КСФ). В исследовании приняли участие 32 пациента, которые были разделены на две группы. Первой группе больных ( $n = 7$ ) вводилась только вакцина, во второй группе ( $n = 25$ ) до или после вакцинации – ГМ-КСФ. Повышение уровня IgG к капсульным полисахаридам *S. pneumoniae* более чем в 4 раза наблюдалось менее чем у 10% пациентов в каждой из групп. Авторы сделали вывод, что ГМ-КСФ не повышает эффективность пневмококковой вакцины [57]. В совокупности все эти исследования позволили достигнуть консенсуса о том, что полисахаридные пневмококковые вакцины слабо иммуногенны у больных с ХЛЛ.

Sinisalo M. с соавт. (2007) была исследована иммуногенность конъюгированной вакцины (7-валентной конъюгированной вакцины – ПКВ7). В исследовании приняли участие 52 пациента с ХЛЛ и 25 пациентов контрольной группы того же возраста и пола. В контрольной группе ответ был значим у всех испытуемых. У пациентов с ХЛЛ частота иммунного ответа была ниже, но если вакцина вводилась на ранних стадиях болезни до начала химиотерапии и развития гипогаммаглобулинемии, значимый ответ, по крайней мере, к шести антигенам был получен почти у 40% больных. Авторы подчеркнули, что срок начала вакцинации имеет значение: более раннее введение конъюгированной вакцины эффективно у половины больных [58]. Это исследование является одним из ключевых в доказательной базе по эффективности вакцинации у больных с ХЛЛ.

Другое исследование было проведено в 2014 г. группой польских ученых. В нем использовалась конъюгированная 13-валентная вакцина (ПКВ13). Обязательным условием было отсутствие вакцинации в анамнезе. В основную группу вошли

24 пациента, в контрольную – 15 здоровых лиц. Двухкратный прирост титра антител в группе ХЛЛ составил 58,2%, в контроле – 100%. Иными словами, эти данные также свидетельствовали о том, что для достижения оптимального ответа необходимо проведение вакцинации как можно раньше [59].

Шведские исследователи провели сравнительное рандомизированное исследование эффективности ПКВ13 и ППВ23 с участием 128 первичных больных ХЛЛ; 63 пациента получили ПКВ13 и 65 – ППВ23. ПКВ13 вызывала более сильный иммунный ответ по сравнению с ППВ23. Через месяц после вакцинации протективный уровень антител сохранялся к 10 из 12 серотипов, через 6 месяцев – к 5 из 12 серотипов. ППВ23 не превосходила ПКВ13 ни по одному из серотипов. Предикторами безуспешной вакцинации были гипогаммаглобулинемия и давность болезни. Обе вакцины хорошо переносились. Авторы сделали вывод, что ПКВ13 должна быть включена в программу вакцинации больных ХЛЛ и проводиться как можно раньше [60].

В нескольких работах последних лет изучалась эффективность вакцинации в условиях иммунохимиотерапии и таргетной терапии. В исследовании Mauro F. с соавт. было включено 112 больных ХЛЛ, из которых 90 (80,4%) пациентов ранее получали лечение, а 22 были первичными пациентами (19,6%). Иммунохимиотерапия в качестве первой линии лечения проводилась у 40,2% пациентов; ибрутиниб (в качестве первой линии) получали 9,8% пациентов, ибрутиниб по поводу рецидива – 21,4%; иделалисиб (первая линия) – 8,9%. Иммунизация проводилась ПКВ13. Ответ, определяемый методом ИФА как двухкратное повышение титра антител класса IgG, развился у 9 больных (8%). Из них восемь ранее не получали лечения, одному пациенту был назначен ибрутиниб в качестве первой линии лечения. Ни у кого из пациентов, ранее получавших иммунохимиотерапию, ответа на иммунизацию не было. Факторами, определявшими более низкий уровень ответа, были возраст  $\geq 60$  лет, IgG  $<400$  мг/л, предлеченность и признаки прогрессии болезни [61].

В исследовании Andrick B. с соавт. оценивалась эффективность иммунизации ПКВ13 в 2 когортах (ибрутиниб и контроль). Было показано, что у всех пациентов, получавших ибрутиниб, адекватный иммунный ответ на вакцинацию отсутствовал [62].

Несмотря на невысокую эффективность и отсутствие весомой доказательной базы пневмококковая вакцинация включена в Европейские и Российские рекомендации по ведению больных ХЛЛ [63].

В настоящее время вакцинацию пневмококковыми вакцинами у лиц с иммунодефицитами независимо от возраста рекомендуется проводить в два этапа [64]. На первом этапе вводится 13-валентная конъюгированная вакцина, на втором – 23-валентная полисахаридная вакцина. Второй

этап вакцинации проводится не ранее, чем через 8 недель, но если он был пропущен, допустимо провести вакцинацию ППВ23 в течение нескольких месяцев (до года). Ревакцинация ППВ23 проводится через 5 лет. Рекомендация обусловлена, с одной стороны, более высокой эффективностью конъюгированных вакцин, с другой – необходимостью расширения используемых в вакцине серотипов, поскольку до 38% ИПИ у лиц старше 65 лет вызывается серотипами, входящими только в ППВ23 [65]. Конечно, эта рекомендация основывается на совокупности исследований, проведенных преимущественно у иммунокомпетентных лиц. Нам не удалось найти специальных работ, изучающих эту схему вакцинации у больных ХЛЛ и миеломой. Этот вопрос значительно лучше изучен у реципиентов трансплантата аллогенных кроветворных стволовых клеток. Так, в соответствии с Российскими рекомендациями «пациентам после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток рекомендуется серия иммунизаций, состоящая из 4 доз ПКВ13. Первая серия иммунизации состоит из введения 3 доз вакцины с интервалом 1 мес., причем 1-я доза вводится с 3-го по 6-й месяц после трансплантации. Ревакцинирующую дозу рекомендуется вводить через 12 мес.: при отсутствии хронического синдрома отторжения трансплантата вводится 1-я доза ППВ23, а при наличии этого синдрома – 4-я доза ПКВ13» [Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей, 2015.]. Такая схема иммунизации не изучалась у больных ХЛЛ. Очевидно, что такое исследование должно проводиться с учетом состояния клеточного и гуморального иммунитета. Так, у пациентов с ВИЧ-инфекцией срок вакцинации определяется по количеству CD4<sup>+</sup> клеток. У пациентов с ХЛЛ нередко выявляется глубокая Т-лимфопения, причем необязательно после содержащих лударабин и бендамустин схем лечения.

Доказательная база целесообразности проведения ревакцинации пациентов с ХЛЛ не достаточна. В работе Lindstrom V. с соавт. изучались титры антител после прививки ПКВ7 пациентам с ХЛЛ. В исследовании участвовали 24 пациента с ХЛЛ, в группу контроля вошли 8 здоровых лиц. Средняя концентрация антител через пять лет после введения ПКВ7 были ниже для шести серотипов пневмококка у пациентов с ХЛЛ по сравнению с привитыми контрольной группой, но разница не была статистически значимой. В зависимости от серотипа процент больных ХЛЛ с уровнем антител, предположительно обеспечивающим защиту от ИПИ, через пять лет после вакцинации колебался в пределах от 29 до 71%. Можно предположить, что после прививки ПКВ7 антитела у пациентов с ХЛЛ сохраняются в течение по крайней мере пяти лет [65]. В другом исследовании оценивалась эффективность вакцинации ППВ23, вводимой через пять лет после ПКВ7. Двадцать четыре пациента

с ХЛЛ и восемь пациентов контрольной группы были вакцинированы ППВ23 через 5 лет после ПКВ7. Концентрация антител после ППВ23 была значительно ниже у пациентов с ХЛЛ для шести серотипов ПКВ7. Только у 10–15% пациентов с ХЛЛ был предположительно протективный уровень антител. Таким образом, ревакцинация ППВ23 после ПКВ7 не имеет большого значения в профилактике ИПИ у пациентов с ХЛЛ [66].

Ответ на вакцинацию у пациентов со вторичными иммунодефицитами представляет собой высокоинформативный инструмент для оценки остаточной функции В-лимфоцитов. Пневмококковая вакцинация в настоящее время используется для оценки иммунной несостоятельности у больных ХЛЛ и миеломой. В частности, в соответствии с рекомендациями европейского медицинского агентства (ЕМА), постоянная заместительная терапия внутривенным иммуноглобулином показана больным «страдающим тяжелыми или рецидивирующими инфекциями, в случае неэффективности противомикробной терапии или с доказанной недостаточностью продукции специфических антител (proven specific antibody failure, PSFA) или уровнем сывороточного IgG < 4 г/л» [67]. Недостаточность продукции специфических антител определяется как отсутствие, по крайней мере, двукратного прироста титра IgG после вакцинации против пневмококковых полисахаридов и полипептидных антигенов». Рекомендации ЕМА опубликованы в 2018 г. и действительны по настоящее время, а сама по себе тема использования вакцинации для оценки иммунной недостаточности обсуждается более 20 лет. К сожалению, оценка функции В-клеток по их ответу на пневмококковые антигены трудно сопоставима в разных исследованиях. Тесты для оценки антител (в частности опсонофагоцитарный тест) не все стандартизированы. Для единообразной оценки необходим стандартизированный набор серотипов пневмококковых антигенов. Эффективность выработки антиполисахаридных антител зависит от серотипа, а кратность увеличения – от исходного уровня антител до вакцинации. Таким образом, высокая или очень низкая концентрация антител может дать ложное представление об адекватности иммунного ответа [68]. В этом смысле примечательной является работа Pulvirenti F. с соавт., в которой показано, что оценка титра специфических пневмококковых IgA с помощью стандартизированного теста значительно точнее отражает ответ на вакцинацию, чем IgG [69]. Несостоятельность продукции IgA имеет четкую корреляцию с риском пневмококковых инфекций. Стандартизация методов оценки продукции специфических антител приведет к более широкому использованию этого теста.

### Вирус гриппа

В кохрейновском исследовании была доказана целесообразность применения вакцинации против

## Review

гриппа у лиц старше 65 лет в эпидсезон гриппа. Учитывая, что медиана возраста пациентов с ХЛЛ 70–72 года [70] вакцинопрофилактика может положительно сказаться на лицах не только этой возрастной группы, но и на всех больных с онкогематологическими заболеваниями.

В мета-анализе показан более низкий риск развития инфекций нижних дыхательных путей и госпитализации у реципиентов вакцины [71]. В отношении пациентов с хроническими В-клеточными лимфопролиферативными заболеваниями и хроническим лимфолейкозом

**Таблица 2. Исследования вакцинации против гриппа при ХЛЛ**  
**Table 2. Studies of influenza vaccination in CLL**

Публикация Publication	Характеристика пациентов Patients characteristics	Вакцина Vaccine	Оценка антительного ответа Antibody response evaluation	Результаты Results
Gribabis, 1994 [122]	n = 43; Binet A – 65%, B – 21%, C – 14%; гипогамма- глобулинемия – 51%; терапия хлорамбуцилом – 40%, без терапии – 60% hypogamma- globulinemia – 51% chlorambucil therapy – 40% treatment naïve – 60%	A/Guizhou/54/89 (H3N2), A/Singapore/6/86 (H1N1), B/Yamagata/16/88	на 0, 15, 30, 60 дни at days 0, 15, 30, 60	У пациентов с ХЛЛ антительный ответ на вакцинацию снижен по сравнению со здоровой группой. Гипогаммаглобулинемия и терапия хлорамбуцилом снижают серопротекцию (титр >1:20). The antibody response to vaccination is reduced in patients with CLL compared to the healthy group. Hypogammaglobulinemia and chlorambucil therapy reduce seroprotection (titer >1:20).
Bucalossi, 1995 [123]	n = 30; Binet A – 30%, B – 40%, C – 30%	A/Beijing/32/92 (H3N2), A/Singapore/6/86 (H1N1), B/Panama/45/90	на 0, 21, 42 дни at days 0, 21, 42	У пациентов с ХЛЛ антительный ответ на вакцинацию снижен по сравнению со здоровой группой. Продвинутой стадии заболевания и гипогаммаглобулинемия снижают серопротекцию (титр >1:10). The antibody response to vaccination is reduced in patients with CLL compared to the healthy group. Advanced stages of the disease and hypogammaglobulinemia reduce seroprotection (titer >1:10).
Marotta, 1998 [124]	n = 18; Binet A – 50%, B – 22%, C – 28%; гипогамма- глобулинемия – 22% hypogamma- globulinemia – 22%	A/Shangdong/9/93 (H3N2), A/Singapore/6/86 (H1N1), B/Panama/45/90	на 0, 30, 60 дни at days 0, 30, 60	Низкое число CD4+/CD45RA+ наивных Т-клеток и CD5+ В-клеток снижают серопротекцию (титр >1:10). Low numbers of CD4+/CD45RA+ naïve T-cells and CD5+ B-cells reduce seroprotection (titer >1:10).
Velden, 2001 [125]	n = 20; Rai 0 – 20%, I/II – 40%, III/ IV – 40%; гипогамма- глобулинемия – 15% hypogamma- globulinemia – 15%	A/Bayern/7/95 (H1N1), A/Wuhan/359/95 (H3N2), B/Beying/184/93	на 0, 30, 60 дни at days 0, 30, 60	Бустерная вакцинация не оказала влияния. При гриппе В более высокие уровни иммуноглобулинов коррелировали с сероконверсией. Booster vaccination had no effect. Higher levels of immunoglobulins were correlated with seroconversion with regards to influenza B.
Sun, 2016 [126]	n = 19; терапия ибрутинибом ibrutinib therapy	A/California/7/2009 (H1N1) pdm09, A/Texas/50/2012 (H3N2), B/Massachusetts/2/2012	на 0 и 90 дни at days 0 and 90	74% пациентов достигли серопротекторных титров (1:40), у 26% пациентов наблюдалась сероконверсия (четырёхкратное увеличение титра антител). 74% of patients achieved seroprotective titers (1:40), 26% of patients had seroconversion (a fourfold increase in the antibody titer).
Douglas, 2017 [127]	n = 14; терапия ибрутинибом ibrutinib therapy	A/California/7/2009 (H1N1) pdm09, A/Switzerland/9715293/2013 (H3N2), B/Phuket/3073/2013 (линия B/Yamagata)	на 0 и 30 дни at days 0 and 30	Отсутствие серологического ответа на вакцинацию. The lack of serological response to vaccination.



в частности данный вопрос остается открытым (табл. 2).

Исследовательской группой D. Gribabis было показано, что характер ответа на вакцинацию различными антигенами вируса гриппа у больных ХЛЛ и общей популяции сходен, однако частота достижения специфического антительного ответа (титр  $>1:20$ ) снижена. Только у 53–56% больных антительный ответ сохранялся до 30–60 дней. Отмечена зависимость выработки специфических антител от исходного уровня IgG. У пациентов с ХЛЛ чаще возникают побочные реакции на вакцинацию против вируса гриппа: местные реакции (7%), ринорея (5%), лихорадка (23%), озноб (5%) и желудочно-кишечные расстройства (2%), а также отсроченные по времени реакции, в том числе развернутая картина гриппоподобного синдрома (12%). Все представленные поствакцинальные реакции купировались приемом парацетамола [72].

Ответ на вакцинацию значимо различается у пациентов с уровнем IgG ниже 7 г/л по сравнению со здоровыми донорами и пациентами с уровнем IgG  $>7$  г/л. В этой связи необходим контроль уровня иммуноглобулинов. Bucalossi A. с соавт. показали, что предиктивное значение в отношении эффективности вакцинации имеет стадия по Binet. Другие лабораторные и клинические параметры (инфильтрация костного мозга, время удвоения лимфоцитов, абсолютное количество лимфоцитов, уровень лактатдегидрогеназы, возраст, количественные показатели различных фракций лимфоцитов) значения не имели [73]. Уровень IgG – не единственный параметр, предсказывающий ответ на вакцинацию. Адекватный ответ был зарегистрирован у некоторых пациентов с тяжелой гипогаммаглобулинемией, в то время как случаи с отсутствием ответа на вакцинопрофилактику были отмечены среди пациентов с исходно нормальным сывороточным IgG.

При рассмотрении влияния химиотерапии на эффективность вакцинопрофилактики против гриппа было отмечено, что у пациентов, которым проводилась терапия хлорамбуцилом, по сравнению с не лечеными больными, антительный ответ был значительно снижен (41% против 80% соответственно). Возможно, это связано с исходно низким уровнем антител у группы пациентов, получающих терапию [72].

Относительно вопроса клеточного ответа на вакцинопрофилактику, продемонстрирована строгая корреляция между процентным и абсолютным числом субпопуляций Т-хелперов ( $CD4^+/CD45RA^+$ ) и антительным ответом на вакцинацию (выработкой антител в титре  $>1:10$ ). Кроме того, показано значительное увеличение  $CD5^+$  В-клеток (предположительно нормальных поликлональных) у пациентов, ответивших на вакцинацию при отсутствии корреляции с уровнем IgG до иммунизации [24]. Таким образом, нормальное или повышенное количество Т- и В-клеток определяет возможность

адекватного специфического антительного ответа у пациентов с ХЛЛ. Следовательно, данные параметры являются предиктивными в отношении ответа на вакцинацию против вируса гриппа выработкой значимого уровня антител.

В 2000-х годах широко исследовалась бустерная противогриппозная вакцинация в группах пациентов с отягощенным соматическим статусом. Velden A. с соавт. провели подобное исследование среди больных ХЛЛ. Ответ на вакцинацию, определяемый как четырехкратное увеличение титра антител и протективного титра  $>100$ , как при однократной, так и при бустерной вакцинации был значительно снижен. Из этого последовал вывод, что бустерная вакцинация не улучшает показатели иммунного ответа по сравнению с однократной вакцинацией, а низкий уровень антител ставит под сомнение целесообразность вакцинации против гриппа пациентов с ХЛЛ [75].

Учитывая решающее значение тирозинкиназы Брутона (ВТК) в созревании В-клеток, можно предположить, что длительная терапия ибрутинибом снижает вероятность выработки иммунного ответа при вакцинации и инфекции. Однако в исследовании C. Sun (2016), применявшего ибрутиниб, при сопоставимом с исследованием A. Velden критерием сероконверсии (четырекратное увеличение титра антител, по крайней мере, для одного штамма вируса гриппа) было доказано значимое увеличение титра антител по сравнению с исходным, 74% пациентов достигли серопротекторных титров (1:40) против гриппа А (H1N1 и H3N2) и В после вакцинации. Полученные результаты не были связаны с более высокими титрами антител до вакцинации или с проведением вакцинации в предыдущем году. Ответ на вакцинацию в данном исследовании впервые был описан с использованием показателя заболеваемости гриппом: грипп 3-степени тяжести течения была у 1 пациента (5%), у остальных – гриппоподобная болезнь 1-й–2-й степени [76].

Эти данные не были подтверждены в исследовании Douglas A. с соавт., которые выявили отсутствие серологического ответа на вакцинацию против гриппа у пациентов, находившихся на терапии ибрутинибом. Среднее геометрическое значение титра антител после вакцинации было значительно ниже у пациентов, получавших ибрутиниб, по всем компонентам трехвалентного антигена гриппа. Клинически у одного пациента развился подтвержденный грипп В, а у четырех – инфекции верхних дыхательных путей невыявленной этиологии [76,77]. Одним из возможных объяснений отличающихся результатов может быть различие в числе предшествующих линий терапии. Так, в исследовании Douglas A. пациенты получили в среднем 2 линии терапии, тогда как в исследовании Sun C. были включены пациенты из крупного интервенционного исследования I. Ahn с участием пожилых пациентов и пациентов с делецией/

мутацией TP53, среди которых 62% получали ибрутиниб в качестве первой линии.

Изучение иммуноадьювантных противогриппозных вакцин у больных ХЛЛ не проводилось. Интраназальные препараты для профилактики гриппа пациентам с ХЛЛ противопоказаны, поскольку представляют собой цельновирионные инаktivированные вакцины.

### Вакцинация против *Varicella zoster*

Риск опоясывающего лишая увеличивается с возрастом, особенно после 50 лет, из-за ослабления клеточного звена иммунитета [78]. У пациентов с ослабленным клеточным звеном иммунитета из-за основного заболевания или иммуносупрессивной терапии имеется особенно высокий риск реактивации *H. zoster* [29,79–82]. Заболеваемость опоясывающим лишаем у лиц с онкогематологическими заболеваниями в 10 раз выше, чем в общей популяции (31 на 1000 человеко-лет против 3,2 на 1000 человеко-лет) [83,84]. Эта инфекция развивается примерно у каждого четвертого пациента с множественной миеломой [85,86], лимфомой Ходжкина [87,88] и ХЛЛ [29,88].

В октябре 2017 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США лицензировало адьювантную рекомбинантную вакцину против опоясывающего лишая Shingrix. Исследование фазы 1/2a, в которое вошли пациенты со вторичными иммунодефицитами, включая реципиентов трансплантата аутологичных кроветворных клеток и с ВИЧ-инфекцией, подтвердило, что данная вакцина является иммуногенной и безопасной, без документально подтвержденных случаев инфекции ветряной оспы [89]. Однако после анализа данных результата двух исследований III фазы, в которых изучалась эффективность вакцины в нескольких группах больных (ауто-ТГСК, солидные опухоли, онкогематологические заболевания), оказалось, что несмотря на хорошую иммуногенность рекомбинантной вакцины, у пациентов с онкогематологическими заболеваниями и, прежде всего, у больных ХЛЛ прививка не снижала частоты случаев опоясывающего лишая [90].

В настоящее время применение адьювантной рекомбинантной вакцины против опоясывающего лишая у иммунокомпрометированных пациентов находится на рассмотрении CDC (центр по контролю и профилактике заболеваний США) [91]. Pleyer C. с соавт. (2021) представили новые данные об эффективности вакцинации пациентов с ХЛЛ при профиле безопасности идентичному в контрольной группе. Сероконверсия составила 41,5% у пациентов, получающих терапию ингибиторами ВТК, и 59,1% – у ранее нелеченных больных. Антительный ответ у пациентов, получающих ингибиторы ВТК в первой линии и в рецидиве, статистически не различался [92].

### Вакцинация против *Haemophilus influenza* и *Neisseria meningitides*

Вакцинация против инкапсулированных бактерий, таких как *Haemophilus influenzae* и *Neisseria meningitides*, может рекомендоваться пациентам с ХЛЛ, если польза от прививки превышает риск возможных осложнений. Для пациентов, которым планируется проведение спленэктомии, эта вакцинация обязательна [93]. В других случаях решение принимает лечащий врач. Болезни, вызванные *Haemophilus influenzae*, занимают довольно скромное место в структуре инфекций у пациентов с ХЛЛ, вызываемые *Neisseria meningitides* заболевания встречаются еще реже. Вакцинировать больных можно до начала терапии (чем раньше, тем лучше), не менее чем за 2 недели до химиотерапии или после лечения, когда восстановится иммунная система, но не ранее, чем через 3 месяца после химиотерапии и не ранее, чем через 6–12 месяцев после терапии моноклональными антителами против В-клеточных антигенов [94]. Ответ на конъюгированную (с столбнячным анатоксином) вакцину *Haemophilus influenzae* типа b невелик и колеблется в пределах 21–48% у больных с ХЛЛ [54,55].

Вакцинация против *Neisseria meningitides* проводится менингококковой полисахаридной вакциной серогрупп А, С, Y и W-135, конъюгированной с дифтерийным анатоксином (менактра).

### Гепатит В

Гепатит В (ГВ) у пациентов с ХЛЛ и с другими лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) имеет свои особенности. Среди бессимптомных носителей вируса ГВ (ВГВ) инфекция хорошо контролируется иммунной системой, что позволяет пациенту дожить до глубокой старости. Назначение иммуносупрессивной терапии и, прежде всего, антител к CD20 и стероидных гормонов, устраняет этот контроль и может привести к реактивации ВГВ, которая отмечается после проведения химиотерапии у 21–53% больных с хронической или латентной инфекцией [95]. Если не предпринимать никаких мер по предупреждению этого осложнения, оно может закончиться развитием тяжелого гепатита и фульминантной печеночной недостаточности. Пациенты с ХЛЛ относятся к группе риска по инфицированию вирусом гепатита В. Поэтому, если у пациента не выявляются признаков хронической и латентной инфекции, показано проведение вакцинации. Всем пациентам с ХЛЛ (и другими ЛПЗ) на момент установления диагноза должен проводиться расширенный скрининг на маркеры ГВ, включающий определение 4 маркеров: анти-HBcor, HBs-антиген, анти-HBs и ДНК ВГВ. Если все маркеры отрицательны и пациент не контактировал с ВГВ, целесообразно

**Таблица 3. Вакцинопрофилактика у больных с хроническим лимфолейкозом**  
**Table 3. Vaccination in patients with chronic lymphocytic leukemia**

Инфекция Infection	График проведения вакцинации Vaccination schedule
<b>Рекомендуются</b> <b>Recommended</b>	
Пневмококковая инфекция Pneumococcal infection	1 доза ПКВ13 → 1 доза ППВ23 (через ≥ 8 недель) → 1 доза ППВ23 (через ≥ 5 лет) → 1 доза ППВ23 (каждые 5 лет) 1 dose of PCV13 → 1 dose of PPV23 (after ≥ 8 weeks) → 1 dose of PPV23 (after ≥ 5 years) → 1 dose of PPV23 (every 5 years)
Грипп Influenza	Ежегодно с применением сплит-, субъединичной вакцины штаммов данного сезона Annually using split subunit vaccine of the strains of this season
<b>Показаны, если польза от вакцинации превышает риск возможных осложнений</b> <b>Indicated if the benefit of vaccination exceeds the risk of possible complications</b>	
Опоясывающий лишай Shingles	2 дозы RZV (с интервалом 2–6 месяцев)* 2 doses of RZV (at intervals of 2–6 months)*
Гемофильная инфекция Haemophilic infection	1 доза гемофильной вакцины (Акт-Хиб, Хиберикс, ≥ 5 лет с момента последней вакцинации) → 1 доза (если уровень антител не является защитным) 1 dose of hemophilic vaccine (Akt-Hib, Hiberix, ≥ 5 years since the last vaccination) → 1 dose (if the antibody level is not protective)
Менингококковая инфекция Meningococcal infection	2 дозы Менактра (с интервалом ≥ 8 недель) → 1 доза Менактра (каждые 5 лет по необходимости) 2 doses of Menactra (at intervals of ≥ 8 weeks) → 1 dose of Menactra (every 5 years as needed)
Вирус гепатита В Hepatitis B virus	4 дозы по стандартной схеме (0 – 1 – 2 – 12 месяцев). Целесообразно до начала химиотерапии. После химиотерапии с учетом уровня антител. 4 doses according to the standard scheme (0 – 1 – 2 – 12 months). It is advisable before the start of chemotherapy. Vaccination after chemotherapy is carried out according to the antibody level.
<b>Рутинная вакцинация</b> <b>Routine vaccination</b>	
Столбняк Дифтерия Коклюш Tetanus Diphtheria Whooping cough	АДС каждые 10 лет. Возможно использование вакцин с ацеллюлярным коклюшным компонентом (адасель, инфанрикс). DPT vaccine every 10 years. It is possible to use vaccines with an acellular pertussis component (adacel, infanrix).

Примечание: Целесообразно мониторингирование титров поствакцинальных антител для решения вопроса о повторном введении бустер-доз соответствующих вакцин.

Note: It is advisable to monitor the titers of post-vaccination antibodies for the issue of re-administration of booster doses of appropriate vaccines.

проведение вакцинации. Чем она раньше будет проведена, тем лучше. Pleyer C. с соавт. (2021) показали, что ответ на адъювантную рекомбинантную выакцину против гепатита В (Hepelisav-B) у пациентов на фоне терапии ибрутинибом значительно ниже, чем у больных, ранее не получавших лечения (3,8%; 95% ДИ 0,7–18,9, против 28,1%; 95% ДИ 15,6–45,4.  $p = 0,017$ ) [92].

### Вакцинация против COVID-19

В настоящее время в мире проходит вакцинация против COVID-19. Однако эффективность иммунизации против COVID-19 онкогематологических пациентов еще окончательно не подтверждена. Результаты недавнего исследования, в которое вошли 76 пациентов, из них 41 перенесли COVID-19 (23 больных с солидными опухолями

и 18 – с онкогематологическими заболеваниями), показали, что пациенты с онкогематологическими диагнозами тяжелее переносили инфекцию. В то же время у этой группы больных сероконверсия обнаруживалась позже, нежели в группе пациентов с солидными опухолями. Также в данном исследовании у онкогематологических пациентов, особенно с В-клеточными опухолями, отмечен слабый иммунный ответ, что в целом снижает эффективность вакцинации у этой категории больных [96].

### Рекомендации по иммунизации иммунокомпрометированных пациентов

Эффективность вакцинации принципиально зависит от степени и характера вторичного иммунодефицита. В этой связи, количество прививок и график вакцинации для здоровых людей могут

быть неприменимы для пациентов с онкологическими заболеваниями.

Национальный календарь профилактических прививок объединяет в одну группу всех иммунокомпрометированных пациентов независимо от того, солидные опухоли у них или гемобласты. Такого же принципа придерживаются Американское общество инфекционных болезней (IDSA ASM) и Консультативный комитет по иммунизации (ACIP CDC).

В таблице 3 представлена схема вакцинации пациентов с ХЛЛ по результатам изучения рекомендаций США и Европейских стран с учетом вакцин, которые доступны в России. Национальные рекомендации в значительной степени совпадают.

В дополнение к описанной выше вакцинации рассматриваемой категории пациентов им показана рутинная вакцинация против столбняка и дифтерии (каждые 10 лет) [97–99]. Проведение вакцинации с бесклеточным коклюшным компонентом (инфанрикс) рекомендуется для ранее не вакцинированных лиц в возрасте 11 лет и старше. Вакцина эта относительно новая и, с учетом возраста большинства пациентов с ХЛЛ, они не получали ее в нормативные сроки. Таким образом, инфанрикс рекомендован всем пациентам с ХЛЛ. Данные о реакции на эту вакцину при ХЛЛ отсутствуют. В одном исследовании отмечено снижение антительного ответа на столбнячный анатоксин у пациентов с ХЛЛ по сравнению с контрольной группой [55]. Более высокие уровни антител отмечены у пациентов на более ранних стадиях болезни, с нормальным уровнем сывороточного Ig.

Живые аттенуированные вирусные вакцины, включая интраназальную вакцину против вируса гриппа, вакцину против кори, эпидемического паротита, краснухи, полиомиелита, противопоказаны пациентам с ослабленным иммунитетом и/или получающим химиотерапию, вне зависимости от стадии, иммунного статуса, фазы заболевания и проводимой терапии, поскольку это связано с риском развития соответствующей инфекции [100,101]. Противопоказаны и живые аттенуированные бактериальные вакцины (БЦЖ и пероральная брюшнотифозная вакцина).

Рекомендации по вакцинации пациентов с ХЛЛ Национальной службы здравоохранения Великобритании, обновленные в 2018 г., определяют обязательной вакцинацию против гемофильной палочки, пневмококка с ревакцинацией каждые 5 лет и сезонного гриппа. Вакцинопрофилактика менингококковой инфекции и опоясывающего лишая в настоящее время считается необязательной. Оптимально проводить вакцинацию до начала терапии. У пациентов, получающих химиотерапию, вакцинопрофилактика может быть проведена либо за две недели до, либо через шесть месяцев после проведения курсов химиотерапии. При

необходимости проведения химиотерапии в течение двух недель после вакцинации стоит рассмотреть вопрос о повторной вакцинации после ее завершения [102].

### Заключение

Пациенты с ХЛЛ имеют высокий риск развития бактериальных и вирусных инфекций [1]. Согласно данным регистровых исследований, инфекции являются одной из преобладающих причин смертности пациентов с ХЛЛ [2]. Летальность, обусловленная основным заболеванием, в последние годы снижается благодаря новым препаратам, частота инфекций находится на неизменном уровне.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с ХЛЛ имеется неадекватный ответ на большинство вакцин, применяемых в общей популяции. Механизмы иммунной дисфункции при ХЛЛ различны и связаны как с собственно заболеванием, так и с проводимой терапией. Дефицит, по крайней мере, одной фракции иммуноглобулинов выявляется у половины пациентов с ХЛЛ. Для пациентов со сниженным иммунным статусом тактика вакцинации не определена.

Несмотря на более чем двухвековой опыт применения вакцинации как метода профилактики инфекций, у больных с иммунодефицитами ее роль до сих пор изучена очень слабо. Кроме неопределенности с дозами и режимом введения, важной проблемой является определение времени вакцинации и ревакцинации, поскольку лечение таргетными препаратами может применяться на протяжении длительного периода. Исследование антительного ответа недостаточно раскрывает реальный процесс формирования иммунологической памяти, определяющей заболеваемость и тяжесть течения инфекции. Необходим поиск иных маркеров иммунного ответа на вакцинацию для определения стандартизированных критериев оценки эффективности иммунизации. Вакцинация против природно-очаговых инфекций у больных с ХЛЛ не изучалась.

В большинстве представленных в обзоре исследований из четырех основных конечных точек, а именно сероконверсии, профилактики инфекций, профилактики прогрессии заболевания и профилактики смерти, оценивается только первый аспект. Профилактика инфекций, как правило, исследуется в течение непродолжительного промежутка времени. Что касается новых таргетных препаратов, таких исследований почти нет. Скудная доказательная база не позволяет однозначно судить о преимуществах вакцинации в увеличении продолжительности жизни пациентов с ХЛЛ. Необходимо проведение крупных клинических исследований для оценки роли вакцинопрофилактики в снижении случаев смерти от инфекций у больных ХЛЛ.



## Литература

1. Molica S. Infections in Chronic Lymphocytic Leukemia: Risk Factors, and Impact on Survival, and Treatment. *Leuk Lymphoma*. 1994;13:203–14. DOI:10.3109/10428199409056283.
2. da Cunha-Bang C., Simonsen J., Rostgaard K., et al. Improved survival for patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia in the era of chemo-immunotherapy: a Danish population-based study of 10455 patients. *Blood Cancer J*. 2016;6(11):e499. DOI:10.1038/bcj.2016.105.
3. Димитриева Е.А., Никитин Е.А., Маркова Е.Е., et al. Частота и факторы, предрасполагающие к инфекциям, у больных хроническим лимфолейкозом, получающих ибрутиниб. *Клиническая онкогематология*. 2019;12(4):438–48. DOI:10.21320/2500-2139-2019-12-4-438-448.
4. Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Am Soc Hematol Educ Progr*. 2008;(Crmv):450–6. DOI:10.1182/asheducation-2008.1.450.
5. Steininger C., Rässenti L.Z., Vanura K., et al. Relative seroprevalence of human herpes viruses in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Clin Invest*. 2009;39(6):497–506. DOI:10.1111/j.1365-2362.2009.02131.x.
6. Andersen M.A., Niemann C.U., Rostgaard K., et al. Differences and Temporal Changes in Risk of Invasive Pneumococcal Disease in Adults with Hematological Malignancies: Results from a Nationwide 16-Year Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2020;(Xx):1–9. DOI:10.1093/cid/ciaa090.
7. Chiorazzi N., Rai K.R., Ferrarini M. Chronic Lymphocytic Leukemia. *New English J Med*. 2005;352:804–15. DOI:10.1002/9781444300857.ch36.
8. Seifert M., Sellmann L., Bloehdorn J., et al. Cellular origin and pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med*. 2012;209(12):2183–98. DOI:10.1084/jem.20120833.
9. ten Hacken E., Burger J.A. Microenvironment interactions and B-cell receptor signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia: Implications for disease pathogenesis and treatment. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res*. 2016;1863(3):401–13. DOI:10.1016/j.bbamcr.2015.07.009.
10. Lagneaux L., Delforge A., Bron D., et al. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) B-lymphocytes but not normal B-lymphocytes are rescued from apoptosis by contact with bone marrow stromal cells. *Blood*. 1998;91(7):2387–96.
11. Morrison V.A. Infectious Complications in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia: Pathogenesis, Spectrum of Infection, and Approaches to Prophylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2009;9(5):365–70. DOI:10.3816/CLM.2009.n.071.
12. Palma M., Gentilecore G., Heimerson K., et al. T cells in chronic lymphocytic leukemia display dysregulated expression of immune checkpoints and activation markers. *Haematologica*. 2017;102(3):562–72. DOI:10.3324/haematol.2016.151100.
13. Kontoyannis D.P., Georgiadou S.P., Wierda W.G., et al. Impaired bactericidal but not fungicidal activity of polymorphonuclear neutrophils in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2013;54(8):1730–3. DOI:10.3109/10428194.2012.750723.
14. Maffei R., Bulgarelli J., Fioriari S., et al. The monocytic population in chronic lymphocytic leukemia shows altered composition and deregulation of genes involved in phagocytosis and inflammation. *Haematologica*. 2013;98(7):1115–23. DOI:10.3324/haematol.2012.073080.
15. Huergo-Zapico L., Acebes-Huerta A., Gonzalez-Rodriguez A.P., et al. Expansion of NK cells and reduction of NKG2D expression in chronic lymphocytic leukemia. Correlation with progressive disease. *PLoS One*. 2014;9(10). DOI:10.1371/journal.pone.0108326.
16. Panayiotidis P., Jones D., Ganeshaguru K., et al. Human bone marrow stromal cells prevent apoptosis and support the survival of chronic lymphocytic leukaemia cells in vitro. *Br J Haematol*. 1996;92(1):97–103. DOI:10.1046/j.1365-2141.1996.00305.x.
17. Pedersen I.M., Kitada S., Leoni L.M., et al. Protection of CLL B cells by a follicular dendritic cell line is dependent on induction of Mcl-1. *Blood*. 2002;100(5):1795–801. DOI:10.1182/blood.v100.5.1795.h81702001795\_1795\_1801.
18. Herishanu Y., Pérez-Galán P., Liu D., et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF- $\kappa$ B activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood*. 2011;117(2):563–74. DOI:10.1182/blood-2010-05-284984.
19. Kurtova A.V., Balakrishnan K., Chen R., et al. Diverse marrow stromal cells protect CLL cells from spontaneous and drug-induced apoptosis: Development of a reliable and reproducible system to assess stromal cell adhesion-mediated drug resistance. *Blood*. 2009;114(20):4441–50. DOI:10.1182/blood-2009-07-233718.
20. Moreira J., Rabe K.G., Cerhan J.R., et al. Infectious complications among individuals with clinical monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): a cohort study of newly diagnosed cases compared to controls. *Leukemia*. 2013;27(1):136–41. DOI:10.1038/leu.2012.187.
21. Agency E.M. Guideline on Core SmPC for Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVlg): EMA (2018) [Internet]. 2018.
22. Raanani P.I.A., Gafter-gvili A., Paul M., et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma: systematic review and meta-analysis. 2009;50(May):764–72. DOI:10.1080/10428190902856824.
23. Füst G., Miszlai Z., Czink E., et al. C1 and C4 abnormalities in chronic lymphocytic leukaemia and their significance. *Immunol Lett*. 1987;14(3):255–9. DOI:10.1016/0165-2478(87)90110-6.
24. Middleton O., Cosimo E., Dobbin E., et al. Complement deficiencies limit CD20 monoclonal antibody treatment efficacy in CLL. *Leukemia*. 2015;29(1):107–14. DOI:10.1038/leu.2014.146.
25. Forconi F., Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood*. 2015;125(5). DOI:10.1182/blood-2015-03.
26. Rossi D., Sozzi E., Puma A., et al. The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of Rai 0 chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by biological risk factors. *Br J Haematol*. 2009;146(1):64–75. DOI:10.1111/j.1365-2141.2009.07711.x.
27. Andersen M.A., Eriksen C.T., Brieghel C., et al. Incidence and predictors of infection among patients prior to treatment of chronic lymphocytic leukemia: A danish nationwide cohort study. *Haematologica*. 2018;103(7):e300–3. DOI:10.3324/haematol.2017.182006.
28. Rozman C., Montserrat E., Vinolas N. Serum Immunoglobulins in B-Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer*. 1988;61:279–83.
29. Anaissie E.J., Kontoyannis D.P., O'Brien S., et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med*. 1998;129(7):559–66. DOI:10.7326/0003-4819-129-7-199810010-00010.
30. Gafter-Gvili A., Pollock A. Bendamustine associated immune suppression and infections during therapy of hematological malignancies. *Leuk Lymphoma*. 2016;57(3):512–9. DOI:10.3109/10428194.2015.1110748.
31. McLaughlin P., Grillo-López A.J., Link B.K., et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol*. 1998;16(8):2825–33. DOI:10.1200/JCO.1998.16.8.2825.
32. Rossi D., Shadmeh M., Condoluci A., et al. How We Manage Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia During the SARS-CoV-2 Pandemic. *HemaSphere*. 2020;4(4):e432. DOI:10.1097/hs9.0000000000000432.
33. Munir T., Brown J.R., O'Brien S., et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol*. 2019;94(12):1353–63. DOI:10.1002/ajh.25638.
34. Davids M.S., Hallek M., Wierda W., et al. Comprehensive safety analysis of Venetoclax monotherapy for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res*. 2018;24(18):4371–9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-3761.
35. Bayas J.M., Vilella A., Bertran M.J., et al. Immunogenicity and reactogenicity of the adult tetanus-diphtheria vaccine. How many doses are necessary? *Epidemiol Infect*. 2001;127(3):451–60. DOI:10.1017/s095026880100629x.
36. Van der Wielen M., Van Damme P., Chlibek R., et al. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: Comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. *Vaccine*. 2006;24(26):5509–15. DOI:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.04.016.
37. Wolters B., Junge U., Dziuba S., et al. Immunogenicity of combined hepatitis A and B vaccine in elderly persons. *Vaccine*. 2003;21(25):3623–8. DOI:https://doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00392-2.
38. McElhaney J.E., Upshaw C.M., Hooton J.W., et al. Responses to influenza vaccination in different T-cell subsets: a comparison of healthy young and older adults. *Vaccine*. 1998;16(18):1742–7. DOI:https://doi.org/10.1016/S0264-410X(98)00133-9.
39. Bernstein E.D., Gardner E.M., Abrutyn E., et al. Cytokine production after influenza vaccination in a healthy elderly population. *Vaccine*. 1998;16(18):1722–31. DOI:https://doi.org/10.1016/S0264-410X(98)00140-6.
40. Hainz U., Jenewein B., Asch E., et al. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine*. 2005;23(25):3232–5. DOI:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.01.085.
41. Gergen P.J., McQuillan G.M., Kiely M., et al. A Population-Based Serologic Survey of Immunity to Tetanus in the United States. *N Engl J Med*. 1995;332(12):761–7. DOI:10.1056/NEJM19950323321201.
42. Rubins J.B., Puri A.K.G., Loch J., et al. Magnitude, Duration, Quality, and Function of Pneumococcal Vaccine Responses in Elderly Adults. *J Infect Dis*. 1998;178(2):431–40. DOI:10.1086/515644.
43. Konradsen H., Henriksen J. Antibody Response to Pneumococcal Vaccination in the Elderly. *Zentralblatt für Bakteriologie*. 1991;275(1):94–9. DOI:https://doi.org/10.1016/S0934-8840(11)80772-3.
44. McElhaney J.E., Zhou X., Talbot H.K., et al. The unmet need in the elderly: How immunosenescence, CMV infection, co-morbidities and frailty are a challenge for the development of more effective influenza vaccines. *Vaccine*. 2012;30(12):2060–7. DOI:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.015.
45. Pleyer C., Wiestner A., Sun C. Immunological changes with kinase inhibitor therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(12):2792–800. DOI:10.1080/10428194.2018.1457147.
46. Varughese T., Taur V., Cohen N., et al. Serious Infections in Patients Receiving Ibrutinib for Treatment of Lymphoid Malignancies. *Clin Infect Dis*. 2018;67(5):687–692. DOI:10.1093/cid/ciy175.
47. Williams A.L.M., Baran A.M., Meacham P.J., et al. Analysis of the risk of infection in patients with chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies. *Leuk Lymphoma*. 2018;59(3):625–32. DOI:10.1080/10428194.2017.1347931.
48. Teh B.W., Tam C.S., Handunneti S., et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia: Mitigating risk in the era of targeted therapies. *Blood Rev*. 2018;0–1. DOI:10.1016/j.blre.2018.04.007.
49. Matanock A., Lee G., Gierke R., et al. Use of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *Am J Transplant*. 2013;13(1):232–5. DOI:10.1111/ajt.12073.
50. Backhaus E., Berg S., Andersson R., et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: Manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis*. 2016;16(1):1–12. DOI:10.1186/s12879-016-1648-2.
51. Larson D.L., Tomlinson L.J. Quantitative antibody studies in man. III. Antibody response in leukemia and other malignant lymphomata. *J Clin Invest*. 1952;32(4):317–21. DOI:10.1172/JCI102741.
52. Shildt R.A., Boyd J.F., McCracken J.D., et al. Antibody Response to Pneumococcal Vaccine in Patients With Solid Tumors and Lymphomas. *Med Pediatr Oncol*. 1983;11:305–9.
53. Shaw R.K., Szewc D., Boggs D.R., et al. Infection and Immunity in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Arch Intern Med*. 1960;106:467–78. DOI:10.1001/archinte.1960.03820040005002.

54. Hartkamp A., Mulder A.H.L., Rijkers G.T., et al. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. 2001;19:1671–7.
55. Sinisalo M., Aittoniemi J., Oivanen P., et al. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2001.
56. Velden A.M.T., Van Der, Velzen-blad H., Van, Claessen A.M.E. The effect of ranitidine on antibody responses to polysaccharide vaccines in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Haematol.* 2007;10(4):47–52. DOI:10.1111/j.1600-0609.2007.00862.x.
57. Safdar A., Rodriguez G.H., Rueda A.M., et al. Multiple-dose Granulocyte-Macrophage-Colony-stimulating Factor Plus 23-valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. 2015;113(2):383–7. DOI:10.1002/cncr.23561.Multiple-dose.
58. Sinisalo M., Vilpo J., It M., et al. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia akev. 2007;82–7. DOI:10.1016/j.vaccine.2007.10.053.
59. Pasiarski M., Rolinski J., Grywalska E. Antibody and Plasmablast Response to 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients – Preliminary Report. 2014;1–14. DOI:10.1371/journal.pone.0114966.
60. Svensson T., Kättström M., Hammarlund Y., et al. Pneumococcal conjugate vaccine triggers a better immune response than pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia A randomized study by the Swedish CLL group. *Vaccine.* 2018;1–7. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.05.012.
61. Mauro F.R., Diana G., Galluzzo C.M., et al. Response to the conjugate pneumococcal vaccine (PCV13) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia.* 2020; DOI:10.1038/s41375-020-0884-z.
62. Andrick B., Alwhaibi A., DeRemer D., et al. Lack of adequate pneumococcal vaccination response in chronic lymphocytic leukaemia patients receiving ibrutinib. *Br J Haematol.* 2018;182(5):712–4. DOI:10.1111/bjh.14855.
63. Никитин Е.А., Бялик Т.Е., Зарицкий А.Ю. и др. Хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфома из малых лимфоцитов. Клинические рекомендации. Современная онкология. 2020; 22 (3): 24–44. DOI: 10.26442/18151434.2020.3.200385
64. Чучалин А.Г., Брико Н.И., Авдеев С.Н. и др. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у взрослых. Пульмонология. 2019;29(1):19–34. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34
65. Lindström V., Aittoniemi J., Salmenniemi U., et al. Antibody persistence after pneumococcal conjugate vaccination in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hum Vaccines Immunother.* 2018;14(6):1471–4. DOI:10.1080/21645515.2018.1436424.
66. Lindström V., Aittoniemi J., Salmenniemi U., et al. Antibody response to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine after conjugate vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;0(0):1–4. DOI:10.1080/21645515.2019.1627160.
67. Ochoa-Grullón J., Benavente Cuesta C., Pérez López C., et al. Evaluation of Polysaccharide Typhim Vi Antibody Response as a predictor of Humoral Immunodeficiency in Haematological Malignancies. *Clin Immunol.* 2020;210:108307. DOI:10.1016/j.clim.2019.108307.
68. Bonilla F.A., Khan D.A., Ballas Z.K., et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1178–86. DOI:10.1016/j.jaci.2015.04.049.
69. Pulvirenti F., Milito C., Cavaliere F.M., et al. IGA Antibody Induced by Immunization With Pneumococcal Polysaccharides Is a Prognostic Tool in Common Variable Immune Deficiencies. *Front Immunol.* 2020;11:1283. DOI:10.3389/fimmu.2020.01283.
70. Kipps T.J., Stevenson F.K., Wu C.J., et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(Cll). DOI:10.1038/nrdp.2016.96.
71. Cheuk D.K.L., Chiang A.K.S., Lee T.L., et al. Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2). DOI:10.1002/14651858.CD006505.
72. Gribabis D. Influenza virus vaccine in B-cell chronic lymphocytic leukemia patients. *Acta Haematol.* 1994;
73. Bucalossi A., Giuseppe M. Immunological Response to Influenza Virus Vaccine in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukaemia Patients. *Acta Haematol.* 1995;53100.
74. Marotta G., Bucalossi A., Egisto P. CD4 + / CD45RA + 'Naive' T Cells and Immunological Response to Influenza Virus Vaccine in B-Cell Chronic. *Acta Haematol.* 1998;18–21.
75. Velden A.M.T., Van Der, Mulder A.H.L., Hartkamp A., et al. Influenza virus vaccination and booster in B-cell chronic lymphocytic leukaemia patients. *Eur J Intern Med.* 2001;12:420–4.
76. Sun C. Seasonal Influenza Vaccination in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1656–7. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.2437.Seasonal.
77. Douglas A.P., A. J., Trubiano, et al. Ibrutinib may impair serological responses to influenza vaccination. *Haematologica.* 2017;397–9.
78. Yawn B.P., Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology.* 2014;81(10):928–30. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182a3516e.
79. Dagnaw A.F., Ilhan O., Lee W., et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet.* 2019;3099(19):1–13. DOI:10.1016/S1473-3099(19)30163-X.
80. Guinee V.F., Guido J.J., Pfalzgraf K.A., et al. The incidence of herpes zoster in patients with Hodgkin's disease an analysis of prognostic factors. *Cancer.* 1985;56(3):642–8. DOI:10.1002/1097-0142(19850801)56:3<642::AID-CNCR2820560334>3.0.CO;2-N.
81. Nucci M., Anaisse E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis.* 2009;49(8):1211–25. DOI:10.1086/605664.
82. Hata a., asanuma h., rinki m., et al. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants a bstract Background The reactivation of varicella-zoster. *N Engl J Med.* 2002;347(1):26–34.
83. Insinga R.P., Itzler R.F., Pellissier J.M., et al. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med.* 2005;20(8):748–53. DOI:10.1111/j.1525-1497.2005.0150.x.
84. Habel L.A., Ray G.T., Silverberg M.J., et al. The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(1):82–90. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-12-0815.
85. Chanan-Khan A., Sonneveld P., Schuster M.W., et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4784–90. DOI:10.1200/JCO.2007.14.9641.
86. Yi Y.-S., Chung J.-S., Song M.-K., et al. The risk factors for herpes zoster in bortezomib treatment in patients with multiple myeloma. *Korean J Hematol.* 2010;45(3):188. DOI:10.5045/kjh.2010.45.3.188.
87. Rusthoven J.J., Ahlgren P., Elhakim T., et al. Varicella-zoster infection in adult cancer patients. A population study. *Arch Intern Med.* 1988;148(7):1561–6. DOI:10.1001/archinte.148.7.1561.
88. Wade J.S. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2006;368–74. DOI:10.1007/978-3-319-64263-5\_51.
89. Bharucha T., Ming D., Breuer J. A critical appraisal of 'Shingrix', a novel herpes zoster subunit vaccine (HZ/Su or GSK1437173A) for varicella zoster virus. *Hum Vaccines Immunother.* 2017;13(8):1–9. DOI:10.1080/21645515.2017.1317410.
90. Boeckh M.J., Arvin A.M., Mullane K.M., et al. Immunogenicity of inactivated varicella zoster vaccine in autologous hematopoietic stem cell transplant recipients and patients with solid or hematologic cancer. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(7):1–10. DOI:10.1093/ofid/ofaa172.
91. Kim D.K., Hunter P., Woods L.D., et al. Recommended adult immunization schedule, United States, 2019. *Ann Intern Med.* 2019;170(3):182–92. DOI:10.7326/M18-3600.
92. Pleyer C., Ali M.A., Cohen J.L., et al. Effect of Bruton tyrosine kinase inhibitor on efficacy of adjuvanted recombinant hepatitis B and zoster vaccines. *Blood.* 2021;137(2):185–9. DOI:10.1182/blood.202008758.
93. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P., et al. 2013 IDSA Clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3). DOI:10.1093/cid/cit684.
94. Tsigrelis C., Ljungman P. Vaccinations in patients with hematological malignancies. *Blood Rev.* 2016;30(2):139–47. DOI:10.1016/j.blre.2015.10.001.
95. Yeo W., Chan P.K.S., Ho W.M., et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):927–34. DOI:10.1200/JCO.2004.05.161.
96. Abdul-Jawad S., Bai L., Alaguthurai T., et al. Acute immune signatures and their legacies in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infected cancer patients. *Cancer Cell.* 2021; DOI:10.1016/j.ccell.2021.01.001.
97. Приложение N 1 к приказу Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н "Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям."
98. Freedman M.S., Hunter P., Ault K., et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep Advis.* 2020;69(5):133–5. DOI:10.1111/ajt.14244.
99. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P., et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. 2014;58. DOI:10.1093/cid/cit684.
100. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(SUPPL. 5):93–9. DOI:10.1111/j.1469-0691.2012.03971.x.
101. Hilal T., Gea-Banacloche J.C., Leis J.F. Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections. *Blood Rev.* 2018;32(5):387–99. DOI:10.1016/j.blre.2018.03.004.
102. Vaccinations Recommended for Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) and monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL). NHS HDT intranet. September 2018. Available at: <https://www.hdtf.nhs.uk/services/pathology/clinical-haematology/>.

## References

1. Molica S. Infections in Chronic Lymphocytic Leukemia: Risk Factors, and Impact on Survival, and Treatment. *Leuk Lymphoma.* 1994;13:203–14. DOI:10.3109/10428199409056283.
2. da Cunha-Bang C., Simonsen J., Rostgaard K., et al. Improved survival for patients diagnosed with chronic lymphocytic leukemia in the era of chemo-immunotherapy: a Danish population-based study of 10455 patients. *Blood Cancer J.* 2016;6(11):e499. DOI:10.1038/bcj.2016.105.
3. Dmitrieva E.A., Nikitin E.A., Markova E.E. et al. Frequency and factors predisposing to infections in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving ibrutinib. *Clinical hematology oncology.* 2019; 12 (4): 438–48. DOI: 10.21320 / 2500-2139-2019-12-4-438-448.
4. Dearden C. Disease-specific complications of chronic lymphocytic leukemia. *Am Soc Hematol Educ Progr.* 2008;(Cmv):450–6. DOI:10.1182/asheducation-2008.1.450.
5. Steininger C., Rassenti L.Z., Vanura K., et al. Relative seroprevalence of human herpes viruses in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Clin Invest.* 2009;39(6):497–506. DOI:10.1111/j.1365-2362.2009.02131.x.
6. Andersen M.A., Niemann C.U., Rostgaard K., et al. Differences and Temporal Changes in Risk of Invasive Pneumococcal Disease in Adults with Hematological Malignancies: Results from a Nation-wide 16-Year Cohort Study. *Clin Infect Dis.* 2020;(Xx):1–9. DOI:10.1093/cid/ciaa090.
7. Chiorazzi N., Rai K.R., Ferrarini M. Chronic Lymphocytic Leukemia. *New English J Med.* 2005;352:804–15. DOI:10.1002/9781444300857.ch36.
8. Seifert M., Sellmann L., Bloehdorn J., et al. Cellular origin and pathophysiology of chronic lymphocytic leukemia. *J Exp Med.* 2012;209(12):2183–98. DOI:10.1084/jem.20120833.



9. ten Hacken E, Burger J.A. Microenvironment interactions and B-cell receptor signaling in Chronic Lymphocytic Leukemia: Implications for disease pathogenesis and treatment. *Biochim Biophys Acta - Mol Cell Res.* 2016;1863(3):401–13. DOI:10.1016/j.bbamcr.2015.07.009.
10. Lagneaux L, Delforge A, Bron D, et al. Chronic lymphocytic leukemia (CLL) B-lymphocytes but not normal B-lymphocytes are rescued from apoptosis by contact with bone marrow stromal cells. *Blood.* 1998;91(7):2387–96.
11. Morrison V.A. Infectious Complications in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia : Pathogenesis , Spectrum of Infection , and Approaches to Prophylaxis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2009;9(5):365–70. DOI:10.3816/CLM.2009.n.071.
12. Palma M., Gentilcore G., Heimersson K., et al. T cells in chronic lymphocytic leukemia display dysregulated expression of immune checkpoints and activation markers. *Haematologica.* 2017;102(3):562–72. DOI:10.3324/haematol.2016.151100.
13. Kontoyannis D.P., Georgiadou S.P., Wierda W.G., et al. Impaired bactericidal but not fungicidal activity of polymorphonuclear neutrophils in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2013;54(8):1730–3. DOI:10.3109/10428194.2012.750723.
14. Maffei R., Bulgarelli J., Fioriari S., et al. The monocytic population in chronic lymphocytic leukemia shows altered composition and deregulation of genes involved in phagocytosis and inflammation. *Haematologica.* 2013;98(7):1115–23. DOI:10.3324/haematol.2012.073080.
15. Huergo-Zapico L., Acebes-Huerta A., Gonzalez-Rodriguez A.P., et al. Expansion of NK cells and reduction of NKG2D expression in chronic lymphocytic leukemia. Correlation with progressive disease. *PLoS One.* 2014;9(10). DOI:10.1371/journal.pone.0108326.
16. Panayiotidis P., Jones D., Ganeshaguru K., et al. Human bone marrow stromal cells prevent apoptosis and support the survival of chronic lymphocytic leukaemia cells in vitro. *Br J Haematol.* 1996;92(1):97–103. DOI:10.1046/j.1365-2141.1996.00305.x.
17. Pedersen I.M., Kitada S., Leoni L.M., et al. Protection of CLL B cells by a follicular dendritic cell line is dependent on induction of Mcl-1. *Blood.* 2002;100(5):1795–801. DOI:10.1182/blood.v100.5.1795.h81702001795\_1795\_1801.
18. Herishanu Y., Pérez-Galán P., Liu D., et al. The lymph node microenvironment promotes B-cell receptor signaling, NF- $\kappa$ B activation, and tumor proliferation in chronic lymphocytic leukemia. *Blood.* 2011;117(2):563–74. DOI:10.1182/blood-2010-05-284984.
19. Kurtova A. V., Balakrishnan K., Chen R., et al. Diverse marrow stromal cells protect CLL cells from spontaneous and drug-induced apoptosis: Development of a reliable and reproducible system to assess stromal cell adhesion-mediated drug resistance. *Blood.* 2009;114(20):4441–50. DOI:10.1182/blood-2009-07-233718.
20. Moreira J., Rabe K.G., Cerhan J.R., et al. Infectious complications among individuals with clinical monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL): a cohort study of newly diagnosed cases compared to controls. *Leukemia.* 2013;27(1):136–41. DOI:10.1038/leu.2012.187.
21. Agency E.M. Guideline on Core SmPC for Human Normal Immunoglobulin for Intravenous Administration (IVIg): EMA (2018) [Internet]. 2018.
22. Raanani P.I.A., Gafter-gvili A., Paul M., et al. Immunoglobulin prophylaxis in chronic lymphocytic leukemia and multiple myeloma : systematic review and meta-analysis. 2009;50(May):764–72. DOI:10.1080/10428190902856824.
23. Füst G., Miszlai Z., Czink E., et al. C1 and C4 abnormalities in chronic lymphocytic leukaemia and their significance. *Immunol Lett.* 1987;14(3):255–9. DOI:10.1016/0165-2478(87)90110-6.
24. Middleton O., Cosimo E., Dobbin E., et al. Complement deficiencies limit CD20 monoclonal antibody treatment efficacy in CLL. *Leukemia.* 2015;29(1):107–14. DOI:10.1038/leu.2014.146.
25. Forconi F., Moss P. Perturbation of the normal immune system in patients with CLL. *Blood.* 2015;125(5). DOI:10.1182/blood-2015-03.
26. Rossi D., Sozzi E., Puma A., et al. The prognosis of clinical monoclonal B cell lymphocytosis differs from prognosis of Rai 0 chronic lymphocytic leukaemia and is recapitulated by biological risk factors. *Br J Haematol.* 2009;146(1):64–75. DOI:10.1111/j.1365-2141.2009.07711.x.
27. Andersen M.A., Eriksen C.T., Brieghel C., et al. Incidence and predictors of infection among patients prior to treatment of chronic lymphocytic leukemia: A danish nationwide cohort study. *Haematologica.* 2018;103(7):e300–3. DOI:10.3324/haematol.2017.182006.
28. Rozman C., Montserrat E., Vinolas N. Serum Immunoglobulins in B-Chronic Lymphocytic Leukemia. *Cancer.* 1988;61:279–83.
29. Anassiss E.J., Kontoyannis D.P., O'Brien S., et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukemia treated with fludarabine. *Ann Intern Med.* 1998;129(7):559–66. DOI:10.7326/0003-4819-129-7-199810010-00010.
30. Gafter-Gvili A., Polliack A. Bendamustine associated immune suppression and infections during therapy of hematological malignancies. *Leuk Lymphoma.* 2016;57(3):512–9. DOI:10.3109/10428194.2015.1110748.
31. McLaughlin P., Grillo-López A.J., Link B.K., et al. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: Half of patients respond to a four-dose treatment program. *J Clin Oncol.* 1998;16(8):2825–33. DOI:10.1200/JCO.1998.16.8.2825.
32. Rossi D., Shadman M., Condoluci A., et al. How We Manage Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia During the SARS-CoV-2 Pandemic. *HemaSphere.* 2020;4(4):e432. DOI:10.1097/hs9.0000000000000432.
33. Munir T., Brown J.R., O'Brien S., et al. Final analysis from RESONATE: Up to six years of follow-up on ibrutinib in patients with previously treated chronic lymphocytic leukemia or small lymphocytic lymphoma. *Am J Hematol.* 2019;94(12):1353–63. DOI:10.1002/ajh.25638.
34. Davids M.S., Hallek M., Wierda W., et al. Comprehensive safety analysis of Venetoclax monotherapy for patients with relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia. *Clin Cancer Res.* 2018;24(18):4371–9. DOI:10.1158/1078-0432.CCR-17-3761.
35. Bayas J.M., Vilella A., Bertran M.J., et al. Immunogenicity and reactogenicity of the adult tetanus-diphtheria vaccine. How many doses are necessary? *Epidemiol Infect.* 2001;127(3):451–60. DOI:10.1017/s095026880100629x.
36. Van der Wielen M., Van Damme P., Chlibek R., et al. Hepatitis A/B vaccination of adults over 40 years old: Comparison of three vaccine regimens and effect of influencing factors. *Vaccine.* 2006;24(26):5509–15. DOI:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2006.04.016.
37. Wolters B., Junge U., Dziuba S., et al. Immunogenicity of combined hepatitis A and B vaccine in elderly persons. *Vaccine.* 2003;21(25):3623–8. DOI:https://doi.org/10.1016/S0264-410X(03)00399-2.
38. McElhaney J.E., Upshaw C.M., Hooton J.W., et al. Responses to influenza vaccination in different T-cell subsets: a comparison of healthy young and older adults. *Vaccine.* 1998;16(18):1742–7. DOI:https://doi.org/10.1016/S0264-410X(98)00133-9.
39. Bernstein E.D., Gardner E.M., Abrutyn E., et al. Cytokine production after influenza vaccination in a healthy elderly population. *Vaccine.* 1998;16(18):1722–31. DOI:https://doi.org/10.1016/S0264-410X(98)00140-6.
40. Hainz U., Jenewein B., Asch E., et al. Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine.* 2005;23(25):3232–5. DOI:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.01.085.
41. Gergen P.J., McQuillan G.M., Kiely M., et al. A Population-Based Serologic Survey of Immunity to Tetanus in the United States. *N Engl J Med.* 1995;332(12):761–7. DOI:10.1056/NEJM199503233321201.
42. Rubins J.B., Puri A.K.G., Loch J., et al. Magnitude, Duration, Quality, and Function of Pneumococcal Vaccine Responses in Elderly Adults. *J Infect Dis.* 1998;178(2):431–40. DOI:10.1086/515644.
43. Konradsen H., Henriksen J. Antibody Response to Pneumococcal Vaccination in the Elderly. *Zentralblatt für Bakteriologie.* 1991;275(1):94–9. DOI:https://doi.org/10.1016/S0934-8840(11)80772-3.
44. McElhaney J.E., Zhou X., Talbot H.K., et al. The unmet need in the elderly: How immunosenescence, CMV infection, co-morbidities and frailty are a challenge for the development of more effective influenza vaccines. *Vaccine.* 2012;30(12):2060–7. DOI:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.01.015.
45. Pleyer C., Wiestner A., Sun C. Immunological changes with kinase inhibitor therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(12):2792–800. DOI:10.1080/10428194.2018.1457147.
46. Varughese T., Taur Y., Cohen N., et al. Serious Infections in Patients Receiving Ibrutinib for Treatment of Lymphoid Malignancies. *Clin Infect Dis.* 2018;67(5):687–692. DOI:10.1093/cid/ciy175.
47. Williams A.L.M., Baran A.M., Meacham P.J., et al. Analysis of the risk of infection in patients with chronic lymphocytic leukemia in the era of novel therapies. *Leuk Lymphoma.* 2018;59(3):625–32. DOI:10.1080/10428194.2017.1347931.
48. Teh B.W., Tam C.S., Handunnetti S., et al. Infections in patients with chronic lymphocytic leukaemia : Mitigating risk in the era of targeted therapies. *Blood Rev.* 2018;0–1. DOI:10.1016/j.blre.2018.04.007.
49. Matanock A., Lee G., Gierke R., et al. Use of 13-Valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *Am J Transplant.* 2013;13(1):232–5. DOI:10.1111/ajt.12073.
50. Backhaus E., Berg S., Andersson R., et al. Epidemiology of invasive pneumococcal infections: Manifestations, incidence and case fatality rate correlated to age, gender and risk factors. *BMC Infect Dis.* 2016;16(1):1–12. DOI:10.1186/s12879-016-1648-2.
51. Larson D.L., Tomlinson L.J. Quantitative antibody studies in man. Iii. Antibody response in leukemia and other malignant lymphomata. *J Clin Invest.* 1952;32(4):317–21. DOI:10.1172/JCI102741.
52. Shildt R.A., Boyd J.F., McCracken J.D., et al. Antibody Response to Pneumococcal Vaccine in Patients With Solid Tumors and Lymphomas. *Med Pediatr Oncol.* 1983;11:305–9.
53. Shaw R.K., Szwed C., Boggs D.R., et al. Infection and Immunity in Chronic Lymphocytic Leukemia. *Arch Intern Med.* 1960;106:467–78. DOI:10.1001/archinte.1960.03820040005002.
54. Hartkamp A., Mulder A.H.L., Rijkers G.T., et al. Antibody responses to pneumococcal and haemophilus vaccinations in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. 2001;19:1671–7.
55. Sinisalo M., Aittoniemi J., Oivanen P., et al. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol.* 2001;109(3):451–60.
56. Velden A.M.T. Van Der, Velzen-blad H. Van, Claessen A.M.E. The effect of ranitidine on antibody responses to polysaccharide vaccines in patients with B-cell chronic lymphocytic leukaemia. *Eur J Haematol.* 2007;100(1):47–52. DOI:10.1111/j.1600-0609.2007.00862.x.
57. Safdar A., Rodriguez G.H., Rueda A.M., et al. Multiple-dose Granulocyte-Macrophage-Colony-stimulating Factor Plus 23-valent Polysaccharide Pneumococcal Vaccine in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia. 2015;113(2):383–7. DOI:10.1002/cncr.23561.Multiple-dose.
58. Sinisalo M., Vilpo J., It M., et al. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia akev . 2007;82–7. DOI:10.1016/j.vaccine.2007.10.053.
59. Pasiarski M., Rolinski J., Grywalska E. Antibody and Plasmablast Response to 13- Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine in Chronic Lymphocytic Leukemia Patients – Preliminary Report. 2014;1–14. DOI:10.1371/journal.pone.0114966.
60. Svensson T., Kättström M., Hammarlund Y., et al. Pneumococcal conjugate vaccine triggers a better immune response than pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia A randomized study by the Swedish CLL group. *Vaccine.* 2018;1–7. DOI:10.1016/j.vaccine.2018.05.012.
61. Mauro F.R., Diana G., Galluzzo C.M., et al. Response to the conjugate pneumococcal vaccine (PCV13) in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL). *Leukemia.* 2020; DOI:10.1038/s41375-020-0884-z.

62. Andrick B., Alwhaibi A., DeRemer D., et al. Lack of adequate pneumococcal vaccination response in chronic lymphocytic leukaemia patients receiving ibrutinib. *Br J Haematol.* 2018;182(5):712–4. DOI:10.1111/bjh.14855.
63. Nikitin E.A., Bialik T.E., Zaritskii A.L., et al. Chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *J Mod Oncol.* 2020;22(3):24–44. DOI:10.26444/18151434.2020.3.200385.
64. Chuchalin A.G., Briko N.I., Avdeev S.N., et al. Federal clinical guidelines on preventive vaccination against pneumococcal infections in adults. *Pulmonologiya.* 2019;29(1):19–34. DOI:10.18093/0869-0189-2019-29-1-19-34.
65. Lindström V., Aittoniemi J., Salmenniemi U., et al. Antibody persistence after pneumococcal conjugate vaccination in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hum Vaccines Immunother.* 2018;14(6):1471–4. DOI:10.1080/21645515.2018.1436424.
66. Lindström V., Aittoniemi J., Salmenniemi U., et al. Antibody response to the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine after conjugate vaccine in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Hum Vaccines Immunother.* 2019;0(0):1–4. DOI:10.1080/21645515.2019.1627160.
67. Ochoa-Grullón J., Benavente Cuesta C., Pérez López C., et al. Evaluation of Polysaccharide Typhim Vi Antibody Response as a predictor of Humoral Immunodeficiency in Haematological Malignancies. *Clin Immunol.* 2020;210:108307. DOI:10.1016/j.clim.2019.108307.
68. Bonilla F.A., Khan D.A., Ballas Z.K., et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(5):1178–86. DOI:10.1016/j.jaci.2015.04.049.
69. Pulvirenti F., Milito C., Cavaliere F.M., et al. IGA Antibody Induced by Immunization With Pneumococcal Polysaccharides Is a Prognostic Tool in Common Variable Immune Deficiencies. *Front Immunol.* 2020;11:1283. DOI:10.3389/fimmu.2020.01283.
70. Kipps T.J., Stevenson F.K., Wu C.J., et al. Chronic lymphocytic leukaemia. *Nat Rev Dis Prim.* 2017;3(Cll). DOI:10.1038/nrdp.2016.96.
71. Cheuk D.K.L., Chiang A.K.S., Lee T.L., et al. Vaccines for prophylaxis of viral infections in patients with hematological malignancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(2). DOI:10.1002/14651858.CD006505.
72. Gribabis D. Influenza virus vaccine in B-cell chronic lymphocytic leukemia patients. *Acta Haematol.* 1994;
73. Bucalossi A., Giuseppe M. Immunological Response to Influenza Virus Vaccine in B-Cell Chronic Lymphocytic Leukaemia Patients. *Acta Haematol.* 1995;53100.
74. Marotta G., Bucalossi A., Egisto P. CD4 + / CD45RA + 'Naive' T Cells and Immunological Response to Influenza Virus Vaccine in B-Cell Chronic. *Acta Haematol.* 1998;18–21.
75. Velden A.M.T., Van Der, Mulder A.H.L., Hartkamp A., et al. Influenza virus vaccination and booster in B-cell chronic lymphocytic leukaemia patients. *Eur J Intern Med.* 2001;12:420–4.
76. Sun C. Seasonal Influenza Vaccination in Patients With Chronic Lymphocytic Leukemia Treated With Ibrutinib. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1656–7. DOI:10.1001/jamaoncol.2016.2437.Seasonal.
77. Douglas A.P., A. J., Trubiano, et al. Ibrutinib may impair serological responses to influenza vaccination. *Haematologica.* 2017;397–9.
78. Yawn B.P., Gilden D. The global epidemiology of herpes zoster. *Neurology.* 2014;81(10):928–30. DOI:10.1212/WNL.0b013e3182a3516e.
79. Dagnaw A.F., Ilhan O., Lee W., et al. Immunogenicity and safety of the adjuvanted recombinant zoster vaccine in adults with haematological malignancies: a phase 3, randomised, clinical trial and post-hoc efficacy analysis. *Lancet.* 2019;3099(19):1–13. DOI:10.1016/S1473-3099(19)30163-X.
80. Guinee V.F., Guido J.J., Pfalzgraf K.A., et al. The incidence of herpes zoster in patients with Hodgkin's disease an analysis of prognostic factors. *Cancer.* 1985;56(3):642–8. DOI:10.1002/1097-0142(19850801)56:3<642::AID-CNCR2820560334>3.0.CO;2-N.
81. Nucci M., Anaisie E. Infections in patients with multiple myeloma in the era of high-dose therapy and novel agents. *Clin Infect Dis.* 2009;49(8):1211–25. DOI:10.1086/605664.
82. Hata A., Asanuma H., Rinki M., et al. Use of an inactivated varicella vaccine in recipients of hematopoietic-cell transplants a bstract Background The reactivation of varicella-zoster. *N Engl J Med.* 2002;347(1):26–34.
83. Insinga R.P., Itzler R.F., Pellissier J.M., et al. The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med.* 2005;20(8):748–53. DOI:10.1111/j.1525-1497.2005.0150.x.
84. Habel L.A., Ray G.T., Silverberg M.J., et al. The epidemiology of herpes zoster in patients with newly diagnosed cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(1):82–90. DOI:10.1158/1055-9965.EPI-12-0815.
85. Chanan-Khan A., Sonneveld P., Schuster M.W., et al. Analysis of herpes zoster events among bortezomib-treated patients in the phase III APEX study. *J Clin Oncol.* 2008;26(29):4784–90. DOI:10.1200/JCO.2007.14.9641.
86. Yi Y.-S., Chung J.-S., Song M.-K., et al. The risk factors for herpes zoster in bortezomib treatment in patients with multiple myeloma. *Korean J Hematol.* 2010;45(3):188. DOI:10.5045/kjh.2010.45.3.188.
87. Rusthoven J.J., Ahlgren P., Elhakim T., et al. Varicella-zoster infection in adult cancer patients. A population study. *Arch Intern Med.* 1988;148(7):1561–6. DOI:10.1001/archinte.148.7.1561.
88. Wade J.S. Viral infections in patients with hematological malignancies. *Hematol Am Soc Hematol Educ Progr.* 2006;368–74. DOI:10.1007/978-3-319-64263-5\_51.
89. Bharucha T., Ming D., Breuer J. A critical appraisal of 'Shingrix', a novel herpes zoster subunit vaccine (HZ/Su or GSK1437173A) for varicella zoster virus. *Hum Vaccines Immunother.* 2017;13(8):1–9. DOI:10.1080/21645515.2017.1317410.
90. Boeckh M.J., Arvin A.M., Mullane K.M., et al. Immunogenicity of inactivated varicella zoster vaccine in autologous hematopoietic stem cell transplant recipients and patients with solid or hematologic cancer. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(7):1–10. DOI:10.1093/ofid/ofaa172.
91. Kim D.K., Hunter P., Woods L.D., et al. Recommended adult immunization schedule, United States, 2019. *Ann Intern Med.* 2019;170(3):182–92. DOI:10.7326/M18-3600.
92. Pleyer C., Ali M.A., Cohen J.L., et al. Effect of Bruton tyrosine kinase inhibitor on efficacy of adjuvanted recombinant hepatitis B and zoster vaccines. *Blood.* 2021;137(2):185–9. DOI:10.1182/blood.202008758.
93. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P., et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis.* 2014;58(3). DOI:10.1093/cid/cit684.
94. Tsigrelis C., Ljungman P. Vaccinations in patients with hematological malignancies. *Blood Rev.* 2016;30(2):139–47. DOI:10.1016/j.blre.2015.10.001.
95. Yeo W., Chan P.K.S., Ho W.M., et al. Lamivudine for the prevention of hepatitis B virus reactivation in hepatitis B s-antigen seropositive cancer patients undergoing cytotoxic chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2004;22(5):927–34. DOI:10.1200/JCO.2004.05.161.
96. Abdul-Jawad S., Bai L., Alaguthurai T., et al. Acute immune signatures and their legacies in severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infected cancer patients. *Cancer Cell.* 2021; DOI:10.1016/j.ccell.2021.01.001.
97. Appendix No. 1 to the order of the Ministry of Health of the Russian Federation of March 21, 2014 No. 125n «On the approval of the national calendar of preventive vaccinations and the calendar of preventive vaccinations for epidemic indications.»
98. Freedman M.S., Hunter P., Ault K., et al. Advisory Committee on Immunization Practices Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older — United States, 2020. *Morb Mortal Wkly Rep Advis.* 2020;69(5):133–5. DOI:10.1111/ajit.14244.
99. Rubin L.G., Levin M.J., Ljungman P., et al. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. 2014;58. DOI:10.1093/cid/cit684.
100. Ljungman P. Vaccination of immunocompromised patients. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(SUPPL. 5):93–9. DOI:10.1111/j.1469-0691.2012.03971.x.
101. Hilal T., Gea-Banacloche J.C., Leis J.F. Chronic lymphocytic leukemia and infection risk in the era of targeted therapies: Linking mechanisms with infections. *Blood Rev.* 2018;32(5):387–99. DOI:10.1016/j.blre.2018.03.004.
102. Vaccinations Recommended for Patients with Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL) and monoclonal B-cell lymphocytosis (MBL). NHS HDTF intranet. September 2018. Available at: <https://www.hdtf.nhs.uk/services/pathology/clinical-haematology/>.

## Об авторах

- **Мария Игоревна Кислова** – студент, Сеченовский Университет; сотрудник лаборатории кариологии Национального медицинского исследовательского центра гематологии. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8794-0120>.
- **Андрей Анатольевич Петренко** – врач Городской клинической больницы имени С.П. Боткина; аспирант, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8461-5421>.
- **Михаил Петрович Костин** – д. м. н., профессор, заведующий лабораторией вакцинопрофилактики и иммуноterapiи аллергических заболеваний НИИ вакцин и сывороток им. И. И. Мечникова, профессор кафедры эпидемиологии и современных технологий вакцинации Института профессионального образования Сеченовского Университета. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>.
- **Евгений Александрович Никитин** – д. м. н., профессор, заведующий дневным стационаром гематологии, онкологии и химиотерапии городского гематологического центра ГКБ им. С. П. Боткина; заведующий кафедрой гематологии и трансфузиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>.

**Поступила:** 4.02.2021. **Принята к печати:** 20.05.2021. **Received:** 4.02.2021. **Accepted:** 20.05.2021.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## About the Authors

- **Maria I. Kislova** – student of Sechenov University; karyology laboratory of National Research Center for Hematology, Moscow. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-8794-0120>.
- **Andrei A. Petrenko** – doctor of Botkin City Clinical Hospital; graduate student of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8461-5421>.
- **Mikhail P. Kostinov** – Dr. Sci. (Med.), professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Head of the Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy of Allergic Diseases of I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Professor of the Department of Epidemiology and Modern Technologies of Vaccination of Sechenov University. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1382-9403>.
- **Eugene A. Nikitin** – Dr. Sci. (Med.), professor, Head of the day hospital of hematology, oncology and chemotherapy of the city hematological center of Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russia; Head of the Department of Hematology and Transfusiology of Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Russia. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2490-1263>.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.