

<https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-35-43>

Сохранность антител к вакциноуправляемым инфекциям у детей с онкологическими заболеваниями

С. М. Харит^{1,2}, Ю. Е. Константинова^{*1}, О. В. Голева¹, А. А. Рулева^{1,2},
К. К. Тихомирова^{1,2}, О. В. Иоозефович¹, И. В. Фридман¹

¹ ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА», Санкт-Петербург

² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме

Актуальность. Терапия онкологического заболевания формирует временное иммуносупрессивное состояние, что определяет увеличение частоты и тяжести инфекционных заболеваний. Вакцинация – высокоэффективный и безопасный способ защиты от инфекции, однако у лиц с иммунодефицитом существуют риски ее неэффективности и развития осложнений. Для обоснования необходимости иммунопрофилактики у онкологических больных после проведенной терапии важно понимание сохранности у них специфического ответа после ранее проведенных прививок. **Цель.** Оценить сохранность антител к вакциноуправляемым инфекциям у детей с онкологическими заболеваниями после проведенной терапии. **Материалы и методы.** Сохранность антител к вакциноуправляемым инфекциям изучена в 3 группах: 1 – у пациентов с онкологическими заболеваниями ($n = 62$); 2 – у лиц с отсутствием онкологических заболеваний ($n = 43$), но получивших иммуносупрессивную (ИСТ) и/или полихимиотерапию (ПХТ) и/или трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), и 3 – у здоровых детей ($n = 31$ – группа контроля). Концентрацию антител определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). Минимальным защитным уровнем считали количество для кори $\geq 0,18$ МЕ/мл, краснухи – ≥ 25 МЕ/мл, гепатита В – ≥ 10 МЕ/мл, дифтерии – $0,03$ МЕ/мл и выше. Коэффициент позитивности, оцениваемый как защитный против эпидемического паротита, составлял $\geq 1,0$. **Результаты и обсуждение.** Установлено, что лишь от 6,3% до 58,3% детей с онкологическими заболеваниями сохраняют поствакцинальный иммунитет к изученным вакцинным антигенам. Число детей, сохранивших защитный уровень антител в 1-й и 2-й группах было достоверно меньше, чем в группе сравнения. Достоверных различий по уровню защищенности от дифтерии и краснухи не выявлено. Максимальное влияние на утрату антител оказывает проведенная ТГСК. Для дифтерийных и краснушных антител различия не выражены. Была проанализирована возможная связь генетических поломок у 35 обследованных детей с онкологическими заболеваниями и сохранностью антител. Оказалось, что при наличии хромосомных делеций в 100% случаев утрачены антитела к кори и в 75% – к дифтерии, что отличалось от других хромосомных аномалий. **Заключение.** На сохранность антител у пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе оказывает влияние наличие в терапии ТГСК, тип генетической поломки, а также особенность антигена вакцины. Дети с онкологическими заболеваниями, а также с неонкологическими, но получившие терапию ИСТ, ПХТ, ТГСК, должны быть вновь привиты против вакциноуправляемых инфекций, несмотря на указание о наличии прививок до терапии.

Ключевые слова: дети, вакцинация, онкологические заболевания, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, поствакцинальный период, титры антител к кори, эпидемическому паротиту, краснухе, дифтерии, вирусному гепатиту В
Конфликт интересов не заявлен.

Для цитирования: Харит С. М., Константинова Ю. Е., Голева О. В. и др. Сохранность антител к вакциноуправляемым инфекциям у детей с онкологическими заболеваниями. Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. 2023;22(4):35-43. <https://doi.org/10.31631/2073-3046-2023-22-4-35-43>

Preservation of Antibodies to Vaccine-Controlled Infections in Children WITH Oncological Diseases

SM Kharit^{1,2}, YuE Konstantinova^{**1}, OV Goleva¹, AA Ruleva^{1,2}, KK Tikhomirova^{1,2}, OV Iozefovich¹, IV Fridman¹

¹ Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, Saint Petersburg, Russia

² Federal State budgetary Educational Institution of Higher Education St. Peterburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia

* Для переписки: Константинова Юлия Евгеньевна, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства», 197022, Санкт-Петербург, ул. Профессора Попова, 9. +7 (812) 234-68-55, +7 (952) 366-25-07, yulia.konstantinova23@mail.ru. ©Харит С. М. и др.

** For correspondence: Konstantinova Yulia E., Federal State-Financed Institution Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases under the Federal Medical Biological Agency, 9 Professor Popov str., 197022, Saint Petersburg, Russia. +7 (812) 234-68-55, +7 (952) 366-25-07, yulia.konstantinova23@mail.ru. ©Kharit SM, et al.

Abstract

Relevance. Cancer therapy forms a temporary immunosuppressive state, which determines an increase in the frequency and severity of infectious diseases. Vaccination is a highly effective and safe way to protect against infection, but people with immunodeficiency have risks of inefficiency and complications. To substantiate the need for immunoprophylaxis in cancer patients after therapy, it is important to understand the preservation of their specific response after previous vaccinations. **The aim of the study** was to assess the safety of antibodies to vaccine-controlled infections in children with oncological diseases after therapy. **Materials and methods.** The safety of antibodies to vaccine-controlled infections was studied in 3 groups: 1 - in patients with oncological (n=62); 2 - in the group (n=43) without oncological diseases, but who received immunosuppressive (IST) and/or polychemotherapy (PCT) and/or hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), and 3 - in healthy children (n=31 - comparison group). The concentration of antibodies was determined by the ELISA method. The minimum protective level was considered to be the amount for measles ≥ 0.18 IU/ml, rubella - ≥ 25 IU/ml; hepatitis B - ≥ 10 IU/ml; diphtheria - 0.03 IU/ml and higher. The coefficient of positivity, estimated as protective against mumps, was ≥ 1.0 . **Results.** It was found that from 41.7% to 93.7% of children with cancer lose post-vaccination immunity to the studied vaccine antigens. The number of children who retained the protective level of antibodies in groups 1 and 2 was significantly less than in the comparison group. There were no significant differences in the level of those protected from diphtheria and rubella. The maximum effect on the loss of antibodies is provided by the performed HSCT. For diphtheria and rubella antibodies, the differences are not pronounced. The possible connection of genetic breakdowns in 35 examined children with oncological diseases and the safety of antibodies was analyzed. It turned out that in the presence of chromosomal deletions, antibodies to measles were lost in 100% of cases and to diphtheria in 75%, which was different from other chromosomal abnormalities. **Conclusion.** The safety of antibodies in patients with a history of cancer is influenced by the presence of HSCT in therapy, the type of genetic breakdown, as well as the peculiarity of the vaccine antigen. Children with oncological diseases, as well as with non-oncological ones, but who have received HSCT therapy, should be vaccinated again against vaccine-controlled infections, despite the indication of the presence of vaccinations before therapy.

Keywords: children, vaccination, oncological diseases, hematopoietic stem cell transplantation, post-vaccination period, antibody titers to measles, mumps, rubella, diphtheria, viral hepatitis B
No conflict of interest to declare.

For citation: Kharit SM, Konstantinova YuE, Goleva OV et al. Preservation of antibodies to vaccine-controlled infections in children with oncological diseases. *Epidemiology and Vaccinal Prevention*. 2023;22(4): 35-43 (In Russ.). <https://doi:10.31631/2073-3046-2023-22-4-35-43>

Введение

Число людей, переносящих онкологические заболевания, постоянно растет. Каждый год регистрируется более 10 млн новых случаев. С 2010 г. по 2019 г. в мире смертность от онкологических заболеваний, обусловленная разными факторами, увеличилась на 20,4% [1,2]. В связи с использованием при лечении онкозаболеваний препаратов с иммуносупрессивным действием у пациентов увеличивается восприимчивость к инфекциям. В условиях снижения уровня охвата прививками как следствие ослабления коллективного иммунитета, отмечаемого в последние годы в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции, отсутствие иммунитета к вакциноуправляемым инфекциям ставит под угрозу здоровье и жизнь пациентов с онкологическими заболеваниями [3]. Ранее считали, что риск осложнений после введения живых вакцин у онкологических пациентов перевешивает возможную пользу [4]. Но было показано, что управляемые инфекции представляют большую опасность для таких больных, так, из 6980 детей, перенесших трансплантацию (средний возраст – 6,2 года), 1092 пациента (15,6%) имели в общей сложности 1490 случаев инфекций, предотвратимых с помощью вакцин, летальность составила 1,7%. Госпитализации по поводу вакцинопрофилактируемых инфекций потребовали 15% реципиентов

в первые 5 лет после трансплантации, показатель в 87 раз выше, чем в общей популяции [5]. По результатам ряда исследований, у онкологических пациентов после терапии отмечается значительная утрата антител, особенно после трансплантации, по сравнению со здоровыми сверстниками [6–8]. Поэтому разработаны международные рекомендации по иммунизации пациентов с трансплантацией [9,10], но, к сожалению, существует разрыв между рекомендациями и реальной практикой. В нашей стране при лечении пациентов используются международные протоколы, но рекомендаций по вакцинации придерживаются лишь единичные лечебные организации. В то же время инфекции рассматриваются как один из триггеров, а в ряде случаев (гепатит В, вирус папилломы человека) – как причина возникновения онкологического заболевания, а некоторые вакцинные антигены (коревой, вакцина БЦЖ) используют при лечении злокачественных заболеваний [11–14]. Изучение сохранности специфического ответа у онкологических больных, в том числе после трансплантации стволовых клеток, необходимо для обоснования и формирования тактики вакцинации этих пациентов.

Цель исследования – оценить сохранность антител к вакциноуправляемым инфекциям у детей с онкологическими заболеваниями после проведенной терапии.

Материалы и методы**Дизайн исследования**

Для реализации цели исследования в 2019–2022 гг. на базе научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Детский научно-клинический центр инфекционных заболеваний Федерального медико-биологического агентства» (ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России) была проведена оценка сохранности антител к кори, эпидемическому паротиту (ЭП), дифтерии, гепатиту В (ГВ) у 136 человек (табл. 1). Первая группа – 62 ребенка (поровну мальчики и девочки) с онкологическими заболеваниями, медиана возраста 8,25 (6,14–12,94) лет, которым назначалась трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), и/или полихимиотерапия (ПХТ), и/или иммуносупрессивная терапия (ИСТ). У пациентов с онкогематологическими заболеваниями в анамнезе проводилось плановое генетическое обследование в «НИИ детской онкологии, гематологии

и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой» ФГБОУ ВО СПбГПМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России. Вторая группа – 43 ребенка (21 мальчик и 22 девочки) с неонкологическими заболеваниями, в ходе терапии им была проведена ТГСК, медиана возраста 6,8 (3,53–11,29) лет. Третья группа – 31 ребенок (8 мальчиков и 23 девочки), медиана возраста 6,76 (4,24–9,68) лет, в анамнезе которых не было указания на заболевания, требующих проведения ТГСК и/или ПХТ и/или ИСТ.

Разделение пациентов на группы с учетом программы ПХТ, препаратов, входящих в ее состав, длительности приема, а также с учетом проводимой ИСТ, зачастую сочетающую комбинации препаратов, оказалось невозможным ввиду разрозненности перечисленных схем среди участников и малочисленности выборки. Выделить группы по основному диагнозу также было затруднительно из-за большого разнообразия диагнозов и небольшого количества пациентов, включенных в исследование.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование
Table 1. General characteristics of the patients included in the study

Характеристика пациентов Characteristics of patients	1-я группа Онкологические заболевания Group 1 Oncological diseases (n = 62)		2-я группа Неонкологические заболевания Group 2 Non-oncological diseases (n = 43)		3-я группа Группа сравнения Group 3 Comparison group (n = 31)	
	Абс. Abs.	Доля, % ИКР Share, % IQR	Абс/ Abs.	Доля, % ИКР Share, % IQR	Абс. Abs.	Доля, % ИКР Share, % IQR
Пол/Gender						
Мужской/Male	31	50,0	21	48,8	8	25,8
Женский/Female	31	50,0	22	51,2	23	74,2
Имеющие первичный комплекс прививок Having a primary complex of vaccinations	48	77,4	2	55,8	3	100
Медиана возраста на момент постановки диагноза Median age at the time of diagnosis	4,45	1,64–9,35	2,18	1,02–6,12	–	–
Медиана возраста на момент забора крови Median age at the time of blood collection	8,2	6,14–12,94	6,8	3,53–11,29	6,76	5,24–7,68
Количество детей, которым проводилась ТГСК The number of children who underwent HPST	47	75,8	41	95,3	–	–
Количество детей, которым проводилась повторная ТГСК The number of children who underwent repeated HPST	10	21,3	5	12,2	–	–
Тип ТГСК/Type of HPST						
Аутологичная / Autologous	5	10,6	2	4,7	–	–
Аллогенная / Allogeneic	17	36,2	33	76,7		
Гаплоидентичная / Haploidentical	17	36,2	5	11,6		
Неизвестно / Unknown	8	17,0	1	2,3		
Развитие РТПХ Development of GVHD	21	44,7	19	46,3	–	–

Примечание: Абс. – абсолютное число; ИКР – интерквартильный размах, РТПХ – реакция «трансплантат против хозяина».
Note: Abs. – absolute number, HPST – hematopoietic stem cell transplant, IQR – interquartile range; GVHD – graft versus host reaction.

Original Articles

Критерии соответствия

Критерии включения пациентов в 1 и 2 группы:

1. Наличие в анамнезе онкологического (1 группа) или неонкологического (2 группа) заболевания и проведение ТГСК и/или ПХТ и/или ИСТ.
2. Наличие сведений о проведенных прививках по форме №063/у (карта профилактических прививок).
3. Подписанное законным представителем информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения пациентов в 3 группу:

1. Отсутствие в анамнезе у ребенка онкологических и неонкологических заболеваний, требующих проведения ТГСК/или ПХТ и/или ИСТ.
2. Наличие сведений о проведенных прививках по форме №063/у.
3. Подписанное законным представителем или пациентом старше 15 лет информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения:

1. Отказ от участия в исследовании.

Участники исследования

В исследование были включены 136 детей в возрасте от 1 года до 7 лет 11 месяцев 29 дней. Основные характеристики групп приведены в таблице 1.

В первую группу включили 62 ребенка с онкологическими заболеваниями, требующими проведения ТГСК и/или ПХТ и/или ИСТ: нейробластома – 10 детей; лимфома – 6; острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – 14; острый миелобластный лейкоз (ОМЛ) – 18; другие лейкозы – 14 детей.

Во вторую группу вошли 43 ребенка с неонкологическими заболеваниями, которые требовали проведения ТГСК и/или ПХТ и/или ИСТ: миелодиспластический синдром – 6 детей; мукополисахаридоз 1 типа (синдром Гурлера) – 8; анемии – 17; аутосомно-рецессивный остеопороз – 3; гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз – 2; лейкодистрофия Краббе-Бенеке – 1; синдром Вискотта-Олдрича – 1; синдром Костмана – 2; X-сцепленная адренолейкодистрофия – 1; врожденная красноклеточная аплазия – 1; первичный аутосомно-рецессивный эритроцитоз – 1 ребенок.

Третью группу (группа сравнения) составили дети, в анамнезе которых не было указания на заболевания, требующие проведения ТГСК, и/или ПХТ, и/или ИСТ, – 31 ребенок.

Источники информации

Сведения о заболевании и полученной терапии проанализированы на основании выписок из медицинских карт стационарного больного (форма 027/у) «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава

России, сведения о вакцинации – на основании форм № 063/у.

Условия проведения

Исследование проводилось с 2019 г. по 2022 г. на базе научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии и научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

Описание медицинского вмешательства

Забор биологического материала (сыворотка крови) выполнялся согласно утвержденным стандартным операционным процедурам клинико-диагностической лаборатории ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России.

Цели, порядок проведения и возможные осложнения инвазивного вмешательства были разъяснены пациентам и их законным представителям до проведения процедуры. Инвазивные вмешательства проводились после подписания законным представителем информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Основной исход исследования

Основной исход – сравнительная характеристика уровня антител к кори, краснухе, ЭП, дифтерии, ГВ в группах; зависимость сохранности титров антител от заболевания, терапии, вида вакцины, а у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в анамнезе также от наличия генетических мутаций.

Методы регистрации исходов

Для оценки уровня антител к вакциноуправляемым инфекциям определяли концентрацию антител методом иммуноферментного анализа (ИФА) сыворотки крови. Для этого использовались коммерческие наборы производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и IBL International GmbH (Германия) на аппарате открытого типа «Lasurit» фирмы «Dy nex Technologies Inc.» (США). Количественное определение концентраций специфических иммуноглобулинов класса G (IgG) осуществлялось на основе калибровочных кривых, построенных с использованием программного обеспечения «Dy nex Technologies Inc.» (США). Исследования проведены в лабораториях ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России. Уровнем антител, достаточным для защиты от кори, считали количество $\geq 0,18$ МЕ/мл, от краснухи – ≥ 25 МЕ/мл, от ГВ – ≥ 10 мМЕ/мл, от дифтерии – 0,03 МЕ/мл и выше. Коэффициент позитивности, оцениваемый как защитный против ЭП, составлял $\geq 1,0$. Защитный уровень антител определен в соответствии с инструкциями к тест-системам с учетом действующих нормативных документов (МУ 3.1.2943-11 «Организация и проведение

серологического мониторинга состояния коллективного иммунитета к инфекциям, управляемым средствами специфической профилактики (дифтерия, столбняк, коклюш, корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит, гепатит В); СанПин 3.3686-21 «Санитарно-эпидемиологические требования по профилактике инфекционных болезней»).

Этическая экспертиза

Тема научно-исследовательской работы выполнялась в рамках государственного задания, утвержденного ФМБА России на 2019–2020 гг. Рег. N НИОКТР АААА-А20-120012990060-4.

Статистический анализ

Принцип расчета размера выборки

Размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка результатов проводилась с применением непараметрических методов статистики в связи с малой выборкой групп (критерии Манна–Уитни и Вилкоксона). Различия предполагаются достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Анализ прививочного анамнеза и сохранности антител к вакциноуправляемым инфекциям у пациентов с онкологическими заболеваниями в анамнезе, ранее привитых

В ходе проведенного исследования выявлено, что до начала терапии 48 из 62 детей

с онкологическими (77,4%) и 24 из 43 пациентов (55,8%) с неонкологическими заболеваниями были привиты по возрасту согласно Национальному календарю профилактических прививок (НКПП). В связи с установлением диагноза наследственного заболевания, которое дебютирует на первом году жизни, во второй группе в раннем возрасте практически половина детей не были привиты, так как имели медицинские отводы от прививок, что не является обоснованным с современной точки зрения. Дети группы сравнения были привиты без проведения возрастной ревакцинации против кори, ЭП и дифтерии в 6–7 лет по различным причинам, не связанным с их состоянием здоровья.

Таким образом, к моменту обследования привитые дети согласно ф.063/у получили первичный комплекс прививок, т.е. вакцинированы против кори, ЭП, краснухи, дифтерии (первая ревакцинация) и трехкратно против ГВ. С учетом того, что средний возраст в группах был сравним, т.е. после проведенных прививок прошло практически одинаковое время (см. табл. 1), выявленные различия расценивали как обусловленные основным заболеванием детей 1-й и 2-й групп и полученной терапией.

Дети 1-й и 2-й групп, которые не были привиты по различным причинам, были исключены из анализа сохранности антител.

Результаты анализа сохранности антител к вакциноуправляемым инфекциям у ранее привитых детей представлены в таблице 2.

Количество детей, сохранивших защитный уровень антител в 1-й и 2-й группах пациентов, получавших ТГСК, ПХТ и/или ИСТ, было в 2–12 раз меньше, чем в третьей группе (сравнения),

Таблица 2. Доля детей, сохранивших защитные титры антител после первичного комплекса прививок
Table 2. Proportion of children who retained protective antibody titers after primary vaccination

Антитела Antibodies	Число и процент детей с защитными титрами антител Number and percentage of children with protective antibody titers						Различия в группах Group differences
	1 группа / 1 group (n = 48)		2 группа / 2 group (n = 24)		3 группа / 3 group (n = 31)		
	Абс. Abs.	Доля, % Share, %	Абс. Abs.	Доля, % Share, %	Абс. Abs.	Доля, % Share, %	
Коревые / Measles	7*	14,6	8 •	33,3	24 *, •	77,4	* $\chi^2 = 13,49$, $p < 0,01$ • $\chi^2 = 5,30$, $p < 0,05$
Краснушные / Rubella	24	50,0	13	54,1	29	93,5	$p > 0,05$
Паротитные / Mumps	7**	14,6	5 ••	20,8	27 **, ••	87,1	** $\chi^2 = 18,69$, $p < 0,001$ •• $\chi^2 = 9,50$, $p < 0,01$
Анти-НВс / Anti-НВс	3 ■	6,3	7 ■	29,2	25 ■, ■■	80,6	■ $\chi^2 = 12,49$, $p < 0,01$ ■■ $\chi^2 = 7,23$, $p < 0,05$
Дифтерийные / Diphtheria	28	58,3	14	62,5	25	80,6	$p > 0,05$

Примечание: Абс. – абсолютное число; *статистически значимые различия между 1 и 3 группами для коревых антител; • – статистически значимые различия между 2 и 3 группами для коревых антител; ** – статистически значимые различия между 1 и 3 группами для паротитных антител; •• – статистически значимые различия между 2 и 3 группами для паротитных антител; ■ – статистически значимые различия между 1 и 3 группами для антител против ГВ; ■■ – статистически значимые различия между 2 и 3 группами для антител против ГВ.
Note: Abs. – absolute number; *statistically significant differences between groups 1 and 3 for measles antibodies; • – statistically significant differences between groups 2 and 3 for measles antibodies; ** – statistically significant differences between groups 1 and 3 for mumps antibodies; •• – statistically significant differences between groups 2 and 3 for mumps antibodies; ■ – statistically significant differences between groups 1 and 3 for anti-НВс; ■■ – statistically significant differences between groups 2 and 3 for anti-НВс.

Таблица 3. Число детей, получавших и не получавших ТГСК и сохранивших защитные антитела
Table 3. The number of children who retained protective antibodies among those who received and did not receive hematopoietic stem cell transplant (HP SCT)

Антитела Antibodies	Число ранее привитых детей с защитными антителами в зависимости от наличия в терапии ТГСК The number of previously vaccinated children with protective antibodies depending on the presence of HP SCT in therapy				Критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие Likelihood-adjusted χ^2 test
	Получившие ТГСК Received HP SCT (n = 37)		Не получавшие ТГСК Not receive HP SCT (n = 15)		
	Абс. Abs.	Доля, % Share, %	Абс. Abs.	Доля, % Share, %	
Коревые Measles	7	18,9	4	26,6	p>0,05
Краснушные Rubella	17	45,9	10	66,7	p>0,05
Паротитные Mumps	1	2,7	4	26,7	p = 0,012
Анти-НВс Anti-НВс	4	10,8	4	26,7	p = 0,047
Дифтерийные Diphtheria	26	70,3	11	73,3	p>0,05

Примечание: Абс. – абсолютное число.
 Note: Abs. – absolute number.

различия статистически значимы по числу защищенных против кори, ЭП и ГВ. Значимых различий относительно дифтерии и краснухи не выявлено возможно в виду малочисленности групп.

Сохранность антител к вакциноуправляемым инфекциям в зависимости от проводимой ТГСК

ТГСК получили 95,3% детей с неонкологическими (41 из 43) и 75,8% детей с онкологическими заболеваниями (47 из 62). Ввиду схожих механизмов иммунного ответа после ТГСК независимо от диагноза для проведения статистического анализа пациентов 1-й и 2-й группы объединили. Из 88 детей, получивших ТГСК, ранее было привито 37 человек,

а из 17 детей, не получавших ТГСК, – 15 человек (табл. 3).

Установлено, что проведение ТГСК существенно снижает сохранность антител у ранее привитых детей против ГВ (в 2,5 раза) и ЭП (в 10,5 раза). Обращает внимание, что лучше сохраняются антитела к краснушному и дифтерийному антигенам.

Влияние генетической поломки при онкогематологических заболеваниях на сохранность антител к вакциноуправляемым инфекциям

Проведен анализ сохранности антител к вакциноуправляемым инфекциям у детей с ОМЛ в сравнении с детьми с ОЛЛ (табл. 4).

Таблица 4. Доля детей, сохранивших защитные титры антител после первичного комплекса прививок, в зависимости от вида лейкоза: острый миелобластный лейкоз (ОМЛ), острый лейкобластный лейкоз (ОЛЛ)
Table 4. The proportion of children who retained protective antibody titers after the primary vaccination complex, depending on the type of leukemia: acute myeloid leukemia (AML), acute lymphoblastic leukemia ALL

Антитела Antibodies	ОМЛ/AML (n = 18)		ОЛЛ/ALL (n = 14)		Критерий Манна-Уитни Mann-Whitney test
	Абс. Abs.	Доля, % Share, %	Абс. Abs.	Доля, % Share, %	
Коревые Measles	6	33,3	2	14,3	p > 0,05
Паротитные Mumps	8	44,4	7	50,0	p > 0,05
Краснушные Rubella	10	55,5	8	57,1	p > 0,05
Анти-НВс Anti-НВс	10	55,5	0	0	p > 0,05
Дифтерийные Diphtheria	14	77,8	12	85,7	p > 0,05

Примечание: Абс. – абсолютное число.
 Note: Abs. – absolute number.

Таблица 5. Частота встречаемости различных генетических поломок у детей с онкогематологическими заболеваниями
Table 5. The frequency of occurrence of various genetic disorders in children with oncohematological diseases

Генетические поломки Genetic disorders	ОМЛ/AML (n = 18)		ОЛЛ/ALL (n = 14)		Всего/Total (n = 32)		Критерий Манна-Уитни Mann-Whitney test
	Абс. Abs.	Доля, % Share, %	Абс. Abs.	Доля, % Share, %	Абс. Abs.	Доля, %/ Share, %	
Хромосомная транслокация Chromosomal translocation	6	33,3	6	42,9	12	37,5	p>0,05
Хромосомная делеция Chromosomal deletion	3	16,7	3	21,4	6	18,8	p>0,05
Экспрессия миелоидных маркеров Expression myeloid markers	2	11,1	3	21,4	5	15,6	p>0,05
Мутации генов Mutation of genes	6	33,3	2	14,3	8	25,0	p>0,05
Рearанжировка Rearander	1	5,6	2	14,3	3	9,3	p>0,05
Дупликация/трисомия хромосом Double/trisomy chromosomes	1	5,6	1	7,1	2	6,3	p>0,05

Примечание: Абс. – абсолютное число; ОМЛ – острый миелобластный лейкоз; ОЛЛ – острый лейкобластный лейкоз.
 Note: Abs. – absolute number; AML – acute myeloid leukemia; ALL – acute lymphoblastic leukemia.

Проведена сравнительная оценка частоты встречаемости генетических поломок, выявленных в ходе обследования в «НИИ детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р. М. Горбачевой» ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России у 32 детей первой группы: 18 человек с ОМЛ и 14 человек с ОЛЛ (табл. 5). У одного ребенка могло встречаться несколько генетических поломок.

В структуре генетических поломок при ОМЛ и ОЛЛ имеются различия (статистически незначимые, вероятно, ввиду малочисленности выборки), которые не только ассоциированы с прогнозом течения заболевания и определяют выбор терапии, но могут влиять на длительность сохранения

поствакцинального иммунитета, поскольку генетические аномалии определяют функциональную активность специфических Т- и В-клеток памяти, сформировавшихся после вакцинации, синтез цитокинов, поддерживающих продукцию специфических антител.

Учитывая различие в структуре генетических поломок при ОМЛ и ОЛЛ, а также различие в сохранности иммунитета к управляемым инфекциям в этих двух группах пациентов, проведено сравнение сохранности антител при хромосомных транслокациях, мутациях и делециях (табл. 6).

При хромосомных делециях лишь у одного пациента (25,0%) сохранились защитные антитела к дифтерии, что обращает на себя особое

Таблица 6. Доля детей, сохранивших защитные титры антител после первичного комплекса прививок, в зависимости от генетических поломок
Table 6. The proportion of children who preserved antibody protective titers after the primary vaccination complex, depending on the genetic disorders

Антитела Antibody	Хромосомная транслокация Chromosomal translocation (n = 9)		Хромосомная делеция Chromosomal deletion (n = 4)		Мутации генов Mutation of genes (n = 6)		Критерий Манна-Уитни Mann-Whitney test
	Абс. Abs.	Доля, % Share, %	Абс. Abs.	Доля, %/ Share, %	Абс. Abs.	Доля, % Share, %	
Коревые Measles	3	33,3	0	0	1	16,5	p>0,05
Паротитные Mumps	4	44,4	2	50,0	2	33,3	p>0,05
Краснушные Rubella	4	44,4	2	50,0	2	33,3	p>0,05
Анти-НВс Anti-НВс	2	25,0	1	25,0	3	50,0	p>0,05
Дифтерийные Diphtheria	9	100,0	1	25,0	5	83,3	p>0,05

Original Articles

внимание, так как в среднем у детей дифтерийные антитела сохранялись лучше всего; к кори защитные антитела не сохранились ни у одного пациента.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют о том, что среди пациентов с онкологическими заболеваниями (1-я группа) число детей, привитых в соответствии с возрастом и имеющих защитный уровень антител, существенно меньше, чем среди детей без данной патологии (2-я группа).

Учитывая, что доля защищенных практически не отличается в группах пациентов с онкологическими и неонкологическими заболеваниями, которые требуют ТГСК, и/или ПХТ, и/или ИСТ, можно предполагать, что именно наличие или отсутствие терапии определяет утрату антител, однако для подтверждения данной теории требуются дополнительные исследования. По данным зарубежных авторов, реакция на вакцинацию у пациентов с ТГСК обычно ниже, чем у здоровых людей того же возраста в течение первых месяцев или лет после трансплантации, но со временем она улучшается и становится близкой к нормальной через 2–3 года после процедуры [7,8].

В связи с этим возникает необходимость вакцинации пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих иммуносупрессивную терапию, по индивидуальному графику с введением дополнительных доз вакцины в соответствии с международными рекомендациями.

Помимо терапии, включающей ТГСК, и/или ПХТ, и/или ИСТ, на сохранность антител оказывает влияние особенность вакцинного антигена. В исследованиях, проводившихся в ФГБУ ДНКЦИБ ФМБА России ранее, была показана аналогичная зависимость для сохранности антител к вакцинным антигенам у пациентов с ВИЧ-инфекцией, т.е. с вторичным иммунодефицитом [9,15]. Можно сделать заключение о том, что вне зависимости от причины иммунодефицитного состояния имеются общие механизмы, влияющие на сохранность антител после вакцинации определенными антигенами. Одной из самых иммуногенных живых вакцин является краснушная. Иммунизация против дифтерии включает вакцинацию из трех введений и повторные ревакцинации, многократность введения способствует лучшей сохранности иммунитета. Это же позволяет предположить, что иммунизация для пациентов с иммуносупрессией должна включать прививки с кратностью большей, чем в основной популяции. Полученные данные согласуются с результатами зарубежных авторов [12].

При различных онкогематологических заболеваниях у детей преобладают разные генетическими поломки: при ОЛЛ – хромосомные транслокации (42,8%), а при ОМЛ – хромосомные транслокации (33,3%) и мутации генов (33,3%). Наличие генетических поломок оказывает негативное влияние на сохранность антител, причем при наличии хромосомных делеций, которые выявляются и при ОЛЛ, и при ОМЛ у 100% и 75% пациентов отсутствуют антитела соответственно к кори и к дифтерии, что не отмечалось при всех других хромосомных аномалиях. Ранее похожие исследования не проводились, однако подтверждено влияние генетических мутация на развитие рака [2].

Заключение

После терапии, включающей ИСТ, ГКС, ТГСК от 41,7% до 93,7% детей первой группы и от 37,5% до 79,2% детей второй группы утрачивают защитный уровень антител, что определяет высокую актуальность их иммунизации против всех управляемых инфекций.

Максимальное влияние на утрату антител оказывает проведенная в ходе терапии трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, после которой иммунитет к кори сохраняют 18,9% ранее привитых детей, в то время как среди не получавших ТГСК – 26,6%, антитела к ЭП – 2,5% по сравнению с 26,7%, к ГВ 10,8% и 26,7% соответственно. На сохранность иммунитета к дифтерии и краснухе проведение ТГСК влияет незначительно.

Изучение влияния генетических поломок, определяемых при различных онкогематологических заболеваниях (ОМЛ и ОЛЛ), не установило достоверных различий из-за малочисленности групп, но требует дальнейшего изучения. Впервые выявлено, что у 100% и 75% детей с хромосомными делециями утрачиваются антитела соответственно к кори и к дифтерии, что не отмечалось при других хромосомных аномалиях.

Полученные данные еще раз подтверждают необходимость разработки тактики вакцинации пациентов с онкологическими заболеваниями, так же как и с другими заболеваниями, требующими иммуносупрессивную терапию, полихимиотерапию, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Источник финансирования – тема научной исследовательской работы выполнялась в рамках государственного задания, утвержденного ФМБА России на 2019-2020 годы. Рег. N НИОКТР АААА-А20-120012990060-4.

Литература

1. Kocarnik J. M., Compton K., Dean, F. E., et al. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA oncology*. 2022. Vol. 8, N3. P. 420–444. doi:10.1001/jamaoncol.2021.6987
2. Tran K. B., Lang J. J., Compton K., et al. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. – 2022. Vol. 400, N10352. P. 563–591. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01438-6

- Muhoza P, Danovaro-Holliday M. C., Diallo M. S., et al. Routine vaccination coverage – Worldwide, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2021. Vol. 70, N43. P. 1495. doi: 10.15585/mmwr.mm7043a1
- Pergam S. A., Englund J. A., Kamboj M., et al. Preventing measles in immunosuppressed cancer and hematopoietic cell transplantation patients: a position statement by the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019. Vol. 25, N11. – P. e321–e330. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.07.034
- Feldman A. G., Beaty B. L., Curtis D., et al. Incidence of hospitalization for vaccine-preventable infections in children following solid organ transplant and associated morbidity, mortality, and costs. *JAMA pediatrics*. 2019. Vol. 173, N3. P. 260–268. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.4954
- Feldman A. G., Sundaram S. S., Beaty B. L., et al. Immunization status at the time of liver transplant in children and adolescents. *Jama*. 2019. Vol. 322, N18. P. 1822–1824. doi:10.1001/jama.2019.14386
- Marquis S. R., Logue J.K., Chu H.Y., et al. Seroprevalence of measles and mumps antibodies among individuals with cancer. *JAMA Network Open*. 2021. Vol. 4, N7. P. e2118508–e2118508. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.18508
- Abdelaziz T.A., Atfy M., Risha A.I., et al. Assessment of humoral immunity to measles virus in cancer survivor children after chemotherapy: a case-control study. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2022. Vol. 41, N5. P. 711–721. doi: 10.1080/15513815.2021.1953653
- Брусков Н. К. Тактика вакцинации против кори детей, прошедших курс терапии злокачественных заболеваний: Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2005. Доступно на: <https://search.rsl.ru/record/01002849905>. Ссылка активна на 20 декабря 2022.
- Brodman D. H., Rosenthal D. W., Redner A., et al. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. *The Journal of pediatrics*. 2005. Vol. 146, N5. P. 654–661. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.043
- Mikulska M., Cesaro S., de Lavallade H., et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases*. 2019. Vol. 19, N6. P. e188–e199. doi: 10.1016/S1473–3099(18)30601–7
- Cordonnier C., Einarsdottir S., Cesaro S., et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet infectious diseases*. 2019. T. 19, N6. P. e200–e212. doi: 10.1016/S1473–3099(18)30600–5
- de Martel C., Georges D., Bray F., et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health*. 2020. Vol. 8, N2. P. e180–e190.
- Marron M., Brackmann L.K., Kuhse P., et al. Vaccination and the risk of childhood cancer – a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in oncology*. 2021. Vol. 10. P. 610843.
- Рулева А. А. Специфическая профилактика кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей: Дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2016. Доступно на: <https://search.rsl.ru/record/01006650213>. Ссылка активна на 20 декабря 2022.

References

- Kocarnik J. M., Compton K., Dean, F. E., et al. Cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life years for 29 cancer groups from 2010 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *JAMA oncology*. 2022;8(3):420–444. doi:10.1001/jamaoncol.2021.6987
- Tran K. B., Lang J. J., Compton K., et al. The global burden of cancer attributable to risk factors, 2010–19: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2022;400(10352):563–591. doi: 10.1016/S0140–6736(22)01438–6
- Muhoza P, Danovaro-Holliday M. C., Diallo M. S., et al. Routine vaccination coverage—Worldwide, 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2021;70(43):1495. doi: 10.15585/mmwr.mm7043a1
- Pergam S. A., Englund J. A., Kamboj M., et al. Preventing measles in immunosuppressed cancer and hematopoietic cell transplantation patients: a position statement by the American Society for Transplantation and Cellular Therapy. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019;25(11):e321–e330. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.07.034
- Feldman A. G., Beaty B. L., Curtis D., et al. Incidence of hospitalization for vaccine-preventable infections in children following solid organ transplant and associated morbidity, mortality, and costs. *JAMA pediatrics*. 2019;173(3):260–268. doi:10.1001/jamapediatrics.2018.4954
- Feldman A. G., Sundaram S. S., Beaty B. L., et al. Immunization status at the time of liver transplant in children and adolescents. *Jama*. 2019;322(18):1822–1824. doi:10.1001/jama.2019.14386
- Marquis S. R., Logue J.K., Chu H.Y., et al. Seroprevalence of measles and mumps antibodies among individuals with cancer. *JAMA Network Open*. 2021;4(7):e2118508–e2118508. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.18508
- Abdelaziz T.A., Atfy M., Risha A.I., et al. Assessment of humoral immunity to measles virus in cancer survivor children after chemotherapy: a case-control study. *Fetal and Pediatric Pathology*. 2022;41(5):711–721. doi: 10.1080/15513815.2021.1953653
- Брусков Н. К. Тактика вакцинации против кори детей, прошедших курс терапии злокачественных заболеваний [dissertation]. Санкт-Петербург; 2005. Available at: <https://search.rsl.ru/record/01002849905>. Accessed: 20 Dec 2022. (In Russ).
- Brodman D. H., Rosenthal D. W., Redner A., et al. Immunodeficiency in children with acute lymphoblastic leukemia after completion of modern aggressive chemotherapeutic regimens. *The Journal of pediatrics*. 2005;146(5):654–661. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.12.043
- Mikulska M., Cesaro S., de Lavallade H., et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(6):e188–e199. doi: 10.1016/S1473–3099(18)30601–7
- Cordonnier C., Einarsdottir S., Cesaro S., et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *The Lancet infectious diseases*. 2019;19(6):e200–e212. doi: 10.1016/S1473–3099(18)30600–5
- de Martel C., Georges D., Bray F., et al. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *The Lancet Global Health*. 2020;8(2):e180–e190.
- Marron M., Brackmann L.K., Kuhse P., et al. Vaccination and the risk of childhood cancer—a systematic review and meta-analysis. *Frontiers in oncology*. 2021;10:610843.
- Рулева А. А. Специфическая профилактика кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей [dissertation]. Санкт-Петербург; 2016. Available at: <https://search.rsl.ru/record/01006650213>. Accessed: 20 Dec 2022 (In Russ).

Об авторах

- Сусанна Михайловна Харит** – профессор, д. м. н., заведующая научно-исследовательским отделом вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ ДНКиБ ФМБА России; профессор кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. +7 (812) 234-68-55, kharit-s@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2371-2460>.
- Юлия Евгеньевна Константинова** – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ ДНКиБ ФМБА России. +7 (812) 234-68-55, yulia.konstantinova23@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0422-2060>.
- Ольга Владимировна Голева** – к. б. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела экспериментальной медицинской вирусологии, молекулярной генетики и биобанкинга ФГБУ ДНКиБ ФМБА России. +7 (812) 234-07-40, goleva.o@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3285-9699>.
- Анна Александровна Рулева** – к. м. н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ ДНКиБ ФМБА России; доцент кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. +7 (812) 234-68-55, ruleanna@yandex.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8612-4423>.
- Ксения Кирилловна Тихомирова** – младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ ДНКиБ ФМБА России; старший медицинский лаборант кафедры инфекционных заболеваний у детей ФП и ДПО ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. +7 (812) 234-68-55, tihksen@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9493-3140>.
- Ольга Витальевна Иозефович** – к. м. н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ ДНКиБ ФМБА России. +7 (912) 234-68-55, olia004@yandex.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8612-4423>.
- Ирина Владимировна Фридман** – к. м. н., старший научный сотрудник научно-исследовательского отдела вакцинопрофилактики и поствакцинальной патологии ФГБУ ДНКиБ ФМБА России. +7 (812) 234-68-55, fridiv@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2633-491X>.

Поступила: 24.01.2023. Принята к печати: 12.03.2023.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

About the Authors

- Susanna M. Kharit** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department of Vaccination and Adverse Event Follow Immunization of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; Professor of the Department of Infectious Diseases in Children of the Faculty of Retraining and Additional Professional Education of St. Petersburg State Pediatric Medical University. +7 (812) 234-68-55, kharit-s@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2371-2460>.
- Yulia E. Konstantinova** – junior research officer of the Research Department of Vaccination and Adverse Event Follow Immunization of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. +7 (812) 234-68-55, yulia.konstantinova23@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-0422-2060>.
- Olga V. Goleva** – Cand. Sci. (Biol.), senior research officer of the Research Department of Experimental Medical Virology, Molecular Genetics and Biobanking of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. +7 (812) 234-07-40, goleva.o@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3285-9699>.
- Anna A. Ruleva** – Cand. Sci. (Med.), research officer at the Research Department of Vaccination and Adverse Event Follow Immunization of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; Associate Professor of the Department of Infectious Diseases in Children of the Faculty of Retraining and Additional Professional Education of St. Petersburg State Pediatric Medical University. +7 (812) 234-68-55, ruleanna@yandex.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8612-4423>.
- Kseniya K. Tikhomirova** – junior research officer of the Research Department of Vaccination and Adverse Event Follow Immunization of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases; senior medical laboratory assistant of the Department of Infectious Diseases in Children of the Faculty of Retraining and Additional Professional Education of St. Petersburg State Pediatric Medical University. +7 (812) 234-68-55, tihksen@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9493-3140>.
- Olga V. Iozefovich** – Cand. Sci. (Med.), research officer of the Research Department of Vaccination and Adverse Event Follow Immunization of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. +7 (912) 234-68-55, olia004@yandex.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8612-4423>.
- Irina V. Fridman** – Cand. Sci. (Med.), senior research officer of the Research Department of Vaccination and Adverse Event Follow Immunization of Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases. +7 (812) 234-68-55, fridiv@mail.ru. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2633-491X>.

Received: 24.01.2023. Accepted: 12.03.2023.

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.