



Методическое руководство

Вакцинация пациентов после ауто- и алло- ТГСК

Возрастная категория: дети и взрослые

Год утверждения: 2019 (не реже 1 раза в 3 года)

ID: МР 17

Профессиональные некоммерческие медицинские организации-разработчики:

- **Национальное общество детских гематологов и онкологов**
- **Национальная ассоциация экспертов в области первичных иммунодефицитов**
- **Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов**

Утверждены:

Национальным обществом детских гематологов и онкологов

Национальной ассоциацией экспертов в области первичных иммунодефицитов

Российской ассоциацией аллергологов и клинических иммунологов

— _____ 2019г.

Оглавление

Ключевые слова.....	3
Термины и определения.....	5
1. Краткая информация	6
1.1 Введение	6
1.2 Иммуnoreконституция.....	7
1.3 Сроки начала вакцинации	8
1.4 Международные рекомендации по проведению вакцинации пациентов после ауто- и алло-ТГСК.....	9
1.5 Комментарии относительно некоторых вакцин.....	9
2. График вакцинации пациентов после ауто- и алло- ТГСК.....	11
2.1 Сроки начала вакцинации	11
2.2 Противопоказания для вакцинации	12
2.3 Обязательный график вакцинации	12
2.4 Дополнительная вакцинация.....	12
2.5 График ревакцинации.....	13
Дополнительная информация	13
Список литературы	15
Приложение А1. Состав рабочей группы.....	19
Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций.....	21
Приложение Б.....	22

Ключевые слова

- вакцинация
- аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток
- специфический иммунный ответ
- инвазивная пневмококковая инфекция.

Список сокращений

Ауто-ТГСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

Алло-ТГСК - аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

АаКДС- бесклеточный (ацеллюлярный) коклюш, столбняк, дифтерия

АДС-М –дифтерийно-столбнячный анатоксин

АТ – антитела

БЦЖ- вакцина туберкулезная

ИПВ – инактивированная полиомиелитная вакцина

ИПИ - инвазивная пневмококковая инфекция

ККП- вакцина: корь, краснуха, эпидемический паротит

ОПВ - оральная (живая) полиомиелитная вакцина

РТПХ – реакция трансплантат против хозяина

ТГСК - трансплантация гемопоэтических стволовых клеток

ЭБВ – Эпштейн –Барр вирус

ЦМВ – цитомегаловирус

DT -дифтерийно – столбнячная вакцина

HLA – человеческий лейкоцитарный антиген

V – кратность вакцинации

PCV 13 – конъюгированная пневмококковая вакцина тринадцативалентная

PPSV 23 – вакцина пневмококковая поливалентная полисахаридная

R - ревакцинация

Термины и определения

ТГСК – метод лечения некоторых наследственных и приобретенных гематологических, онкологических и иммунных заболеваний, основанный на замене собственного, патологического кроветворения пациента на нормальное кроветворение донора.

Ауто-ТГСК – пациенту вводят собственные гемопоэтические стволовые клетки

Алло-ТГСК – пациенту вводят гемопоэтические стволовые клетки донора

1. Краткая информация

1.1 Введение

За последние несколько десятков лет трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) перешла из разряда экспериментальных в рутинный метод терапии пациентов с различными гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями. По данным международного регистра в мире проводится более 45 тыс. трансплантаций ежегодно [1]. Стремительно растет количество людей, возвращающихся после перенесенной ТГСК к полноценной социальной жизни: обучению в школе, университете, к семейной жизни и работе.

Несмотря на то, что результаты ТГСК в целом стали значительно лучше, частота тяжелых посттрансплантационных осложнений по-прежнему остается весьма высокой. Инфекционные заболевания относятся к одной из наиболее распространенных групп осложнений, как в раннем, так и в позднем периоде после ТГСК [2, 3].

Заболеваемость и тяжесть течения инфекционных заболеваний у людей, перенесших ТГСК, значительно отличается от здоровой популяции. Так, например, заболеваемость *Herpes zoster* составляет 1,2 – 3,4 случая на 1000 здорового населения, в то время как от 20 до 59% пациентов после ТГСК в течение первых 5 лет переносят опоясывающий лишай [4]. Ежегодная заболеваемость инвазивной пневмококковой инфекцией (ИПИ) среди пациентов после алло- и ауто-ТГСК составляет 347 случаев на 100 000 человек, в сравнении с 7 на 100 000 человек населения в целом [5].

Более высокая заболеваемость пациентов после ТГСК в сравнении с контрольными группами связана как с длительной иммунологической несостоятельностью реципиентов ТГСК, так и с потерей иммунологической «памяти», сформированной в процессе контакта с инфекционными патогенами и вакцинами до трансплантации [6].

Иммунологическая несостоятельность пациентов после ТГСК обусловлена целым рядом факторов и зависит от возраста пациента, интенсивности кондиционирования, наличия лучевой терапии в кондиционировании, течения острой и хронической реакции трансплантат против хозяина (РТПХ). Интенсивности иммуносупрессивной терапии, а также заболевания, послужившего показанием к ТГСК [6, 7]

В первую очередь следует учитывать, что отдельные популяции клеток лейкоцитарного ростка кроветворения подвергаются реконституции с разными темпами. Наиболее быстро восстановлению подвергаются гранулоциты, моноциты, макрофаги, НК-клетки. Т- и В-лимфоциты имеют самые длительные сроки восстановления. Отдельные субпопуляции Т- и В-лимфоцитов остаются несостоятельными на протяжении нескольких лет после ТГСК [6, 7]. К примеру, восстановление CD4⁺ популяции Т-клеток (более 200 кл/мл) у пациентов в возрасте

менее 18 лет в отсутствие хронической РТПХ происходит в период от 6 до 9 месяцев после ТГСК, в то время, как у пациентов старше 18 лет, особенно в присутствии хронической РТПХ, этот период может занимать более 2 лет [7, 8]. Отсроченное восстановление CD4+ популяции Т-клеток связано с функциональной атимией пациентов после ТГСК и зависит от возраста пациента, применения методов деплеции в процессинге трансплантата, течения хронической РТПХ и применения иммуносупрессивной терапии [7, 8]. Следует также учитывать наличие у многих пациентов после ТГСК функциональной асплении, которая делает невозможным элиминацию инкапсулированных бактерий, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitides* [6].

В течение последних двух десятков лет был проведен целый ряд исследований, продемонстрировавших потерю реципиентом гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) предтрансплантационного иммунитета, а также нарушение активности специфического иммунного ответа, сформировавшегося при контакте пациента с различными возбудителями или вакцинами. Степень потери иммунного ответа зависит от комплекса компрометирующих факторов. Например, вакцинированные от кори пациенты более склонны к потере специфического противокоревых иммунитета, чем пациенты, перенесшие натуральную коревую инфекцию [9, 10]. Наличие у пациента хронической РТПХ, а также терапия препаратами анти CD20 антител (ритуксимаб), анти- CD52 антител (алемтузумаб) способствуют более быстрому снижению показателей специфического предтрансплантационного иммунитета [11]. Интересно, что несмотря на все различия в динамике иммунной реконституции у пациентов, перенесших аллогенную (алло-) и аутологичную (ауто-) ТГСК риск потери специфического иммунитета к различным инфекционным патогенам схож [12].

Перечисленные факторы отражают уязвимость пациентов после ТГСК в отношении инфекционных заболеваний, которая обуславливает необходимость длительной профилактической сопроводительной терапии и вакцинации. Вакцинопрофилактика в настоящее время является стандартом посттрансплантационного ведения пациентов. В первую очередь, вакцинация необходима для защиты реципиента ГСК от ряда тяжелых инфекций. С другой стороны, она несет на себе заботу об общественном здоровье, так как позволяет ограничить количество индивидуумов - переносчиков инфекционных агентов, ответственных за тяжелые инфекции.

1.2 Иммунореконституция

Скорость иммунореконституции после ТГСК зависит от множества факторов: возраста пациента, пола, основного заболевания, режима кондиционирования, вида и HLA-совместимости трансплантата, наличия РТПХ, длительности иммуносупрессивной терапии,

инфекционных осложнений (ЭБВ, ЦМВ, грибковые инфекции, которые могут оказывать влияние на иммунореаконституцию как прямым способом, так и опосредованно через побочные эффекты лекарственной терапии) [13]. Иммунологическая компетентность пациента является чрезвычайно важным фактором и залогом успешной вакцинации пациентов, поэтому, лабораторная оценка клеточного состава, по данным некоторых авторов, является одним из главных вспомогательных методов. Золотым стандартом изучения иммунореаконституции пациентов является проведение иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови. В настоящее время в большинстве клинических центров для оценки динамики иммунореаконституции используются такие маркеры, как CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD25+, CD19+, CD20+ [9].

1.3 Сроки начала вакцинации

Для выработки поствакцинального ответа, адаптивный (Т- и В- клеточный) иммунитет после ТГСК должен быть хотя бы частично восстановлен. Так как уровень В-лимфоцитов первые три месяца после ТГСК обычно равен 0, нормализация показателей происходит в течении 3-12 месяцев после ТГСК [14]. У пациентов, получающих в терапии моноклональные антитела (ритуксимаб), В-клеточное звено восстанавливается не ранее, чем через 6 месяцев после введения последней дозы [15]. Т-клетки обычно восстанавливаются в первые 1-3 месяца после ТГСК и имеют значение CD4+ <200 кл/мкл. В дальнейшем скорость восстановления Т-клеток зависит от возраста пациента, наличия или отсутствия РТПХ. Большинство пациентов до 18 лет после ТГСК, не имеющих РТПХ, восстанавливают CD4+ >200 кл/мкл через 6-9 месяцев. В отличие от них, взрослые, в частности те, которые имеют хроническое течение РТПХ, могут потратить на восстановление CD4+ лимфоцитов более 2 лет [16].

Учитывая, что каждый пациент имеет свой индивидуальный ответ, а в настоящее время имеется еще достаточно мало информации о пациентах после перенесенной ТГСК, были сформулированы определенные стандарты для начала вакцинации для пациентов, перенесших алло- и ауто-ТГСК. Сроки проведения вакцинации определяются по достижении минимальной иммунореаконституции (количество CD4+ >200/мкл, количество В- лимфоцитов >50/мкл), однако не ранее 6 месяцев после ТГСК. Не следует откладывать вакцинацию у пациентов с хронической РТПХ, за исключением живых вакцин [12, 13]. При активной РТПХ целесообразно измерить уровни специфических антител до и после вакцинации, определить уровень их защиты и необходимость повторной иммунизации.

Вакцинация живыми вакцинами начинается не ранее чем через 2 года после ТГСК при условии отсутствия признаков хронической РТПХ и при полной отмене иммуносупрессивной терапии [12, 13].

1.4 Международные рекомендации по проведению вакцинации пациентов после ауто- и алло- ТГСК

Рекомендации 2009 года по вакцинопрофилактике пациентов после ТГСК, которые утверждены совместно как Европейской Группой по трансплантации ГСК (ЕВМТ), так и Центром по Контролю Заболеваний США (CDC), так же обновленные рекомендации ЕВМТ за 2018 год представлены в таблице 1, 2, 3 – приложение Б1 – Рекомендации по проведению и срокам начала обязательной вакцинопрофилактики, Б2 – Возможная вакцинация в соответствии с данными по вакцинопрофилактике, Б3 - Вакцинация не показана для пациентов после ТГСК.

1.5 Комментарии относительно некоторых вакцин

Вакцинация против пневмококковой инфекции.

Streptococcus pneumoniae является наиболее частым возбудителем, вызывающим пневмонию и менингит среди населения в целом, а у пациентов после ТГСК существует высокий риск развития инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) [17-20]. Было показано, что риск заражения ИПИ после ТГСК увеличивается в 50 раз [21].

Существует два типа пневмококковой вакцины: конъюгированная пневмококковая вакцина (PCV10 или PCV13), полисахаридная поливалентная пневмококковая вакцина (PPSV23). Конъюгированная вакцина по сравнению с полисахаридной вакциной является более иммуногенной на ранних сроках после ТГСК. Было показано, что у пациентов после вакцинации PCV отмечается лучший поствакцинальный ответ по сравнению с пациентами после вакцинации PPSV, на ранних сроках после ТГСК [22, 23].

PCV13 охватывает 13 наиболее распространенных серотипов, которые вызывают ИПИ и вызывает сильный Т-клеточно-зависимый иммунный ответ, приводящий к длительной памяти [22-25]. Напротив, PPSV23, охватывающий 23 серотипа, индуцирует независимый от Т-клеток иммунный ответ без развития длительной памяти [26, 27]. Последовательная вакцинация против PCV13, за которой следует PPSV23, увеличивает частоту ответа на серотипы PCV13 и расширяет ее узкий спектр [28].

Время для начала вакцинации PCV13 после ТГСК остается спорным.

Ранняя иммунизация предлагает более раннюю защиту и может помочь избежать опасного для жизни ИПИ вскоре после ТГСК, но также может иметь более низкий ответ антител и более быстрое снижение концентраций антител в течение второго года после трансплантации [28]. Напротив, поздняя иммунизация дает больше шансов для достижения адекватных концентраций антител и лучшего длительного иммунитета, но высокий риск недостаточной защиты от ИПИ в ранний период после трансплантации [28]. Группой зарубежных ученых в 2018 г. была предложена схема вакцинации, которая сочетает в себе преимущества ранней и

поздней вакцинации, при которой первая PCV13 вводится через 4–6 месяцев после ТГСК, после чего проводится две повторные вакцинации против PCV13 с интервалом в 1 месяц, затем четвертая PCV13 вакцинация через 6 месяцев после предыдущей дозы PCV13, а затем одна вакцинация PPSV23 через 2 месяца [29]. Теоретические основы этого режима вакцинации заложены недавним исследованием Cordonnier et al. (2015), которое свидетельствует о более высоком антительном ответе после введения дополнительной, четвертой вакцинации против PCV13 [28].

В настоящее время существует различные схемы вакцинации против *Streptococcus pneumoniae*, в таблице 1 представлены 2 схемы вакцинации.

Таблица 1. Возможные графики вакцинации против пневмококковой инфекции [28].

Вакцина	Сроки после ТГСК					
	V ₁ PCV13	V ₂ PCV13	V ₃ PCV13	V ₄ PCV13	V PPSV23	R PPSV23
Руководство CDC и EBMT	3-6 мес	4-7 мес	5-8 мес	-	12 мес */**	-
Руководство AMC/VUmc	12 мес	13 мес	14 мес	-	18 мес	Каждые 5 лет

*- При условии отсутствия хронической РТПХ; если течение хронической РТПХ - заменить PPSV23 на V₄ PCV13

** - если пациент с ослабленным иммунитетом, через 5 лет ревакцинация

Вакцинация против коклюша

Пациенты после ТГСК могут иметь наиболее тяжелые осложнения при заболевании коклюшем из-за легочных повреждений после химиотерапии. Поскольку пациенты после ТГСК считаются «никогда не вакцинированными», то они должны получить бесклеточный (ацеллюлярный) коклюшный анатоксин в полной дозе (3 дозы+бустерная доза), независимо от возраста пациента [30].

Вакцинация против гриппа

Пожизненная вакцинация рекомендована всем пациентам после ТГСК. Время начала вакцинации после ТГСК зависит от эпидемиологической ситуации. Если вакцина вводится раньше, чем через 6 месяцев после ТГСК, независимо от интенсивности кондиционирования, рекомендовано введение 2 доз. Детям младше 9 лет [12], впервые получавшим вакцинацию, следует вводить 2 дозы с интервалом 1 месяц. Живая противогриппозная вакцина не рекомендована к применению у пациентов после ТГСК [12].

Вакцинация против гепатита В

Приблизительно 40-70% имеют довольно низкий титр поствакцинальных антител (<10МЕ/мл). Было показано, что пациенты, имеющие в анамнезе перенесенный гепатит В до ТГСК, подвергаются риску обратной сероконверсии. Иммунизация против гепатита В (3 дозы)

может предотвратить обратную сероконверсию вируса гепатита В даже у лиц, не отвечающих на вакцинацию против гепатита В [31].

Вакцинация против дифтерии, столбняка

Дифтерийно-столбнячная вакцина: существует два вида вакцин против дифтерии и столбняка: содержащие «полную» дозу дифтерийного анатоксина в сочетании с столбнячным анатоксином (DT) и содержащие «сниженную» дозу дифтерийного анатоксина (Td). Использование вакцин с пониженным содержанием дифтерийного анатоксина после ТГСК может не приводить к должному ответу, из чего следует вывод о необходимости вакцинации с использованием «полной» дозы DT [13].

Вакцинация против менингококковой инфекции

Существует как полисахаридная, так и конъюгированная менингококковая вакцина. Как и в случае с пневмококковой вакциной, можно предположить, что конъюгированная вакцина будет давать более лучший и стабильный иммунный ответ по сравнению с полисахаридной вакциной [32].

Вакцинация против ветряной оспы

В настоящее время доступна живая аттенуированная вакцина против ветряной оспы. Вакцинация против ветряной оспы проводится в соответствии со строгими требованиями вакцинации трансплантационных пациентов (не ранее 2 –х лет после ТГСК, отсутствие хронического РТПХ, отсутствие иммуносупрессивной терапии, у взрослых – серонегативный результат поствакцинальных антител к ветряной оспе) [33]. Несмотря на то, что вакцинация аттенуированной вакциной против ветряной оспы учтена во многих руководствах, она редко используется из-за возможных осложнений, особенно у взрослых [34]. В ближайшее время будет доступна инактивированная вакцина против ветряной оспы, которая, возможно, будет более безопасна и эффективна у пациентов после ТГСК [13].

2. График вакцинации пациентов после ауто- и алло- ТГСК

2.1 Сроки начала вакцинации

- Рекомендуемые сроки начала вакцинации **инактивированными вакцинами** - через 6-12 мес после ТГСК, при удовлетворительной иммунореконституции (количество CD4+ $\geq$ 200/мкл, количество В-лимфоцитов $\geq$ 50/мкл) [12].
- Рекомендуемые сроки начала **вакцинации живыми вакцинами** - через 24 мес. после ТГСК, при удовлетворительном поствакцинальном ответе после вакцинации инактивированными вакцинами. При наличии хронической РТПХ вопрос о вакцинации принимается коллегиально консилиумом с оценкой пользы и риска

необходимости вакцинации, при условии отсутствия иммуносупрессивной терапии [12].

2.2 Противопоказания для вакцинации

- Острые инфекционные или неинфекционные заболевания, обострения хронических заболеваний. Вакцинацию проводят после выздоровления или в период ремиссии.
- Клинические признаки активации РТПХ или длительное отсутствие ответа на «высокий уровень иммуносупрессии» РТПХ.
- Выраженные, тяжелые системные реакции на предыдущее введение вакцины (анафилактические реакции)

2.3 Обязательный график вакцинации

Срок от начала вакцинации	Кратность вакцины (V)	Вакцины
0	V1	*АаКДС, ИПВ, <i>Haemophilus influenzae</i> <i>mun b</i> , гепатит В, PCV 13 ¹
+1 мес	V2	*АаКДС, ИПВ, <i>Haemophilus influenzae</i> <i>mun b</i> , гепатит В, PCV 13
+2 мес	V3	*АаКДС, ИПВ, <i>Haemophilus influenzae</i> <i>mun b</i> (V3 гепатит В) ^{2,3} PCV 13
+6 мес	V3(V4) ¹	*Гепатит В
+7 мес	V	*PPSV 23
+15 мес	R1	*АаКДС, ИПВ, <i>Haemophilus influenzae</i> <i>mun b</i> ²
Через 4-6 мес после ТГСК	Ежегодно	*Инактивированная гриппозная

* Возможно одномоментное введение вакцин. Вводить вакцины следует при одновременном введении в разные участки тела

1 При раннем начале вакцинации (через 6мес после ТГСК до 12 мес после ТГСК) рекомендовано проведение PCV 13 в 4 тура по следующей схеме 0-1-2-8 мес, через 2 месяца после V4 PCV 13 проведение V PPSV 23

2 – при вакцинации гекса вакциной возможно 4 введения против гепатита В по схеме: 0-1-2-6 мес. Так же при проведении ревакцинации АаКДС, ИПВ, *Haemophilus influenzae* *mun b* – при отсутствии пента вакцины, возможно проведение ревакцинации вакциной гекса.

Срок от ТГСК	Кратность вакцины (V)	Вакцины
+24 мес	V1	ККП ²
+30 мес	V2	ККП

2- ККП – детям 2 введения, серонегативным взрослым 1 введение [12,13,22,23,28,29,30].

2.4 Дополнительная вакцинация

- Через 24 месяца после ТГСК – вакцинация против ветряной оспы
вторая доза проводится через 6 месяцев после V1 (согласовывать с инструкцией производителя, возможны изменения, проводить согласно инструкции производителя)
- Через 12 месяцев после ТГСК – вакцинация против гепатита А
вторая доза проводится через 6 месяцев после V1 (согласовывать с инструкцией производителя, возможны изменения, проводить согласно инструкции производителя)
- Через 21 месяц после ТГСК - вакцинация против менингококковой инфекции проводится конъюгированной вакциной
Через 25 месяцев после ТГСК – вторая доза против менингококковой инфекции (согласовывать с инструкцией производителя, возможны изменения, проводить согласно инструкции производителя)
- Через 12-24 месяца после ТГСК – вакцинация ВПЧ проводится в соответствии с инструкцией производителя

2.5 График ревакцинации

Дальнейшая ревакцинация пациентов после ауто- и алло-ТГСК, получивших полный курс вакцинации в соответствии с графиком вакцинации для пациентов после ауто- и алло-ТГСК:

- АДС-М или АаКДС R2 через 5 лет (после R1), далее каждые 10 лет
- ИПВ ревакцинация каждые 5 лет (после R1), после 18 лет - каждые 10 лет
- Ревакцинация против ККП через 5 лет, далее каждые 10 лет (в зависимости от показателей титра поствакцинальных АТ возможна и более ранняя ревакцинация).
- PPSV 23 R1 через 3 года, в последующем каждые 5 лет.

Дополнительная информация

Вакцинация на фоне заместительной терапии ВВИГ

- Проведение заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) не является противопоказанием для проведения вакцинации инаktivированными вакцинами. Вакцинацию живыми вакцинами следует отложить на 6-8 месяцев с момента последнего введения ВВИГ [13].
- Наличие иммуносупрессивной терапии не является противопоказанием для вакцинации инаktivированными вакцинами, однако, рекомендуется начать вакцинацию при условии отсутствия активных проявлений хронической РТПХ на протяжении не менее 3 месяцев (т.е. при полном ответе или стабилизации состояния на фоне лечения). Однако надо учитывать возможный факт более низкой выработки поствакцинальных АТ [12, 13].

- Пациенты, получавшие ритуксимаб в посттрансплантационном периоде, не должны быть вакцинированы ранее, чем через 6 месяцев от последнего введения препарата [11].

Вакцинация доноров

Было показано, что вакцинация донора улучшает посттрансплантационный иммунитет пациентов при использовании столбнячного анатоксина, 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (PCV) и конъюгированной *Haemophilus influenzae* типа *b* вакцины. Однако никаких алгоритмов вакцинации доноров на сегодняшний день нет из-за практических и этических трудностей, связанных с этой проблемой [12].

Серологический контроль перед вакцинацией

Взрослым пациентам рекомендовано исследование антител к кори, вакцинация проводится только при серонегативном результате. Также перед вакцинацией рекомендовано исследование антител против ветряной оспы, вакцинацию следует проводить только серонегативным пациентам [12, 13]. Рекомендаций по серологическому исследованию в отношении других инфекций в настоящее время нет.

Список литературы

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N Engl J Med*. 2006; 354(17):1813-26.
2. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004; 39(9):1300–6.
3. Youssef S, Rodriguez G, Rolston KV, Champlin RE, IIR, Safdar A. Streptococcus pneumoniae infections in 47 hematopoietic stem cell transplantation recipients: clinical characteristics of infections and vaccine-breakthrough infections, 1989–2005. *Medicine (Baltimore)*. 2007; 86(2):69–77.
4. Leung TF, Chik KW, Li CK, Lai H, Shing MM, Chan PK, Lee V, Yuen PM. Incidence, risk factors and outcome of varicella-zoster virus infection in children after haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2000; 25(2):167-172.
5. <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html> [Accessed: July 2 2018].
6. Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, Varanasi PR, Holler E, Greinix H, Weissinger E. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front Immunol*. 2016;7:507
7. Geddes M, Storec J. Immune reconstitution following hematopoietic stem-cell transplantation. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007; 20(2):329-48.
8. Castermans E, Hannon M, Dutrieux J, Humblet-Baron S, Seidel L, Cheynier R, Willems E, Gothot A, Vanbellinghen JF, Geenen V, Sandmaier BM, Storb R, Beguin Y, Baron F. Thymic recovery after allogeneic hematopoietic cell transplantation with non-myeloablative conditioning is limited to patients younger than 60 years of age. *Haematologica*. 2011; 96(2):298-306.
9. Ljungman P, Lewensohn-Fuchs I, Hammarström V, Aschan J, Brandt L, Bolme P, Lönnqvist B, Johansson N, Ringden O, Gahrton G. Long-term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1994; 84 (2): 657–663.
10. Ljungman P, Aschan J, Barkholt L, Broliden PA, Gustafsson B, Lewensohn-Fuchs I, Löfgren C, Winiarski J, Ringden O. Measles immunity after allogeneic stem cell transplantation; influence of donor type, graft type, intensity of conditioning, and graft-versus host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34(7):589–93.
11. Small TN, Cowan MJ. Immunization of hematopoietic stem cell transplant recipients against vaccine-preventable diseases. *Expert Rev. Clin. Immunol*. 2011; 7(2):193-203.
12. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JA, Boeckh MJ; Center for International Blood and Marrow Research; National Marrow Donor program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and

- Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009;15 (10): 1143-1238.
13. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies*. Springer Open, 2018. 668p.
 14. Seggewiss R, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. *Blood*. 2010; 115(19):3861–8.
 15. Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG, Breslin S, Stuart MJ, Stockerl-Goldstein KE, Johnston LJ, Wong RM, Shizuru JA, Horning SJ. Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood*. 2004;103(3):777–83.
 16. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, Small T; Center for International Blood and Marrow Transplant Research; National Marrow Donor Program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Disease Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 44(8):521–6.
 17. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkalli T, Guenther C, Martino R, Dekker AW, Prentice HG, Gustavsson A, Nurnberger W, Ljungman P; Infectious Disease Working Party of the European Bone Marrow Transplantation. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br J Haematol* 2002;117(2):444–50.
 18. Kulkarni S, Powles R, Treleaven J, Riley U, Singhal S, Horton C, Sirohi B, Bhagwati N, Meller S, Saso R, Mehta J. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood* 2000; 95(12):3683–6.
 19. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Siegal D, Franke N, Green K, McGeer A; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. *Bone Marrow Transplant* 2008; 41(8):743–7.
 20. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. *Lancet*. 2011; 378(9785):86–97.

21. Torda A, Chong Q, Lee A, Chen S, Dodds A, Greenwood M, Greenwood M, Larsen S, Gilroy N. Invasive pneumococcal disease following adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Infect Dis.* 2014; 16(5):751–9.
22. Meisel R, Kuypers L, Dirksen U, Schubert R, Gruhn B, Strauss G, Beutel K, Groll AH, Duffner U, Blütters-Sawatzki R, Holter W, Feuchtinger T, Grüttner HP, Schroten H, Zielen S, Ohmann C, Laws HJ, Dilloo D; Impfung von Kindern nach allogener Stammzelltransplantation (IKAST) Study Group. Pneumococcal conjugate vaccine provides early protective antibody responses in children after related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood.* 2007; 109(6):2322–6.
23. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, Soiffer RJ, MacDonald K, Malley R, Malinoski F, Trocciola S, Wilson M, Ambrosino DM. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood.* 2003; 101(3):831–6.
24. Mirsaeidi M, Ebrahimi G, Allen MB, Aliberti S. Pneumococcal vaccine and patients with pulmonary diseases. *Am J Med.* 2014; 127(9):886.e1–8.
25. Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, Heath PT. Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, Haemophilus influenzae type B, meningococcus C, and pneumococcus vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(5):625–34.
26. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, Camara Rde L, Martino R, Ullmann AJ, Parkkali T, Locasciulli A, Yakouben K, Pauksens K, Bonnet E, Einsele H, Niederwieser D, Apperley J, Ljungman P. Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: results from the EBMT IDWP01 trial. *Vaccine.* 2010; 28 (15):2730–4.
27. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V, Giardina PC, Clarke K, Gruber WC, Scott DA, Schmoele-Thoma B. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged ≥ 2 years: an open-label study. *Clin Infect Dis.* 2015; 61(3):313-23.
28. Langedijk AC, van Aalst M, Meek B, van Leeuwen EMM, Zeerleder S, Meijer E, Hazenberg MD, Grobusch MP, Goorhuis A. Long-term pneumococcal vaccine immunogenicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Vaccine.* 2019; 37(3):510-515.
29. Papadopoulos EB, Young JW, Kernan NA, Boulad F, H.R. Castro-Malaspina, J O'Reilly R, Prockop S, Scaradavou A, Taylor J, Ford R, Cuello B, N Small T. Use of the Tetanus Toxoid,

Reduced Dose Diphtheria and Pertussis Vaccine (Tdap) in Allogeneic Transplant (alloHCT) Recipients. *Blood*. 2008; 112(11):2214.

30. Takahata M, Hashino S, Onozawa M, Shigematsu A, Sugita J, Fujimoto K, Endo T, Kondo T, Tanaka J, Imamura M, Teshima T. Hepatitis B virus (HBV) reverse seroconversion (RS) can be prevented even in non-responders to hepatitis B vaccine after allogeneic stem cell transplantation: long-term analysis of intervention in RS with vaccine for patients with previous HBV infection. *Transpl Infect Dis*. 2014; 16(5):797–801.
31. Parkkali T, Kayhty H, Lehtonen H, Ruutu T, Volin L, Eskola J, Ruutu P. Tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine is immunogenic in adult allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 27(1):79–84.
32. Mahler M, Kernan NA, Boulad F, Prockop S, Scaradavou A, B Papadopoulos E, Abendroth H, Casson A, Copeland C, Murphy M, Torok-Castanza J, J O'Reilly R, N. Small T. Immunogenicity of the Tetravalent Protein-Conjugated Meningococcal Vaccine in Recipients of Related and Unrelated Allogeneic Hematopoietic Cell Transplants (HCT). *Blood*. 2008; 112(11):1163.
33. Cordonnier C, Cesaro S, De Lavallade H, et al. Guidelines for vaccination of patients with hematological malignancies and HSCT recipient. *ECIL 2017*. 2017; Published online 4-10-2017. www.ecil-leukaemia.com.
34. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, Kang I; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis*. 2014; 58(3): 309-18.

Приложение А1. Состав рабочей группы

1. **Деордиева Екатерина Анатольевна** - кандидат медицинских наук, член Национального общества экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член международного регистра SCNIR, врач аллерголог-иммунолог ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ.
2. **Румянцев Александр Григорьевич** - доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, председатель правления Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов, президент Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества гематологов, зам. директора ИГИКТ ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ.
3. **Щербина Анна Юрьевна** - доктор медицинских наук, профессор РАН, исполнительный директор Национальной ассоциации экспертов в области первичных иммунодефицитов, член Национального общества детских гематологов и онкологов, член Европейского общества иммунодефицитов, заместитель директора ИГИКТ ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева МЗ.
4. **Латышева Татьяна Васильевна** - доктор медицинских наук, профессор, член президиума Российской ассоциации аллергологов и клинических иммунологов, заведующая отделений иммунопатологии №2, интенсивной терапии и реанимации клиники ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России, профессор кафедры клинической аллергологии и иммунологии ФПДО МГМСУ
5. **Балашов Дмитрий Николаевич** – доктор медицинских наук, член Европейского общества по трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, член Национального общества детских гематологов и онкологов, заведующий отделением ТГСК2 ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева
6. **Шелихова Лариса Николаевна** – кандидат медицинских наук, член Национального общества детских гематологов и онкологов, заведующая отделением ТГСК1 ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева
7. **Зубаровская Людмила Степановна** - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела гематологии, онкологии и трансплантации для детей НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова.
8. **Афанасьев Борис Владимирович** - доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова.

9. **Моисеев Иван Сергеевич** - кандидат медицинских наук, заместитель директора по науке НИИ ДОГиТ им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова.
10. **Власова Елена Викторовна** - кандидат медицинских наук, заведующая отделом иммунологии ГАУЗ СО ОДКБ 1 г. Екатеринбург
11. **Вахонина Лариса Валентиновна** - врач онколог отделения ТКМ

Все члены Рабочей группы подтвердили отсутствие финансовой поддержки/конфликта интересов.

Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций

Целевая аудитория для данных методических рекомендаций:

1. Врач-гематолог
2. Врач аллерголог-иммунолог
3. Врач –педиатр
4. Врач - онколог
5. Врач общей практики (семейный врач)
6. Врач -терапевт

Порядок обновления методических рекомендаций

Механизм обновления методических рекомендаций предусматривает их систематическую актуализацию – не реже чем один раз в три года или при появлении новой информации о тактике ведения пациентов с данным заболеванием/состоянием. Решение об обновлении принимает МЗ РФ на основе предложений, представленных медицинскими некоммерческими профессиональными организациями.

Приложение Б

Приложение Б1. Рекомендации по проведению и срокам начала обязательной вакцинопрофилактики EBMT Group & CDC 2009, руководство EBMT 2018 для пациентов после алло-ТГСК и ауто-ТГСК [12, 13].

Вакцина	Рекомендуется для использования после ТГСК	Сроки начала вакцинации (от момента ТГСК)	Количество доз (V)
Конъюгированная пневмококковая (PCV)	Да	3–6 мес	3–4 ¹
Полисахаридная пневмококковая (PPSV23)	Да	Через 12 мес после ТГСК (но не ранее чем через 8 нед после PCV)	1
Бесклеточная (ацеллюлярная) коклюшная, дифтерии, столбняка (АаКДС) ²	Да	6–12 мес	3
Конъюгированная <i>Haemophilus influenzae</i> типа b	Да	6–12 мес	3
Конъюгированная менингококковая	Следуйте рекомендациям страны для населения в целом	6–12 мес	1
Инактивированная полиомиелитная (ИПВ)	Да	6–12 мес	3 ³
Рекомбинантный гепатит В	Да	6–12 мес	3
Инактивированный грипп	Да Ежегодно	4–6 мес	1 –2 ⁴
Корь, краснуха, эпидемический паротит (ККП)	Да Корь: все дети и серонегативные взрослые.	24 мес	1-2 (дети) ⁵

1- В зависимости от возраста, наличия РТПХ, сроках начала вакцинации. Взрослым требуется проведение 4 введений.

2- Рекомендовано использование ацеллюлярной коклюшной вакцины.

3 - Не рекомендуется проведение вакцинации оральной (живой) полиомиелитной вакциной (ОПВ), так как существует альтернативная инактивированная вакцина (ИПВ). Не рекомендуется проведение ОПВ членам семьи и медицинским работникам, контактирующим с пациентом после ТГСК, рекомендовано использование инактивированной полиомиелитной вакцины.

4 - Не рекомендуется проведение живой противогриппозной вакцины, так как имеется альтернативная инактивированная вакцина.

Детям в возрасте от 6 месяцев до 9 лет, впервые получающим прививку от гриппа, требуется 2 дозы, а тем, кто получает только 1 дозу в первый год, следует принимать 2 дозы в следующем году

5 - ККП детям-2 введения, серонегативным взрослым -1 введение.

Вакцинация против ККП рекомендуется всем лицам, контактирующим с пациентом после ТГСК. Противопоказанием является возраст младше 12 мес; беременные; лица, страдающие иммунодефицитом. Нет никаких доказательств того, что живые ослабленные вирусы вакцинального – штамма ККП передаются от человека к человеку.

Приложение Б2. Возможная вакцинация в соответствии с данными по вакцинопрофилактике EBMT Group & CDC 2009, руководство EBMT 2018 для пациентов после алло-ТГСК и ауто-ТГСК [12, 13].

вакцина	Рекомендации по применению	Сроки начала вакцинации (от момента ТГСК)	Количество доз
Гепатит А	В соответствии с национальными рекомендациями каждой страны	Нет данных относительно начала вакцинации после ТГСК и возможной выработки стойкого иммунного ответа	В соответствии с инструкцией производителя и национальным рекомендациям
Ветряная оспа (живая)	Ограниченные данные относительно безопасности и эффективности	Не ранее 24 мес после ТГСК, при условии отсутствия хронической РТПХ, иммуносупрессивной терапии	В соответствии с инструкцией производителя и национальным рекомендациям
Вирус папилломы человека	В соответствии с национальными рекомендациями каждой страны	Нет данных относительно начала вакцинации после ТГСК и возможной выработки стойкого иммунного ответа	В соответствии с инструкцией производителя и национальным рекомендациям
Желтая лихорадка (живая)	Ограниченные данные относительно безопасности и эффективности. Вакцинация целесообразна при проживании в эндемичных районах или при планировании путешествия в эндемичные районы	Не ранее 24 мес после ТГСК, при условии отсутствия хронической РТПХ, иммуносупрессивной терапии	В соответствии с инструкцией производителя и национальным рекомендациям
Бешенство	Используется у пациентов после ТГСК при риске заражения ассоциированном с профессиональной деятельностью	Профилактическая вакцинация не ранее 12-24 мес после ТГСК. Постэкспозиционная профилактика (введение антирабического IgG и вакцинация) в любые сроки после ТГСК	В соответствии с инструкцией производителя и национальным рекомендациям
Клещевой энцефалит	В соответствии с национальными рекомендациями каждой страны. Для эндемичных	Нет данных относительно начала вакцинации после ТГСК и выработкой	В соответствии с инструкцией производителя и национальным

	районов	стойкого иммунного ответа	рекомендациям
Японский энцефалит	В соответствии с национальными рекомендациями каждой страны. Для эндемичных районов	Нет данных относительно начала вакцинации после ТГСК и выработкой стойкого иммунного ответа	В соответствии с инструкцией производителя и национальным рекомендациям

Приложение Б3. Вакцинация не показана для пациентов после ТГСК, в соответствии с данными по вакцинопрофилактики EBMT Group & CDC 2009, руководство EBMT 2018 для пациентов после алло-ТГСК и ауто-ТГСК [12,13].

Вакцина	Комментарии
БЦЖ (живая)	Противопоказана пациентам после ТГСК
Живая полиомиелитная	Не следует использовать, существует эффективная инактивированная вакцина
Живая гриппозная	Нет данных относительно безопасности и иммуногенности. Не используется для пациентов после ТГСК так как есть инактивированная гриппозная вакцина
Холера	Отсутствуют данные относительно эффективности и безопасности
Брюшной тиф живая/внутримышечная	Отсутствуют данные относительно эффективности и безопасности
Ротавирусная	Безопасность доказана только при вакцинации в первые 12 недель жизни
Ветряная оспа (живая)	Отсутствуют данные относительно безопасности