

РУЛЕВА
Анна Александровна

**СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА КОРИ, ЭПИДЕМИЧЕСКОГО
ПАРОТИТА, КРАСНУХИ И ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ**

14.01.09 – инфекционные болезни

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2016

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт детских инфекций Федерального медико-биологического агентства»

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **ХАРИТ Сусанна Михайловна**

Официальные оппоненты:

АФАНАСЬЕВА Ольга Ивановна - доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ведущий научный сотрудник клинического отделения респираторных вирусных инфекций у детей

ЯКОВЛЕВ Алексей Авенирович - доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, заведующий кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и гигиены, главный врач Клинической инфекционной больницы имени С.П. Боткина, заслуженный врач РФ

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2016 года в ____ на заседании Ученого совета Д.208.090.02 при Санкт-Петербургском государственном медицинском университете им. акад. И.П. Павлова, по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, корпус 1.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке и на официальном сайте <http://1spbgnu.ru/ru> Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова (197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого 6-8, корпус 1. Тел.: (812) 338 6078, (812) 338 6847).

Автореферат разослан «___» _____ 2016 года.

Ученый секретарь совета

доктор медицинских наук, профессор **АЛЕКСАНДРОВ Альберт Леонидович**

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

ВИЧ инфекция остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения: на сегодняшний день он унес более 34 миллионов человеческих жизней. В конце 2014 года в мире насчитывалось примерно 36,9 (34,3-41,4) миллионов людей, живущих с ВИЧ и 1,2 (1,0-1,5) миллиона человек умерли [ВОЗ, Информационный бюллетень, 2015]. В Российской Федерации на 31 января 2014 г. зарегистрировано 907 607 инфицированных людей (494,6 на 100 тысяч), в том числе 9 004 ребенка, из них 7 246 (80,47%) рожденных ВИЧ-инфицированными матерями [Государственный доклад, 2014]. Дети, рожденные ВИЧ-инфицированными женщинами, в результате сниженной трансплацентарной передачи защитных антител и быстрой их утратой, имеют высокий риск инфекционных заболеваний [Снегова Н.Ф., 2006; Лобзин Ю.В., 2012; Reikie, V.A., 2013; Rubin, L.G., IDSA, 2014]. У детей с состоявшимся инфицированием ВИЧ с возрастом усугубляются иммунологические дефекты, что также обуславливает высокую восприимчивость к инфекциям и более тяжелое их течение [Покровский В.В., 2000; Рахманова А.Г., 2003; Zinna, S., 2011].

Вакцинация является фактором, улучшающим качество жизни ВИЧ-инфицированных детей и взрослых [ВОЗ, 2007; Таточенко В.К., 2014; Geretti, 2008; Sticchi, L., 2015]. В ряде исследований было показано, что ВИЧ-инфицированные способны вырабатывать специфические антитела, но титры могут быть низкими или быстро утрачиваются [Плавинский С.Л., 2009; Jones, C., 2013; Kernéis, S., 2014; Melvin, A.J., 2003]. При этом длительность персистенции поствакцинальных антител систематически не изучалась. С целью увеличения эффективности вакцинации предполагается использование более высоких доз антигенов в вакцинах и/или применение дополнительных ревакцинаций у детей с ВИЧ инфекцией. Пока четких рекомендаций на этот счет нет. Данное обстоятельство определяет необходимость разработки тактики иммунизации ВИЧ-инфицированных детей на основании оценки ее безопасности, эффективности с учетом длительности сохранения защитных антител.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения диссертационного исследования послужили результаты научных открытий в области изучения проблем вакцинации ВИЧ-инфицированных детей. Международные разработки свидетельствуют, что применение живых аттенуированных вакцин против кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы безопасно при количестве CD4+ лимфоцитов >15% возрастной нормы и отсутствии клинических признаков иммунодефицита [Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ, 2007; Menson, E.N., 2012; Rubin, L.G. IDSA, 2014]. Однако, специфический иммунный ответ на вакцинные антигены, в

частности, на коревой вирус, значительно снижен и антитела быстро утрачиваются [Merkel, M., 2014, Molton, J., 2010, Obaro, S.K., 2004]. Исследования в отношении персистенции вакцинальных антител у ВИЧ-инфицированных ограничены, в России отсутствуют. В ходе настоящей работы установлена достоверно более низкая иммунологическая эффективность коревой вакцинации и ревакцинации у ВИЧ-инфицированных в сравнении с детьми с ВИЧ негативным статусом, более быстрая утрата коревых и паротитных антител даже после повторных введений, что свидетельствует о необходимости дополнительных ревакцинаций. Выявлено несоответствие низкого уровня антителообразования при однократной вакцинации против ветряной оспы с высоким эпидемиологическим эффектом, что определяет необходимость изучения специфических клеточных механизмов иммунологической защиты.

Цель исследования

разработать тактику вакцинации детей с ВИЧ инфекцией живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы на основании оценки клинико-иммунологической эффективности и безопасности вакцинации.

Задачи исследования

1. Оценить клиническое течение поствакцинального периода при иммунизации (вакцинации и ревакцинации) живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита, краснухи детей с ВИЧ инфекцией;
2. Изучить динамику иммунологических показателей при иммунизации против кори, эпидемического паротита, краснухи у детей с ВИЧ инфекцией;
3. Изучить в динамике (после вакцинации, перед возрастной ревакцинацией и после ее проведения в различные сроки) уровень специфического иммунитета к кори, эпидемическому паротиту и краснухе у детей с ВИЧ инфекцией;
4. Оценить безопасность и эффективность специфической профилактики ветряной оспы у детей с ВИЧ инфекцией;
5. Разработать тактику эффективной профилактики живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы у детей с ВИЧ инфекцией.

Научная новизна исследования

Выявлено, что вакцинация живыми вакцинами ВИЧ-инфицированных детей при отсутствии иммунодефицита клинически безопасна, но эффективность иммунизации достоверно ниже, чем у неинфицированных пациентов. После первичной вакцинации не имеют антител к кори 24% привитых ВИЧ-инфицированных (ГС - 2,4%, $p\chi^2 < 0,05$) и 62% вырабатывают антитела в низких титрах (ГС - 9,5%, $p\chi^2 < 0,01$). Повторное введение коревой вакцины ВИЧ-инфицированным детям, оставшимся серонегативными через 6 месяцев после первого введения, увеличивает серопротекцию до 100%.

Установлено, что к моменту возрастной ревакцинации через $4,3 \pm 0,3$ лет серонегативны к кори 41,2% ВИЧ-инфицированных (ГС - 10,7%, $p\chi^2 < 0,05$), к эпидемическому паротиту 76,2% привитых (ГС - 42,9%, $p\chi^2 < 0,05$); после ревакцинации защитный уровень коревых антител имеют 94,1%, против паротита - 88,2%; однако через $7,34 \pm 1,0$ лет после ревакцинации (к 14 годам) вновь утрачивают антитела к вирусу кори 33,4% - (ГС - 25%); к эпидемическому паротиту - 77,8% (что в 1,7 раза выше, чем в ГС - 45%).

Показано, что краснушная вакцина имеет высокую иммунологическую эффективность у ВИЧ-инфицированных детей: 100% серопротекцию после ревакцинации, через $7,34 \pm 1,0$ лет антитела сохраняются у 89% привитых.

Доказано, что для повышения эффективности вакцинации против кори, эпидемического паротита требуется сокращение сроков между первичной вакцинацией и ревакцинацией до 4 лет и динамическое исследование антителообразования к коревому и паротитному вирусам каждые 4-5 лет для решения вопроса о дополнительных ревакцинациях.

Доказано, что вакцинация против ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей, при отсутствии иммунодефицита клинически и иммунологически безопасна. Несмотря на формирование защитного уровня антител лишь у 40% привитых, клиническая эффективность экстренной вакцинации составила 80% в отношении всех случаев ветряной оспы и 100% в отношении ветряной оспы среднетяжелой и тяжелой степени.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Выявлена сравнительно низкая эффективность и быстрая утрата протективного иммунитета к коревому и паротитному вакцинным антигенам, что требует сокращения сроков между первичной вакцинацией и ревакцинацией до 4 лет, а также контроль специфического антителообразования у ВИЧ-инфицированных детей каждые 4-5 лет после ревакцинации. При эпидемической ситуации по кори и эпидемическому паротиту, вне зависимости от вакцинального статуса, при отсутствии контроля антител, необходимо осуществлять введение иммуноглобулина нормального человеческого в соответствии с СП 3.1.2952-11.

Подтверждена клиническая и иммунологическая безопасность проведения вакцинации живой аттенуированной вакциной против ветряной оспы на основе штамма *Ока*, что позволяет рекомендовать данную вакцину для плановой и экстренной иммунизации ВИЧ-инфицированных детей.

Разработана научно-обоснованная тактика эффективной иммунизации живыми вакцинами ВИЧ-инфицированных детей, включающая клинические и лабораторные критерии.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационного исследования явилось последовательное применение методов научного познания. Работа выполнена в дизайне нерандомизированного открытого исследования с использованием клинических, лабораторных, аналитических и

статистических методов.

Положения, выносимые на защиту

1. Иммунизация живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита, краснухи ВИЧ-инфицированных детей клинически и иммунологически безопасна, несмотря на то, что вакцинальные реакции у ВИЧ-инфицированных детей при вакцинации развиваются чаще, чем в группе сравнения (17,5 % и 2,4%, $p\chi^2 < 0,05$). При ревакцинации у ВИЧ-инфицированных вакцинальные реакции возникают в 1,3 раза реже, а интеркуррентные заболевания в 3,4 раза реже, чем при первом введении вакцины.

2. Эффективность вакцинации против кори и эпидемического паротита у ВИЧ-инфицированных детей достоверно ниже, чем в группе сравнения: через $4,3 \pm 0,3$ года не защищено против кори – 41,2% (ГС - 10,7%, $p\chi^2 < 0,05$), эпидемического паротита - 76,2% (ГС - 42,9%, $p\chi^2 < 0,05$), через $7,34 \pm 1,0$ лет после ревакцинации серонегативны к вирусу кори - 33,4% (ГС - 25%), к вирусу эпидемического паротита - 77,8% (ГС - 45%), что определяет целесообразность дополнительных ревакцинаций. Эффективность вакцинации против краснухи не отличается от группы сравнения.

3. Вакцинация против ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей клинически и иммунологически безопасна, поствакцинальный период в 90% случаев протекает гладко и бессимптомно. Несмотря на выявление защитного уровня антител лишь у 40% привитых, клиническая эффективность экстренной вакцинации составила 80% в отношении всех случаев ветряной оспы и 100% в отношении ветряной оспы среднетяжелой и тяжелой степени.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности полученных результатов проведенных исследований определяется анализом репрезентативных выборок обследованных пациентов, достаточным объемом выполненных наблюдений с использованием современных адекватных разноплановых методов исследования. Примененные статистические методы адекватны поставленным задачам, а сформулированные положения, выводы и практические рекомендации аргументированы и логически вытекают из анализа полученных данных.

Результаты исследования внедрены в учебную работу факультета повышения квалификации и переподготовки врачей ГБОУ ВПО Санкт-Петербургского Государственного педиатрического университета МЗ РФ, научную и лечебную работу отдела профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ НИИДИ ФМБА России, работу врачей кабинетов иммунопрофилактики г. Санкт-Петербурга. Тактика вакцинации ВИЧ инфицированных детей включена в национальный клинический протокол (протокол лечения) оказания медицинской помощи, клиническая ситуация: «Вакцинопрофилактика детей с ВИЧ-инфекцией (В-23)».

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на научно-практическом симпозиуме «Женщина, ребенок и ВИЧ. Последние достижения» 28.05.2013; на VIII Международном конгрессе «Рациональная Фармакотерапия – 2013» 12.10.2013; на заседании Санкт-Петербургского отделения "Союза педиатров России" Вторичные иммунодефициты у детей. 04.03.2014; на Итоговой научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей» 10.03.2015.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях ВАК РФ и 2 учебных пособия. Подана заявка на изобретение в Федеральную службу по интеллектуальной собственности (Роспатент): способ вакцинопрофилактики кори, эпидемического паротита, краснухи у ВИЧ-инфицированных детей.

Личное участие автора в получении результатов

Автор принимал непосредственное участие в отборе на вакцинацию, иммунизации, наблюдении и обследовании включенных в исследование детей, в создании компьютерной базы данных, статистической обработке данных с использованием программ Microsoft Excel 2007 и пакета программ Statistika 7.0. Доля участия автора в накоплении, обобщении и анализе материала составляет более 90%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 118 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, четырех глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы. Работа иллюстрирована 22 таблицами и 9-ю рисунками. Список литературы включает 184 источника, из них 40 отечественных и 142 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Проведено динамическое наблюдение, обследование и иммунизация живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита, краснухи 156 детей: 66 ВИЧ-инфицированных (группа 1), 90 группа сравнения (группа 2) и ветряной оспы 22 ребенка (10 ВИЧ-инфицированных и 12 группа сравнения). Первичную вакцинацию против кори, эпидемического паротита/краснухи получили 82 ребенка в возрасте 1-4 лет (40 - ВИЧ и 42-ГС), ревакцинированы 45 детей в возрасте 6-7 лет (17 и 28 соответственно), в том числе 29 детей через $7,34 \pm 1,0$ лет после ревакцинации обследованы на специфические титры антител к кори, эпидемическому паротиту, краснухе.

1-я группа – 66 детей с установленным диагнозом ВИЧ-инфицирование (В-23): в стадиях А-1 и В-1 (без иммуносупрессии) – 36 детей (55%), стадиях А-2 и В-2 (умеренная иммуносупрессия) – 26 детей, один ребенок из группы

ревакцинированных в стадии В-3 и трое детей из группы обследованных через $7,34 \pm 1,0$ лет после ревакцинации в стадии С-3 по классификации CDC, 1994 г. [69].

1а) 40 детей вакцинированы против кори, эпидемического паротита, краснухи (средний возраст $1,76 \pm 0,08$ лет) из них 16 детей получали антиретровирусную терапию (40%);

1б) 17 детей ревакцинированы (средний возраст $6,25 \pm 0,08$ года) – 9 (53%), получали терапию, остальные имели законченный курс ВААРТ;

1в) 9 детей обследованы на наличие специфических титров антител к кори, эпидемическому паротиту, краснухе через $7,34 \pm 0,1$ лет после ревакцинации (средний возраст $14,03 \pm 0,55$).

2-я группа - группа сравнения (ГС) – 90 детей, не инфицированные ВИЧ:

2а) 42 ребенка вакцинированы против кори, эпидемического паротита, краснухи (средний возраст $2,53 \pm 0,69$ года);

2б) 28 детей ревакцинированы (средний возраст $6,29 \pm 0,53$ лет);

2в) 20 – обследованы на наличие специфических титров антител к кори, эпидемическому паротиту, краснухе через $7,34 \pm 1,0$ лет после ревакцинации (средний возраст $14,57 \pm 0,39$);

Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

Отдельную группу составили дети (22 человека), экстренно привитые против ветряной оспы в условиях заноса инфекции в закрытый детский коллектив: 10 детей с установленным диагнозом ВИЧ-инфицирование (В-23) и 12 детей с ВИЧ негативным статусом. Средний возраст привитых детей с ВИЧ - $1,52 \pm 0,19$, ГС - $2,65 \pm 0,37$ года. В структуре привитых ВИЧ-инфицированных 6 детей были в стадии А-1, трое детей в стадии В-2 и один ребенок с бессимптомной инфекцией N-1. Девять детей из десяти получали ВААРТ. На наличие специфических антител обследованы дополнительно 33 человека с ВИЧ инфекцией, перенесших ветряную оспу в анамнезе.

Вакцинацию проводили в соответствии с наставлениями к МИБП и действующим Национальным календарем профилактических прививок (приказ №229 МЗ РФ, затем №51н от 31.01.2011). Использовали отечественные: живую коревую (ЖКВ), живую паротитную (ЖПВ), дивакцину (корь-паротит), краснушную или Приорикс (корь-паротит-краснуха) и живую вакцину против ветряной оспы Варилрикс (на основе штамма Ока). Иммунизация осуществлялась в соответствии с инструкциями к препаратам подкожно или внутримышечно в дозе 0,5 мл. Прививки проводили с предварительным иммунологическим обследованием при количестве CD4+ лимфоцитов $>15\%$ от возрастной нормы. За всеми привитыми детьми осуществлено клиническое наблюдение до 45 дня после иммунизации и далее период наблюдения в катамнезе составил от 2 до 10 лет. Поствакцинальный период оценивали как гладкий или осложненный. Гладким его считали при отсутствии обострения основного процесса или наслоения интеркуррентного заболевания в течение месяца после иммунизации. Вакцинальные реакции разделяли на слабые - температура до

37,5°C при отсутствии симптомов интоксикации; средней силы - температура от 37,6°C до 38,5°C, кратковременные симптомы интоксикации; сильные – лихорадка выше 38,6°C, выраженные проявления интоксикации. У детей, привитых против кори, к нормальному вакцинальному процессу относили также катаральные симптомы со стороны верхних дыхательных путей (кашель, насморк, конъюнктивит, гиперемия зева), при вакцинации против паротита – увеличение слюнных желез, при вакцинации против ветряной оспы – сыпь, сходную с ветряночными высыпаниями. Течение ветряной оспы оценивали по общепринятым критериям как легкое, среднетяжелое и тяжелое. Легкая форма - температура тела 37,5 - 38,5 °C в течение 2-3 суток, симптомы интоксикации отсутствуют или выражены незначительно. Высыпания необильные (до 50 элементов), 2-3 дня, исчезают бесследно.

Лабораторное обследование до прививки, на 14 и 45 дни включало: фенотипирование лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+) на цитометре *Backton Dickenson FACSCalibur* (USA), с использованием программного обеспечения MultiSET и CellQuestPro – по 201 исследованию; определение концентрации иммуноглобулинов А, М, G турбодиметрическим методом с использованием наборов реагентов фирмы «SENTINEL» (Italy) – по 138 исследований; определение противокоревых (n=319), противопаротитных (n=119), противокраснушных антител (n=77) методом ИФА с использованием диагностических наборов тест - систем фирмы «Вектор – Бест» (Новосибирск) и далее пересчитывали в log₂. Низким уровнем антител считали 2,32 - 4,32log₂, средним - 5,32-7,32log₂, высоким ≥ 8,32log₂. Определение антител к вирусу ветряной оспы методом ИФА с использованием наборов реагентов EI2650-9601G *Euroimmun AG* (Germany) – 77 исследований. Низкими титрами антител при использовании данной методики считали титры менее 80 мМе/мл. Исследования проводили в ФГБУ НИИДИ ФМБА России совместно с сотрудниками отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования (руководитель отдела - ведущий научный сотрудник, доктор биологических наук Мурина Е.А.). Иммунологические исследования в 2005 году - совместно с сотрудниками иммунологической лаборатории Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (зав. Лисицына З.Н.). Всего проведено 2 162 лабораторных обследования.

Математико-статистическую обработку данных исследования проводили с помощью табличного редактора Microsoft Office Excel 2007 и пакета программ по статистической обработке данных StatSoft Statistica for Windows XP v.7.0. Проводился расчет средних выборочных значений количественных признаков (возраст, лабораторные показатели), которые представлены в виде $M \pm m$, где M - среднее арифметическое, а m - стандартное отклонение. Для статистической обработки полученных данных, выбор которых был обусловлен характером распределения изучаемых

признаков, использовали: для количественных признаков - критерий Стьюдента для независимых выборок и зависимых выборок; для качественных и порядковых признаков – критерии Манна-Уитни и Хи-квадрат Пирсона (заболевания и реакции поствакцинального периода). Для зависимых выборок с числом наблюдений менее 30 – критерии Мана-Уитни и Вилкоксона. Проверяемые критериями нулевые гипотезы отвергались при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническое течение поствакцинального периода при вакцинации и ревакцинации против кори, эпидемического паротита, краснухи у детей с ВИЧ инфекцией.

При изучении анамнеза 127 детей (57 ВИЧ-инфицированных и 70 группы сравнения) было выявлено, что только 17,5% детей с ВИЧ не имели на момент иммунизации сопутствующих заболеваний. Как у детей с ВИЧ инфекцией, так и в ГС в структуре сопутствующей патологии преобладали заболевания нервной системы, в том числе в сочетании с аллергией, вирусными гепатитами В и С и др. В группе ВИЧ всего 43,9% (25 из 57), у детей раннего возраста (вакцинированных) – 42,5%, у более старших (ревакцинированных) – 47%. В группе сравнения всего 45,7% (32 из 70), 38,1% из группы вакцинированных и 57,1% - ревакцинированных. В структуре неврологических заболеваний преобладали последствия перинатального поражения ЦНС, ишемически-гипоксическое поражение ЦНС, синдром внутричерепной гипертензии, гидроцефалия, задержка психомоторного развития, смешанные специфические расстройства психического развития, ДЦП. Анализ сопутствующей патологии у ВИЧ-инфицированных детей в возрасте 14 лет показал, что доля патологии центральной нервной системы к подростковому возрасту увеличивается, и, вероятно, обусловлена непосредственным прогрессированием ВИЧ инфекции. Так, в качестве сопутствующего диагноза у 8 из 9 детей было органическое поражение ЦНС, в том числе у 5 детей расценено как ВИЧ энцефалопатия.

Против кори, эпидемического паротита, краснухи было привито 57 детей группы ВИЧ (40 вакцинировано и 17 ревакцинировано); 70 детей из группы сравнения (42 вакцинировано и 28 ревакцинировано). В группе ВИЧ гладкое течение вакцинального процесса регистрировали у 29 из 40 детей (72,5%), в группе сравнения у 32 из 42 (76,2%) при вакцинации, соответственно при ревакцинации в 82,4% (14 из 17) у ВИЧ-инфицированных и 85,8% (24 из 28) в ГС. Как видно из таблицы 1 число средних и сильных реакций у детей с ВИЧ при вакцинации было достоверно выше, чем в группе сравнения (17,5 % и 2,4%, $p=0,04$). При ревакцинации против кори, эпидемического паротита, краснухи у детей ВИЧ реакции

возникали в 1,3 раза реже, чем при вакцинации (17,6% и 22,5%), однако в 2,5 раза чаще, чем в группе сравнения (17,6% и 7,1%).

Таблица 1. - Частота поствакцинальных реакций у детей в группах наблюдения при вакцинации и ревакцинации

Группы детей	Число детей	Характеристика нормального вакцинального процесса							
		бессимптомное		слабые		средние		сильные	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
ВИЧ	40	31	77,5	2	5	3	7,5*	4	10*
ВИЧ РВ	17	14	82,4	1	5,9	2	11,7	0	0
ГС	42	37	88,1	4	9,5	0	0*	1	2,4*
ГС РВ	28	38	92,9	0	0	2	7,1	0	0

* – статистически достоверные различия между группами ($p\chi^2 = 0,04$).

В ходе проведенного исследования установлено, что частота осложненного течения у детей с ВИЧ инфекцией и в группе сравнения при вакцинации (27,5% и 23,8%) и ревакцинации (17,6% и 14,2%) достоверно не различалась. В обеих группах имелась тенденция к снижению заболеваний после ревакцинации. Структура сопутствующих инфекций была практически одинаковой. У детей с ВИЧ среди заболевших после вакцинации и ревакцинации (14 человек), 8 (57,1%) - переносили ОРВИ, а 6 (42,9%) – бактериальные инфекции. В группе сравнения заболело 13 детей, из них 6 (53,8%) перенесли ОРВИ, в 1 случае (7,7%) было обострение предшествующего атопического дерматита и у 6 (38,5%) – бактериальные инфекции.

Таким образом, вакцинация живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита, краснухи, в том числе повторные введения вакцин у ВИЧ-инфицированных детей не менее безопасны, чем у детей с ВИЧ негативным статусом.

Иммунологическая характеристика вакцинального процесса при вакцинации живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита, краснухи.

В ходе вакцинального процесса в группе детей с ВИЧ количество лейкоцитов, лимфоцитов в процентном и абсолютном содержании несколько снижалось к 45 дню. Динамика CD4+ лимфоцитов характеризовалась повышением процентного и абсолютного содержания клеток к 14 дню с последующим достоверным снижением их процентного содержания к 45 дню ($p=0,03$); абсолютное их содержание также снижалось, но не имело статистической значимости. В то же время к 14 дню снижалось процентное и абсолютное содержание CD8+ Т-клеток с последующим достоверным

повышением их количества на 45 день ($p=0,02$). Увеличивалось и абсолютное их содержание, что отражалось на соотношении иммунорегуляторных популяций $CD4^+/CD8^+$, но без статистической значимости ($p=0,13$). Снижение числа клеток $CD4^+$ и преобладание клеток $CD8^+$ субпопуляций в исследуемой группе сохранялось и на поздних сроках обследования – на 45-й день после прививки, что, возможно, связано с их исходными особенностями (преобладанием супрессорно-цитотоксической субпопуляции над хелперной). Результаты иммунологического исследования в группе ВИЧ-инфицированных детей представлены в таблице 2.

Таблица 2. - Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов и общего пула иммуноглобулинов при вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей ($n=40$)

Показатели	Динамика иммунологических показателей		
	До прививки	14 день	45 день
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	10,68 \pm 0,42	9,47 \pm 0,44	8,9 \pm 0,36
Лимфоциты %	50,09 \pm 1,0	50,07 \pm 0,53	53 \pm 0,15
Лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$	4,55 \pm 0,17	4,79 \pm 0,19	4,52 \pm 0,2
CD3+ %	68,85 \pm 0,7	65,78 \pm 0,9	70,2 \pm 1,0
CD3+ $\times 10^9/\text{л}$	3,15 \pm 0,13	3,16 \pm 0,14	3,14 \pm 0,16
CD4+ %	30,79 \pm 0,77*	33,4 \pm 0,59	28,6 \pm 0,86*
CD4+ $\times 10^9/\text{л}$	1,51 \pm 0,06	1,70 \pm 0,1	1,30 \pm 0,07
CD8+ %	33,75 \pm 0,84**	26,43 \pm 0,49	40 \pm 1,3**
CD8+ $\times 10^9/\text{л}$	1,51 \pm 0,06	1,30 \pm 0,07	1,7 \pm 0,04
CD4+/CD8+	1,08 \pm 0,07	1,32 \pm 0,02	0,9 \pm 0,04
CD20+ %	20,22 \pm 0,81•	21,25 \pm 0,4	15,84 \pm 0,77•
CD20+ $\times 10^9/\text{л}$	0,92 \pm 0,05	1,17 \pm 0,06	0,55 \pm 0,03
Ig A в г/л	2,28 \pm 0,18	1,11 \pm 0,03	1,6 \pm 0,14
Ig M в г/л	1,89 \pm 0,11	1,55 \pm 0,13	1,59 \pm 0,10
IgG в г/л	14,39 \pm 0,69	14,86 \pm 0,26	11,96 \pm 0,38

* – статистически достоверные различия в динамике $CD4^+$ % ($p<0,05$);

** – статистически достоверные различия в динамике $CD8^+$ % ($p<0,05$);

• - статистически достоверные различия в динамике $CD20^+$ % ($p<0,05$)

В группе сравнения число лейкоцитов достоверно снижается к 14 дню ($p<0,05$), но к 45 практически возвращается к исходному уровню, при этом относительное число лимфоцитов имеет тенденцию к увеличению. Абсолютное число лимфоцитов и всех основных субпопуляций повторяет динамику лейкоцитов. К 14 дню после прививки и далее к 45 дню абсолютное число $CD4^+$ клеток снижается достоверно ($p<0,05$). Число $CD8^+$ имеет некоторую тенденцию к снижению, но менее выраженную, в связи с чем, коэффициент $CD4^+/CD8^+$ также снижается. К 45 дню, в отличие от группы ВИЧ, число всех субпопуляций лимфоцитов в группе сравнения практически возвращалось к исходному уровню. Результаты иммунологического исследования в группе сравнения представлены в таблице 3.

Таблица 3. - Динамика субпопуляционного состава лимфоцитов и общего пула иммуноглобулинов при коревой вакцинации у детей группы сравнения (n=42)

Показатели	Динамика иммунологических показателей		
	До прививки	14 день	45 день
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	9,20 \pm 0,32*	7,27 \pm 0,22*	8,49 \pm 0,23
Лимфоциты %	53,4 \pm 1,40	55,12 \pm 1,56	55,4 \pm 1,24
Лимфоциты $\times 10^9/\text{л}$	4,91 \pm 0,22	3,93 \pm 0,62	4,66 \pm 0,16
CD3+ %	47,0 \pm 1,23*	47,7 \pm 1,13	50,5 \pm 1,13*
CD3+ $\times 10^9/\text{л}$	2,32 \pm 0,13*	1,87 \pm 0,09*	2,46 \pm 1,04
CD4+ %	31,45 \pm 0,83	28,96 \pm 0,94	28,52 \pm 1,16
CD4+ $\times 10^9/\text{л}$	1,75 \pm 0,11* **	1,18 \pm 0,06*	1,21 \pm 0,06**
CD8+ %	22,05 \pm 1,22	22,1 \pm 1,21	25,3 \pm 0,96
CD8+ $\times 10^9/\text{л}$	1,15 \pm 0,07	0,96 \pm 0,07	1,17 \pm 0,06
CD4+/CD8+	1,24 \pm 0,11	1,11 \pm 0,29	0,94 \pm 0,11
CD20+ %	16,7 \pm 0,74*	13,5 \pm 0,73* **	16,8 \pm 0,71**
CD20+ $\times 10^9/\text{л}$	0,86 \pm 0,05*	0,56 \pm 0,04*	0,76 \pm 0,04
Ig A г/л	0,85 \pm 0,05	0,83 \pm 0,03	0,81 \pm 0,03
Ig M г/л	0,98 \pm 0,02	1,11 \pm 0,02	1,09 \pm 0,02
IgG г/л	9,18 \pm 0,18*	9,76 \pm 0,21*	9,47 \pm 0,19

*,** – статистически достоверные различия между соответствующими показателями в динамике исследования ($p < 0,05$)

Различия в динамике относительного количества основных субпопуляций лимфоцитов в ходе вакцинального процесса в группе ВИЧ и в группе сравнения для большей наглядности представлены также на рисунке 1.

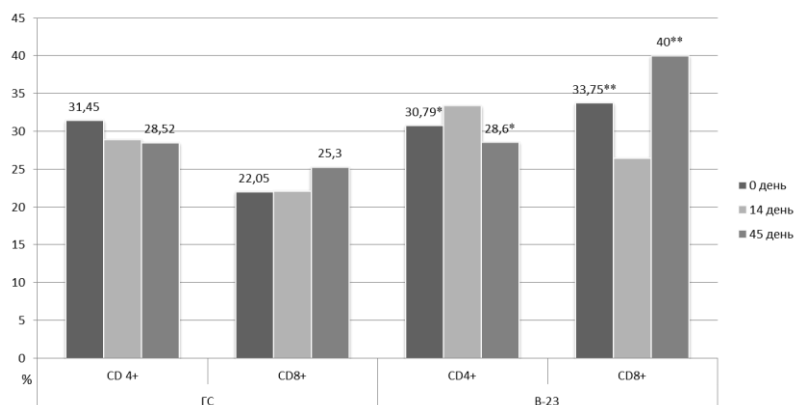


Рисунок 1. - Динамика количества CD4+ и CD8+ клеток при коревой вакцинации (до, на 14 и 45 дни) у детей основной и контрольной группы (в %)

* – статистически достоверные различия в динамике CD4+ % ($p < 0,05$);

** – статистически достоверные различия в динамике CD8+ % ($p < 0,05$).

Как видно из таблиц 1, 2, а также рисунка 1 число В-клеток в динамике вакцинального процесса снижалось в обеих группах, в группе сравнения к 14 дню достоверно как в процентном (с $16,7 \pm 0,74\%$ до $13,5 \pm 0,73\%$, $p < 0,05$), так и в абсолютном значениях (с $0,86 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$ до $0,56 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$). У ВИЧ-инфицированных – к 45 дню в относительном количестве ($20,22 \pm 0,81\%$ и $15,84 \pm 0,77\%$, $p < 0,05$) В группе сравнения максимальное снижение В-клеток происходит к 14 дню, а к 45 дню, в отличие от группы ВИЧ, число их увеличивалось до исходного уровня. Общий пул иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM практически не изменялся в обеих группах.

Таким образом, у детей обеих групп динамика показателей иммунного статуса при вакцинации живой коревой вакциной является сходной, однако в группе сравнения к 45 дню после прививки эти изменения возвращаются к начальным значениям. Тогда как в группе ВИЧ-инфицированных даже на 45 день сохраняется снижение числа CD4+клеток и снижение числа В-клеток. Выявленные особенности в динамике субпопуляций лимфоцитов – продолжительное снижение CD4+ и CD20+, а также снижение пролиферативного ответа на специфические антигены по мере непосредственного прогрессирования ВИЧ инфекции могут определять недостаточную эффективность специфического антительного ответа при вакцинации. В то же время, процентное и абсолютное содержание субпопуляций лимфоцитов во все сроки обследования не выходило за пределы возрастной нормы, что подтверждает иммунологическую безопасность живых вакцин для детей с ВИЧ.

Иммунологическое обследование проводилось также при дополнительном введении коревой вакцины у детей, оставшихся серонегативными после первого введения. Повторное введение вакцины приводило к значительному приросту числа CD4+ клеток к 14-му дню (с $30,5 \pm 1,53\%$ до $40,3 \pm 1,72\%$), но к 45 дню после прививки их количество достоверно снижалось (до $25,2 \pm 1,12\%$, $p < 0,05$), а CD8+ клеток увеличивалось, как и при первичной вакцинации (с $29,2 \pm 1,44\%$ до $37,3 \pm 2,94\%$, $p < 0,05$). Абсолютное содержание CD20+ напоминало динамику при вакцинации в группе сравнения: снижение на 14 день и возвращение к исходным значениям к 45 дню ($1,06 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$ - $0,91 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$ - $1,09 \pm 0,44 \times 10^9/\text{л}$). Прирост антител был выраженным уже к 14 дню. Следовательно, для формирования специфического гуморального ответа на коревую вакцину детям с ВИЧ необходима повторная антигенная стимуляция.

Специфическое антителообразование при вакцинации против кори, эпидемического паротита, краснухи у детей с ВИЧ инфекцией.

При вакцинации против кори, эпидемического паротита, краснухи в группе ВИЧ среднегеометрическая величина коревых титров антител была достоверно ниже, чем в группе сравнения, на все сроки обследования (на 14

день – $0,98 \pm 0,16$ и $2,52 \pm 0,2$, на 45 день - $2,55 \pm 0,12$ и $5,71 \pm 0,17 \log_2$, соответственно, $p < 0,008$ и $p < 0,001$). На 14 день после вакцинации в группе ВИЧ не имели защитных титров антител 68,75% (11 детей из 16 обследованных), что в 2 раза выше, чем в группе сравнения - 34,3% (12 детей из 35 обследованных). К 45 дню в группе ВИЧ не выработали коревые антитела почти четверть привитых детей, что в десять раз больше, чем в группе сравнения (24% и 2,4%, $p\chi^2 < 0,05$) и более половины имели минимальные защитные титры (62% и 9,5%, $p\chi^2 < 0,01$) (рисунок 2).

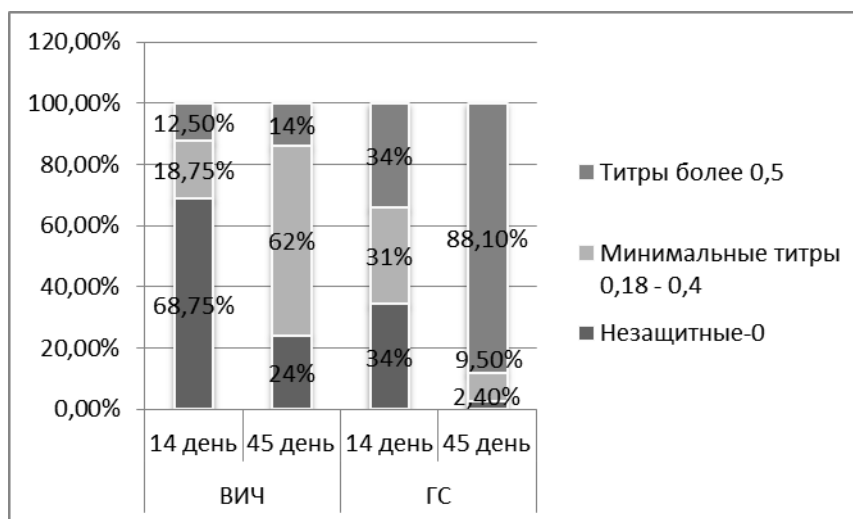


Рисунок 2. - Структура коревых титров антител на 14 и 45 день после вакцинации в группах сравнения (в %)

** – статистически достоверные различия между группами ($p\chi^2 < 0,01$);

* - статистически достоверные различия между группами ($p\chi^2 < 0,001$)

Дети (5 человек), оставшиеся серонегативными после вакцинации, через 6 месяцев после первой прививки получили повторное введение коревой вакцины в той же дозе, по тем же принципам, что и при первичной иммунизации. Все повторно привитые выработали коревые антитела. Среднегеометрическая величина титров антител на 14 и на 45 день у них была достоверно выше, чем у привитых однократно (14 день - $4,57 \pm 0,72$ и $1,0 \pm 0,16 \log_2$, на 45 день - $6,52 \pm 0,65 \log_2$ и $2,52 \pm 0,2 \log_2$, $p < 0,01$).

Паротитный и краснушный вакцинальные процессы при первичной вакцинации отдельно не оценивались, так как коревая вакцина может рассматриваться как модель вакцинации живыми вакцинами, тем более что в ряду живых вакцин только она обладает остаточным иммуносупрессивным эффектом [Зверев В.В., Юминова Н.М., 2002]. Для оценки сохранности антител после первичной иммунизации, через $4,3 \pm 0,3$ года проведено обследование на содержание специфических антител к вирусам кори, эпидемического паротита, краснухи. К вирусу кори были серонегативны

41,2% детей с ВИЧ инфекцией (ГС - 10,7%, $p=0,017$), к вирусу эпидемического паротита - 76,5% детей (ГС - 42,9%, $p=0,027$). К вирусу краснухи процент серонегативных детей с ВИЧ был выше в 2,4 раза (18,2% и 7,6%, $p>0,05$), (рисунок 3).

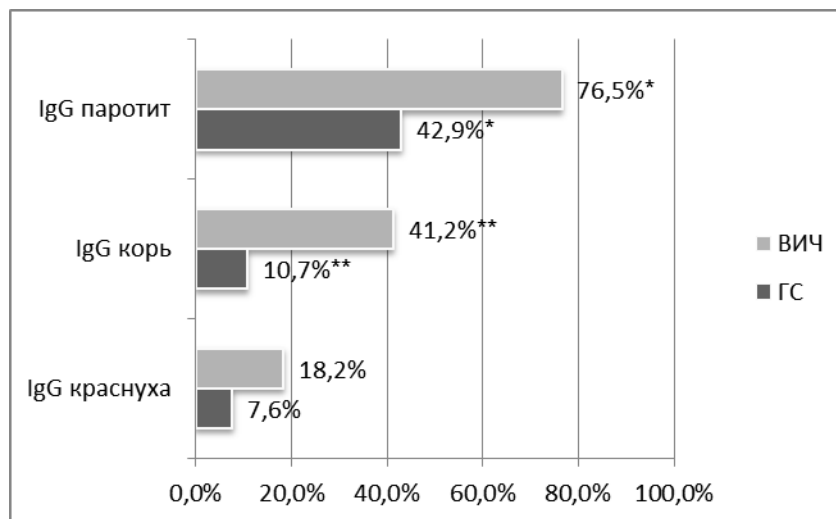


Рисунок 3. - Процент детей серонегативных к кори, эпидемическому паротиту и краснухе перед возрастной ревакцинацией (%)

* – статистически достоверные различия между группами ($p\chi^2=0,017$);

** – статистически достоверные различия между группами ($p\chi^2=0,027$).

Среднегеометрическая величина титров антител к кори и эпидемическому паротиту, за счет высокого процента серонегативных ВИЧ-инфицированных детей, в группе ВИЧ была значительно меньше, чем в группе сравнения, но без достоверных различий: коревые - $2,6\pm 0,28 \log_2$ (ГС - $3,32\pm 0,2 \log_2$); паротитные - $0,9\pm 0,18 \log_2$ (ГС - $2,08\pm 0,2 \log_2$, $p=0,06$). Титр краснушных антител не различался ($5,38\pm 0,3$ и $5,56\pm 0,3 \log_2$, соответственно).

Таким образом, уже через 4 года после первичной иммунизации в группе детей с ВИЧ инфекцией в 1,8-3,9 раз выше число незащищенных, что свидетельствуют о необходимости сокращения для них сроков между первичной вакцинацией и ревакцинацией живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита и краснухи.

Специфический иммунитет против кори, эпидемического паротита, краснухи у детей с ВИЧ инфекцией после ревакцинации.

После проведения ревакцинации наблюдался достоверный прирост среднегеометрических титров специфических антител к кори и эпидемическому паротиту на 45 день в обеих группах привитых: коревых в группе ВИЧ - с $2,55\pm 0,2 \log_2$ до $6,14\pm 0,21 \log_2$ ($p<0,001$) и ГС - с $3,32\pm 0,2 \log_2$

до $6,03 \pm 0,17 \log_2$ ($p < 0,001$), паротитных у детей ВИЧ - с $0,9 \pm 0,18 \log_2$ до $3,87 \pm 0,19 \log_2$ ($p < 0,001$) и в ГС - с $2,08 \pm 0,2 \log_2$ до $4,95 \pm 0,19 \log_2$ ($p < 0,001$). Уровень краснушных антител также возрастал, но не достоверно: с $5,56 \pm 0,3 \log_2$ до $7,82 \pm 0,12 \log_2$. Среднегеометрическая титров антител к кори, эпидемическому паротиту и краснухе в группе детей с ВИЧ и группе сравнения после ревакцинации достоверно не различалась. Все ревакцинированные дети получали ВААРТ: 12 детей имели законченный курс, 5 - продолжали получать комбинированную терапию в момент прививки. Это свидетельствует о положительном эффекте специфической терапии на антителообразование за счет подавления вирусной нагрузки и восстановления числа CD4+клеток. Таким образом, проведение ВААРТ не является противопоказанием к введению живых вакцин и, напротив, должно расцениваться как фактор, способствующий специфическому антителообразованию. Кроме того, быстрый прирост антител после ревакцинирующей дозы до высокого уровня свидетельствует о наличии у большинства привитых иммунной памяти (В-клеток памяти). Ревакцинация против кори была эффективна в 94,1% в группе ВИЧ и 96,4% в группе сравнения, против эпидемического паротита в 88,2% в группе ВИЧ и в 92,9% в ГС. К краснушному вирусу наблюдалась 100% серопротекция в обеих группах привитых. Однако остались серонегативными к кори по 1 ребенку в группе ВИЧ (5,9%) и ГС (3,6%), к эпидемическому паротиту среди ВИЧ-инфицированных - 11,8% (3 ребенка), в ГС - 3,6% (1 ребенок). Минимальный защитный титр коревых антител имели 12,5% детей с ВИЧ, паротитных - 25%, что в 3 и 3,4 раза больше, чем в ГС (3,7% и 7,1%, соответственно).

Для оценки длительности сохранения специфических антител после ревакцинации обследованы 9 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте $14,04 \pm 0,55$ лет и 20 из группы сравнения в возрасте $14,57 \pm 0,39$ лет, т.е. через $7,34 \pm 1,0$ лет после ревакцинации. Установлено, что в группе ВИЧ вновь утрачивают антитела к кори 33,4% детей, 77,8% к эпидемическому паротиту (в ГС - 25,0% и 45,0%, соответственно), не защищено от краснухи - 11,0% (ГС - 5%). Среднегеометрическая титров антител в группах достоверно не различалась (к вирусу кори - $3,54 \pm 0,91$ и $2,99 \pm 0,51 \log_2$, $p > 0,05$; к вирусу паротита - $0,74 \pm 0,48$ и $1,57 \pm 0,34 \log_2$, $p > 0,05$), но к вирусу паротита была ниже в 2 раза.

Результаты серологического исследования титров антител к кори, эпидемическому паротиту, краснухе через $7,34 \pm 1,0$ лет после ревакцинации в группах сравнения представлены на рисунке 4.

Выявленные закономерности антителообразования определяет необходимость пересмотра тактики иммунизации ВИЧ-инфицированных детей: двукратная первичная вакцинация, сокращение сроков между первичной вакцинацией и ревакцинацией до 4 лет, целесообразность введения контроля специфического антителообразования после ревакцинации каждые 4-5 лет и, при утрате антител, дополнительные ревакцинации.

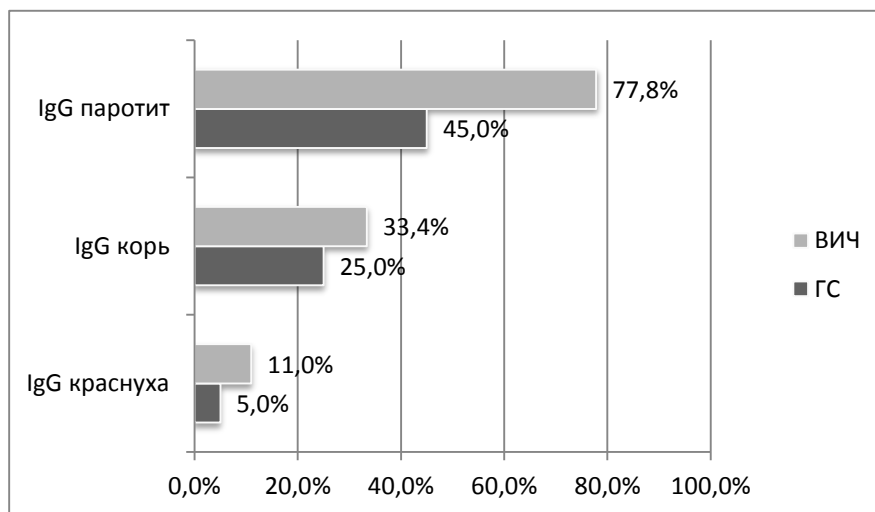


Рисунок 4. - Процент детей серонегативных к кори, эпидемическому паротиту и краснухе через $7,39 \pm 1,0$ лет после ревакцинации (%) (IgG паротит) $p=0,09$

Клинико-иммунологическая характеристика течения вакцинального периода при вакцинации против ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей.

Вакцинация против ветряной оспы проводилась по эпидемическим показаниям в условиях заноса инфекции в закрытый детский коллектив дома ребенка. Анализ клинического течения поствакцинального периода у 10 детей группы ВИЧ показал, что гладкое и бессимптомное течение регистрировали у 90% привитых. Местных реакций не наблюдалось. Частота общих реакций составила 10%. У одного привитого на 18-й день после прививки зарегистрировано наслоение интеркуррентного заболевания - ОРЗ. В группе сравнения вакцинальный процесс был гладким у 66,7% и бессимптомным у 91,7% привитых. Частота общих реакций составила 8,3%. В 25% случаев (3-е детей ГС) отмечалось ОРЗ на 5-й, 7-й и 23-й день после прививки. Серьезных нежелательных явлений, поствакцинальных осложнений не зарегистрировано.

Все дети были привиты в первые 72-96 часов от момента выявления первого заболевшего. На 35 день поствакцинального периода у двоих привитых группы ВИЧ появилась везикулярная сыпь, что расценено как заболевание ветряной оспой. Заболевание протекало легко, с небольшим количеством высыпных элементов, не сопровождалось повышением температуры тела и развитием осложнений. В контрольной группе ни один из привитых по контакту не заболел. Клиническая эффективность экстренной вакцинации против ветряной оспы составила 80% в группе ВИЧ, 91% в целом у привитых по контакту обеих групп и 100% в отношении среднетяжелой и тяжелой ветряной оспы.

С целью оценки иммунологической безопасности и влияния иммунизации живой ветряночной вакцины на исходный иммунологический статус у детей с ВИЧ инфекцией было проанализировано содержание CD3+ и CD4+ клеток, вирусной нагрузки до прививки и на 30-й день после нее. Результаты представлены в таблице 4. Установлено, что число CD3+ и абсолютное число CD4+ лимфоцитов несколько увеличились к 30 дню поствакцинального периода, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния вакцинного вируса на иммунный статус привитых ВИЧ-инфицированных. Отмечена тенденция к снижению числа копий вируса после проведенной вакцинации, что может быть результатом ВААРТ, которую получали привитые уже до вакцинации.

Таблица 4. - Динамика иммунологических показателей и вирусной нагрузки при вакцинации против ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей (n=10)

Показатели	Динамика иммунологических показателей	
	До прививки	30-й день
CD3+ %	67,6±2,12	68,6±1,57
CD3+ x10 ⁹ /л	33,56±3,08	38,97±4,66
CD4+ %	35,4±2,48	34,2±3,20
CD4+ x10 ⁹ /л	17,59±1,70	19,94±2,55
ВН число копий	64523,71±40419,81	41608,0±26,467

p>0,05 - между соответствующими показателями в динамике исследования

Специфическое антителообразование при вакцинации против ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей.

Изучение специфического антителообразования проводилось через 30 дней после вакцинации, среднеарифметическое значение титров антител к вирусу ветряной оспы в группе ВИЧ было в 4,7 раза ниже по сравнению с группой сравнения (70±30,0 мМЕ/мл и 333,4±192,9 мМЕ/мл, соответственно, p>0,05 Mann — Whitney U-test). При этом 6 из 10 (60,0%) привитых детей из группы ВИЧ не имели специфических антител к вирусу ветряной оспы, так же как 66,7% из группы сравнения. Клиническая эффективность не соответствовала иммунологической (имели защитные титры антител 40% и 33,3%, а не заболели 80% и 100% привитых). Это может быть обусловлено формированием специфических супрессорно-цитотоксических Т-клеток, что требует дальнейшего изучения. Для оценки способности у ВИЧ-инфицированных к гуморальному антительному ответу на вирус herpes zoster был проведен анализ сохранности специфических антител у 33 детей с ВИЧ инфекций, перенесших ветряную оспу в анамнезе. Средний возраст, в котором дети перенесли заболевание 13,2±0,86 месяцев. При обследовании через 5 - 6 лет (в 76,0±2,12 месяцев) не имели VZV-антител 9,1 % ВИЧ-инфицированных детей, и 57,6% имели низкие их значения (менее 80,0 мМЕ/мл), высоких титров не было выявлено (среднеарифметическое

значение титров специфических антител IgG-VZV $88,52 \pm 18,77$ мМЕ/мл). Таким образом, у ВИЧ-инфицированных детей снижен специфический гуморальный (антительный) ответ и сохранность антител не только на вакцинный, аттенуированный, но и на дикий вирус ветряной оспы. Этот факт требует дальнейшего изучения для решения вопроса о формировании специфического клеточного иммунного ответа и необходимости вакцинировать ранее переболевших ветряной оспой детей с ВИЧ.

Тактика иммунизации детей с ВИЧ инфекцией против кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы.

Проведенное исследование клинико-иммунологической безопасности, эффективности живых аттенуированных вакцин у детей с установленным диагнозом ВИЧ-инфицирование позволило сформировать тактику их плановой и экстренной иммунизации, включающую организационные клинические и лабораторные принципы.

Организационные принципы:

1. Вакцинацию ВИЧ-инфицированных детей осуществляют в медицинских учреждениях государственной и муниципальной систем здравоохранения или в детском учреждении, в том числе круглосуточного пребывания.
2. При проведении прививок необходимо соблюдение противоэпидемических мероприятий для предупреждения заражения ВИЧ-инфекцией лиц, проводящих иммунизацию.
3. Для иммунизации используют отечественные и зарубежные вакцины, разрешенные для применения в России.
4. Наблюдение в поствакцинальном периоде осуществляет медицинская сестра в установленном для всех вакцинированных порядке. В случае развития поствакцинальных реакций дети должны быть проконсультированы специалистом по вакцинопрофилактике.
5. Все члены семьи в окружении ВИЧ-инфицированных, дети в учреждении круглосуточного пребывания должны быть планово привиты (вакцинированы и своевременно ревакцинированы) против всех инфекций, включенных в календарь прививок.

Клинические принципы:

1. Введение живых вакцин против кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы ВИЧ-инфицированным детям проводят при отсутствии клинических признаков иммунодефицита (стадия N, A, B).
2. Схемы иммунизации требуют изменений по сравнению с рекомендуемыми сроками национального календаря прививок.
3. Через 6 месяцев после первой прививки необходимо контролировать уровень специфических антител и, при отсутствии серопротекции проводить повторное введение вакцин/вакцины.
4. Ревакцинация против кори, эпидемического паротита, краснухи должна проводиться через 4 года после первого введения.

Определяющим является не возраст, а срок, прошедший после первого введения вакцины.

5. ВИЧ-инфицированным детям, необходимо контролировать уровень специфических антител против кори, эпидемического паротита, краснухи каждые 4-5 лет после ревакцинации и при отсутствии защитного титра проводить дополнительное введение вакцины/вакцин.
6. В очаге ветряной оспы ВИЧ-инфицированным в течение 72-96 часов от момента выявления первого заболевшего проводится экстренная вакцинация.
7. При возникновении очага кори и эпидемического паротита вне зависимости от вакцинального анамнеза ВИЧ-инфицированных детей, при отсутствии возможности экстренного определения уровня антител, необходимо введение иммуноглобулина нормального человеческого.
8. Наличие ВААРТ является условием, улучшающим эффективность вакцинации.

Лабораторные принципы:

1. Плановое введение живых вакцин ВИЧ-инфицированным детям проводят при содержании CD4+ клеток >15% от возрастной нормы, (для детей старшего возраста >200 клеток в мкл).
2. Детям, имеющим иммунодефицит (число CD4+ клеток <15% от возрастной нормы, для детей старшего возраста число CD4+ клеток <200 в мкл) плановое введение живых вакцин противопоказано, в эпидемической ситуации проводится иммуноглобулинопрофилактика.

ВЫВОДЫ

1. Вакцинальный процесс при введении живых вакцин у ВИЧ-инфицированных имеет более выраженные клинические проявления: число средних и сильных реакций при коревой вакцинации достоверно выше, чем в группе сравнения (17,5 % и 2,4%, $p < 0,05$). При ревакцинации частота поствакцинальных реакций снижается в 1,3 раза (17,6% и 22,5%), интеркуррентных заболеваний - в 3,4 раза (20% и 5,9%), что определяет безопасность повторных введений живых вакцин.
2. При введении живой коревой вакцины в группе ВИЧ, в отличие от группы сравнения, и на 14 и на 45 дни отмечается снижение числа CD4+ и CD20+ клеток, достоверное для относительного числа CD4+ (30,79%±0,77 и 28,6%±0,86, $p = 0,03$). Однако число всех субпопуляций лимфоцитов остается в пределах нормальных значений, что свидетельствует об иммунологической безопасности вакцинации.
3. Эффективность вакцинации к кори и эпидемическому паротиту по числу защищенных детей достоверно ниже в группе ВИЧ, чем в группе сравнения. После первичной вакцинации не имеют антител против кори 24% ВИЧ-инфицированных (ГС - 2,4%, $p < 0,05$) и 62% вырабатывают коревые антитела в низких титрах (ГС - 9,5%, $p < 0,01$). Через 4,3±0,3 года после вакцинации серонегативны к кори 41,2% (ГС - 10,7%, $p < 0,05$); через 7,34±1,0

лет после ревакцинации - 33,4% (ГС - 25%). К эпидемическому паротиту не защищено в эти сроки соответственно 76,2% (ГС - 42,9, $p < 0,05$), и 77,8% детей (ГС - 45%). Антитела к краснухе сохраняются без существенных различий с группой сравнения.

4. Вакцинальный процесс при иммунизации против ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей протекает гладко и бессимптомно в 90% случаев. Оценка уровня антител не может служить показателем защищенности ВИЧ-инфицированных детей, несмотря на формирование защитного уровня антител лишь у 40% привитых, клиническая эффективность экстренной вакцинации составила 80% в отношении всех случаев ветряной оспы и 100% в отношении среднетяжелой и тяжелой ветряной оспы.

5. Тактика первичной вакцинации против кори, эпидемического паротита, краснухи должна включать двукратное введение вакцины/вакцин с интервалом 6 месяцев, ревакцинация через 4 года и дополнительная ревакцинация под контролем титров антител через 4-5 лет. В очаге эпидемического паротита и коревой инфекции, при невозможности контроля титров антител, показано введение иммуноглобулина. В очаге ветряной оспы эффективна экстренная вакцинация в течение 72-96 часов от момента контакта.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Вакцинация ВИЧ-инфицированных детей должна осуществляться с учетом организационных, клинических и лабораторных критериев.
2. Введение живых вакцин ВИЧ-инфицированным детям проводят при отсутствии клинических признаков иммунодефицита (стадия N, A, B) и при числе CD4+ клеток $>15\%$ от возрастной нормы, для детей старшего возраста CD4+ клеток >200 в мкл.
3. Через 6 месяцев после первой прививки против кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы проводится контроль уровня специфических антител, и при отсутствии сероконверсии, повторное введение вакцин/вакцины.
4. Ревакцинация против кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы должна проводиться через 4 года после первого введения.
5. Каждые 4-5 лет после ревакцинации против кори, эпидемического паротита, осуществляется контроль уровня специфических антител и при отсутствии защитного титра показано дополнительное введение вакцины/вакцин.
6. ВИЧ-инфицированным детям, не привитым и не болевшим при экстренной профилактике в очаге ветряной оспы, проводится вакцинация в первые 72-96 часов.
7. При возникновении очага кори и эпидемического паротита вне зависимости от вакцинального анамнеза ВИЧ-инфицированных детей, при

отсутствии контроля титров антител, необходимо введение иммуноглобулина нормального человеческого.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

1. Изучение роли специфического клеточного иммунитета (Т-супрессорно-цитотоксических, В-клеток памяти) к вирусам кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы при вакцинации ВИЧ-инфицированных детей для решения вопроса о количестве ревакцинаций в течение жизни.
2. Изучение влияния высокоактивной антиретровирусной терапии на уровень и динамику протективного иммунитета у ВИЧ-инфицированных детей при вакцинации живыми вакцинами.
3. Изучение эффективности и безопасности других живых вакцин, БЦЖ и ротавирусной у ВИЧ-инфицированных детей.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Рулева, А.А. Вакцинопрофилактика. Лекции для практических врачей / А.А.Рулева // Под редакцией Ю.В. Лобзина. - СПб.: ООО «Литография», 2012. - 285 с.
2. Рулева, А.А.. Вакцинация против ветряной оспы детей с ВИЧ инфекцией (обзор литературы) / А.А. Рулева, С.М. Харит, Н.Ф. Снегова // **Эпидемиология и вакцинопрофилактика**. - 2014. –Т.76., №3. - 50-56 с.
3. Харит, С.М. Эффективность и безопасность сочетанного применения вакцины против гриппа с вакцинами национального календаря прививок у детей / С. М. Харит, А. А. Рулева, О. В. Голева, О. С. Калиногорская, В. А. Апрятина // **Вопросы современной педиатрии**. – 2014. – Т.13, №1. - 76-82 с.
4. Харит, С.М. Результаты исследования уровней специфических антител на сочетанное введение вакцин против гриппа, кори, краснухи и паротита и АДС-М у детей с хроническими соматическими заболеваниями / С. М. Харит, А. А. Рулева, О. В. Голева, О. С. Калиногорская, В. А. Апрятина // **Детские инфекции**. – 2014. – Т.13, №3. - 29-35 с.
5. Рулева, А.А. Организация вакцинопрофилактики в амбулаторно-поликлинических условиях: **учебное пособие** / Л.В. Яковлева, Т.Д. Просвиркина, Л.Д. Изотова, С.А. Ларшутин. – Уфа: ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава РФ, 2015. - 86 с.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

В	Вакцинация
В-23	Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека
ВААРТ	Высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВО	Ветряная оспа
ГС	Группа сравнения
ДЦП	Детский церебральный паралич
ИФА	Иммуноферментный анализ
ОРЗ	Острое респираторное заболевание
ОРВИ	Острая респираторно вирусная инфекция
РВ	Ревакцинация
РНК	Рибонуклеиновая кислота
ЦНС	Центральная нервная система
CD 3+,4+,8+ ,20+	Субпопуляции лимфоцитов
Th	Т- лимфоцит-хелпер
Ig A,M,G,E	Иммуноглобулин А, М, G, E
VZV	Вирус ветряной оспы
χ^2	Пирсона – хи-квадрат