

УДК 616.915+616.988.51+616-097-053.2

А.П. Волоха¹, Л.І. Чернишова¹, І.В. Раус², І.В. Демчишина³

Поствакцинальний імунітет проти кору та епідемічного паротиту у ВІЛ-інфікованих дітей

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

²Київський міський центр ВІЛ/СНІД

³ДЗ Центральна СЕС МОЗ України, лабораторія вірусології та СНІД

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2014.8(64):126–131; doi 10.15574/SP.2014.64.126

ВІЛ-інфіковані діти залишаються вразливою групою щодо розвитку керованих інфекцій, їх частоти і важкості. Дослідження показало низький рівень охоплення щепленнями ВІЛ-інфікованих дітей проти кору та епідемічного паротиту. Серед щеплених дітей з ВІЛ-інфекцією виявлена велика частка дітей, не захищених проти кору (42,4%) та епідемічного паротиту (60,6%). Встановлені предиктори наявності імунного захисту проти кору та епідемічного паротиту: ранній початок антиретровірусної терапії (АРТ), початок і проведення імунізації у дітей на тлі лікування ВІЛ-інфекції, вищий рівень CD4+ Т-лімфоцитів на час проведення дослідження.

Ключові слова: ВІЛ-інфіковані діти, поствакцинальний імунітет, кір, епідемічний паротит.

Вступ

Кір, краснуха та епідемічний паротит залишаються досить поширеними інфекціями в Україні. Захворюваність на кір в країні утримується на високому рівні та на сьогодні становить 4,74 на 100 тис. населення. У 2012–2013 роках в Україні зареєстровано понад 18 000 випадків кору. Надзвичайно важливим питанням є захист вразливих груп населення від важких форм кору. Діти з ВІЛ-інфекцією також належать до групи ризику щодо розвитку важких і ускладнених форм кору, кір може бути потенційно небезпечним для їхнього життя [5,6,12]. Кір у дітей з ВІЛ-інфекцією інколи має атипичний перебіг без висипки та ускладнюється розвитком пневмонії або енцефаліту навіть через кілька місяців після перенесеного захворювання. У ВІЛ-інфікованих осіб можливий розвиток важких бактеріальних ускладнень після захворювання на кір [14]. Дані за тяжчий перебіг краснухи та епідемічного паротиту у ВІЛ-інфікованих дітей відсутні.

Вакцина проти кору, краснухи та епідемічного паротиту містить живі атенуйовані віруси й індукуює гуморальну імунну відповідь з продукцією специфічних антитіл та імунну відповідь клітинного імунітету з формуванням популяції специфічних до вірусів кору, краснухи та епідемічного паротиту CD4+ та CD8+ Т-лімфоцитів. У дітей з ВІЛ-інфекцією при прогресуванні захворювання спостерігається ураження гуморальної та клітинної ланок імунної системи [7].

Клінічна ефективність імунізації проти кору у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією вивчена на сьогодні недостатньо. Дослідження вказують на високий рівень сероконверсії після вакцинації проти кору у дітей з ВІЛ-інфекцією на тлі проведення високоактивної антиретровірусної терапії (ВААРТ), однак у них відмічено швидше зниження захисного рівня антитіл порівняно зі здоровими дітьми [8]. ВІЛ-інфіковані діти, які отримали щеплення проти кору до призначення ВААРТ, можуть повністю втрачати імунний захист після попередньої імунізації [6,12]. Проводиться пошук нових стратегій вакцинації проти кору для підвищення ефективності імунізації осіб з ВІЛ-інфекцією.

Дані про стан охоплення щепленнями та формування поствакцинального імунітету проти кору та інших вірусних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дітей в Україні на сьогодні відсутні.

Матеріал і методи дослідження

З метою дослідження поствакцинального імунітету проти керованих вірусних інфекцій у ВІЛ-інфікованих дітей проведено комплексне клініко-імунологічне обсте-

ження дітей з ВІЛ-інфекцією, які знаходяться під спостереженням у Київському міському центрі ВІЛ/СНІД, що є клінічною базою кафедри дитячих інфекційних хвороб та дитячої імунології НМАПО імені П.Л. Шупика.

У 142 дітей з ВІЛ-інфекцією віком від 1,5 до 15 років, які отримали щеплення згідно з Національним календарем профілактичних щеплень (накази МОЗ України №48 від 03.02.2006 р. та №595 від 16.09.2011 р.), здійснено оцінку вакцинального статусу. Була проаналізована медична документація для визначення дати вакцинації дітей проти кору та епідемічного паротиту, кількості отриманих доз вакцини.

На підставі даних ретроспективної оцінки клінічних проявів ВІЛ-інфекції у дітей встановлювалася клінічна стадія захворювання. У спостережуваних дітей з ВІЛ-інфекцією проводилось визначення субпопуляцій Т-лімфоцитів у периферичній крові – відносних і кількісних показників CD4+ та CD8+ Т-лімфоцитів. Кількісний вміст субпопуляцій лімфоцитів визначали за допомогою методу проточної цитометрії з використанням моноклональних антитіл.

Імунологічна стадія ВІЛ-інфекції у дітей встановлювалася з урахуванням відсоткових показників CD4+ Т-лімфоцитів у дітей молодше 5 років та кількості CD4+ Т-лімфоцитів у дітей старше 5 років відповідно до класифікації імуносупресії у ВІЛ-інфікованих дітей (ВООЗ, 2006). Проводилася оцінка показників найнижчого рівня CD4+ Т-лімфоцитів у ВІЛ-інфікованих дітей перед початком антиретровірусної терапії, а також показників рівня CD4+ Т-лімфоцитів на момент проведення дослідження поствакцинального імунітету

Молекулярна діагностика ВІЛ-інфекції застосовувалась для оцінки вірусологічної ефективності антиретровірусної терапії (кількісна полімеразна ланцюгова реакція для визначення вірусної РНК).

Дослідження поствакцинального імунітету проти кору та епідемічного паротиту проведено у 66 ВІЛ-інфікованих дітей (основна група дослідження), які отримали щеплення проти кору, краснухи та епідемічного паротиту. Показники поствакцинального імунітету порівнювали з аналогічними показниками здорових імунокомпетентних дітей групи контролю (n=24), вакцинованих проти кору, краснухи та епідемічного паротиту. У дітей обох груп визначалися специфічні антитіла класу IgG до вірусу кору за допомогою імуноферментних тест-систем «Стандарт АТ-G(+/-) Корь-МБА» виробництва ООО «МедБиоАльянс», захисний титр антитіл >0,3 МО/мл. Специфічні антитіла класу IgG до вірусу

Таблиця 1

Поствакцинальний імунітет проти кору та епідемічного паротиту

Показник	Група ВІЛ-інфікованих дітей (n=66)	Група дітей, не інфікованих ВІЛ (група контролю), (n=24)
Наявність захисного рівня антитіл		
Проти кору	41 (57,4%)	24 (100,0%)
Проти епідемічного паротиту	26 (39,4%)	20 (83,3%)
Середній рівень антитіл		
Проти кору (МО/мл)	1,14 ± 0,13*	2,22 ± 0,12
Проти епідемічного паротиту (МО/мл)	0,48 ± 0,04*	0,82 ± 0,08

Примітка: *p<0,001.

Таблиця 2

Вакцинальний анамнез обстежених дітей (щеплення проти кору та епідемічного паротиту)

Характеристика	Група ВІЛ-інфікованих дітей (n=66)	Група контролю (n=24)	p
Вік дітей на момент обстеження (роки)	8,5±0,3	12,1±0,6	< 0,001
Середній вік I щеплення (місяців)	23,5±1,9	17,7±2,0	0,011
Середній вік II щеплення (місяців)	80,0±1,7	75,1±1,4	0,036
Вік на час вакцинації: середній (місяці) 12-24 місяців >24 місяці	40 (60,6%) 26 (39,4%)	19 (79,2%) 5 (20,8%)	
Середній термін після останнього щеплення	5,1 ± 0,38	6,8 ± 0,52	0,02
Час після вакцинації/ревакцинації: <5 років >5 років	33 (50,0%) 33 (50,0%)	7 (29,2%) 17 (70,8%)	
Кількість отриманих доз вакцини: 1 2	46 (69,6%) 20 (30,4%)	7 (29,2%) 17 (70,8%)	
Щеплені згідно з календарем	32 (48,5%)	20 (83,3%)	0,003

епідемічного паротиту визначали методом твердофазного імуоферментного аналізу з використанням реагентів «ВектоПаротит-IgG» (ЗАО «Вектор-Бест»), захисний титр антитіл >0,32 МО/мл.

У дітей обох груп проведена ретроспективна оцінка перебігу поствакцинального періоду після щеплення проти кору, краснухи та епідемічного паротиту.

Математична обробка даних дослідження виконувалась з використанням стандартних статистичних пакетів Statistica 6.0.

Результати дослідження та їх обговорення

I. Клініко-імунологічна характеристика дітей з ВІЛ-інфекцією. У 66 дітей з ВІЛ-інфекцією, щеплених проти кору, краснухи та епідемічного паротиту, проведено ретроспективне дослідження клініко-імунологічних показників ВІЛ-інфекції та вакцинального статусу проти кору та епідемічного паротиту. Серед них було 32 дівчинки та 34 хлопчики. Середній вік пацієнтів становив 8,5 року (від 1,6 року до 15,5 року). Усі діти були інфіковані ВІЛ перинатально. Клінічна стадія ВІЛ-інфекції у дітей оцінена за класифікацією ВООЗ 2006 року: I стадія ВІЛ-інфекції встановлена у 2 (3,0%) дітей, II стадія – у 40 (60,6%), III стадія – у 19 (28,7%) і IV стадія – у 5 (7,5%). Таким чином, більшість дітей (63,6%) мали легкі клінічні прояви ВІЛ-інфекції (I і II клінічні стадії захворювання). Імунологічні категорії ВІЛ-інфікованих дітей також визначені за класифікацією ВООЗ на час початку антиретровірусної терапії та на час проведення дослідження.

Антиретровірусну терапію отримували більшість дітей досліджуваної групи – 53 (80,3%) із 66. У 47 (88,6%) з 53 дітей, що знаходились на лікуванні, спостерігалась гарна вірусологічна ефективність ВААРТ (вірусне навантаження ВІЛ в сироватці крові не визначалося і становило <40 копій/мл). На момент проведення дослідження 13 (19,7%) дітей не отримували лікування ВІЛ-інфекції.

На початок антиретровірусної терапії важка імуносупресія (CD4+ Т-лімфоцити <15%) спостерігалась

у 11 (20,7%) дітей, середньоважка імуносупресія (CD4+ Т-лімфоцити 15–25%) – у 20 (37,7%) дітей, імуносупресії не виявлено у 32 (41,5%) дітей. На час проведення дослідження поствакцинального імунітету проти кору та епідемічного паротиту 16 (24,2%) з 66 дітей знаходились у стані імуносупресії, з них у 2 (3,0%) дітей, які почали ВААРТ на тлі важкої імуносупресії, утримувались показники важкого імунодефіциту.

Таким чином, більшість дітей з ВІЛ-інфекцією (50/66, 75,8%) не мали імуносупресії на момент проведення дослідження.

II. Дослідження поствакцинального імунітету проти кору, епідемічного паротиту у ВІЛ-інфікованих дітей. Ретроспективне дослідження вакцинального статусу 142 дітей з ВІЛ-інфекцією показало недостатній рівень охоплення щепленнями проти кору та епідемічного паротиту. Отримали щеплення проти цих вірусних інфекцій лише 46,5% (66/142) ВІЛ-інфікованих дітей. Серед 66 вакцинованих дітей повністю щеплені 32 (48,4%) дітей, отримали 1 дозу вакцини 34 (51,6%) дитини.

Показники серопротекції проти кору та епідемічного паротиту досліджено у 66 ВІЛ-інфікованих та 24 здорових дітей, які отримали одне або два щеплення проти кору та епідемічного паротиту. Як свідчать дані таблиці 1, серед ВІЛ-інфікованих дітей захисний рівень антитіл проти кору визначений у 57,4% дітей, частина з них – 51,5% (34/66) – була щеплена не повністю. Слід зазначити, що велика частка щеплених дітей з ВІЛ-інфекцією не мали імунного захисту проти кору. При обстеженні 24 дітей з групи контролю антитіла до кору були визначені у всіх дітей, щеплені не повністю з них були лише 4 (16,7%). Привертає увагу значно більша кількість не повністю щеплених дітей з ВІЛ-інфекцією порівняно з контрольною групою. Переважна більшість ВІЛ-інфікованих дітей, що отримали щеплення проти епідемічного паротиту, не мали імунного захисту проти цієї інфекції. Середній рівень антитіл до кору та епідемічного паротиту в сироватці крові був достовірно ниж-

Таблиця 3

Вакцинальний анамнез ВІЛ-інфікованих дітей залежно від наявності захисного імунітету проти кору та епідемічного паротиту

Характеристика	Антитіла до кору (+) (n=41) I група	Антитіла до кору (-) (n=25) II група	p	Антитіла до паротиту (+) (n=26) III група	Антитіла до паротиту (-) (n=40) IV група	p
Вік дітей на момент обстеження (роки)	8,3 ± 0,4	8,8 ± 0,5	0,71	8,0 ± 0,6	8,9 ± 0,4	0,14
Середній вік 1-го щеплення (місяців)	25,2±2,7	21,4±2,5	0,11	23,6±3,0	23,8±2,5	0,84
Середній вік 2-го щеплення (місяців)	80,6±1,8	82,4±4,0	0,33	80,8±3,0	82,1±2,5	0,88
Вік на час I вакцинації: 12-24 місяці >24 місяці	23 (56,1%) 18 (43,9%)	17 (68,0%) 8 (32,0%)		16 (61,5%) 10 (38,4%)	24 (60,0%) 16 (40,0%)	
Середній термін після останнього щеплення	4,7±0,4	5,9±0,6	0,12	4,4±0,6	5,6±0,4	0,14
Час після вакцинації/ ревакцинації: <5 років >5 років	24 (58,5%) 17 (41,4%)	9 (36,0%) 16 (64,0%)	0,12 0,07	14 (56,0%) 11 (44,0%)	18 (45,0%) 22 (55,0%)	
Кількість отриманих доз вакцини: 1 2	26 (63,4%) 15 (36,5%)	20 (80,0%) 5 (20,0%)	0,37	19 (73,0%) 7 (27,0%)	28 (70,0%) 12 (30%)	0,8
Вакцинація за календарем	23 (56,1%)	10 (40,0%)	0,2	14 (53,8%)	18 (45,0%)	0,48

чим у ВІЛ-інфікованих дітей порівняно з не інфікованими.

Аналіз даних вакцинального анамнезу дітей досліджуваної і контрольної груп показав, що середній вік початку вакцинації проти кору та епідемічного паротиту у ВІЛ-інфікованих дітей був дещо більшим, ніж у неінфікованих дітей, однак достовірної різниці між ними не виявлено. Другу дозу вакцини проти кору, краснухи та епідемічного паротиту діти обох груп отримали приблизно в одному віці.

У переважної більшості дітей з групи контролю та половини ВІЛ-інфікованих дітей інтервал після останнього щеплення проти кору та епідемічного паротиту був довшим і становив >5 років. Незважаючи на більшу величину середнього інтервалу після останнього щеплення проти кору у дітей групи контролю, ніж у ВІЛ-інфікованих дітей, усі діти контрольної групи мали імунний захист проти кору порівняно з 57,4% захищених дітей досліджуваної групи. Попри менший проміжок часу після останнього щеплення у ВІЛ-інфікованих дітей тривалість імунної відповіді до атенуйованих вірусів кору та епідемічного паротиту була нижчою порівняно з дітьми контрольної групи.

Для визначення чинників, що впливають на формування та тривалість поствакцинального імунітету проти кору та епідемічного паротиту у ВІЛ-інфікованих дітей,

усі діти з ВІЛ-інфекцією були розподілені на чотири групи: I група — діти, що мали захисний рівень антитіл проти кору, II група — діти, у яких не були визначені антитіла проти кору, III група — діти, що мали протективний імунітет до епідемічного паротиту, IV група — діти, не захищені проти епідемічного паротиту.

При порівнянні показників вакцинального анамнезу групи ВІЛ-інфікованих дітей, що мали імунний захист проти кору (I група), з ВІЛ-інфікованими дітьми, які не мали антитіл проти кору (II група), не було виявлено суттєвих відмінностей у дітей обох груп (табл. 3). Середній вік першого і другого щеплення проти кору не відрізнявся у дітей обох груп. Аналогічні дані отримані при вивченні показників вакцинального анамнезу III групи дітей з ВІЛ-інфекцією, захищених проти епідемічного паротиту, з показниками дітей IV групи, які не мали протективного імунітету проти епідемічного паротиту.

Середній термін після останнього щеплення вакциною проти кору, краснухи та епідемічного паротиту був дещо більшим у дітей, які не мали захисного імунітету проти цих збудників, однак достовірної різниці показників не визначено (табл. 3). Водночас слід зазначити, що у більшості дітей I і III груп термін після останнього щеплення

Таблиця 4

Предиктори імунного захисту ВІЛ-інфікованих дітей проти кору та епідемічного паротиту

Характеристика	Антитіла проти кору (+) (n=41) I група	Антитіла проти кору (-) (n=25) II група	p	Антитіла проти паротиту (+) (n=26) III група	Антитіла проти паротиту (-) (n=40) IV група	p
Частка дітей, що отримують антиретровірусну терапію	34 (82,9%)	22 (88,0%)		21 (84,0%)	35 (87,5%)	
Початок вакцинації на АРТ	15 (36,5%)	2 (8,0%)	0,006	13 (61,9%)	4 (11,4%)	<0,001
Вік початку АРТ (місяці)	40,2±1,8	61,8±6,7	0,027	34,0±7,7	57,4±5,6	0,018
Ранній початок АРТ (<24 місяців)	17 (41,4%)	3 (12,0%)	0,016	10 (47,6%)	6 (17,1%)	0,045
Тривалість АРТ (роки)	5,2±0,4	4,4±0,5	0,15	6,0±0,7	4,2±0,3	0,018
Клінічні стадії за ВООЗ I-II III-IV	24 (58,5%) 17 (41,4%)	18 (72,0%) 7 (28,0%)	0,08	17 (65,3%) 9 (34,7%)	23 (57,5%) 17 (42,5%)	0,37
CD4 ⁺ , відсоток на час обстеження	36,3±1,4	30,3±3,1	0,002	35,9±3,2	30,9±1,3	<0,001
CD4 ⁺ , кількість на час обстеження/мм ³	1020,5±87	858,5±93	0,22	1059,2±186	628,6±91	0,02
CD4 ⁺ , відсоток на початок АРТ	18,5±1,4	17,1±1,4	0,16	20,5±1,8	16,6±1,3	0,08
CD4 ⁺ , кількість на початок АРТ/мм ³	861,1±128	658,4±141	0,31	1075,7±101	901,4±85	0,2
Невизначальне вірусне навантаження ВІЛ на час обстеження	30 (73,2%)	18 (72%)	0,91	19 (73,0%)	29 (74,3%)	0,9

проти кору та епідемічного паротиту був <5 років порівняно з дітьми II і IV груп, які частіше отримали останню вакцинацію понад 5 років назад.

Отримання більшої кількості доз вакцини не впливало на рівень серопротекції проти кору та епідемічного паротиту у дітей з ВІЛ-інфекцією. Переважна більшість дітей з ВІЛ-інфекцією отримала одну дозу вакцини, як серед дітей, що мали захисний імунітет проти кору та епідемічного паротиту, так і серед дітей, не захищених проти кору та епідемічного паротиту. Однак вчасно отримали щеплення більше половини дітей, захищених проти кору та епідемічного паротиту, в той час як діти II та IV груп частіше вакцинувались з порушенням Календаря профілактичних щеплень.

Проведене дослідження клініко-імунологічних показників ВІЛ-інфекції показало, що наявність антитіл до кору у ВІЛ-інфікованих дітей частіше асоціювалась з *раннім початком лікування ВІЛ-інфекції* (табл. 4). Середній вік призначення ВААРТ в групі дітей, що мали антитіла проти кору, був меншим порівняно з дітьми, що не мали антитіл проти кору. Ранній початок ВААРТ (у віці <24 місяців) відзначався у 41,4% ВІЛ-інфікованих дітей, захищених проти кору, і лише у невеликої частини не захищених ВІЛ-інфікованих дітей. Подібна різниця виявлена також при аналізі вікових показників початку ВААРТ у ВІЛ-інфікованих дітей, захищених проти епідемічного паротиту (III група) і дітей, що не мали антитіл до цього вірусу (IV група). Діти III групи розпочинали ВААРТ раніше, ніж діти IV групи.

При дослідженні серопротекції проти кору було виявлено, що імунну відповідь на щеплення достовірно частіше мали діти, вакциновані на ВААРТ. У групі ВІЛ-інфікованих дітей, що мали антитіла проти кору, 36,5% розпочали вакцинацію на ВААРТ, і лише 8,0% дітей розпочали вакцинацію на тлі лікування ВІЛ-інфекції в групі, що не мала імунного захисту проти кору. Ще більша різниця виявлена при порівнянні III і IV групи дітей щодо початку вакцинації на тлі лікування ВІЛ-інфекції. Більшість дітей III групи отримали імунізацію проти епідемічного паротиту на ВААРТ, в той час як незначна частина дітей IV групи розпочали щеплення на тлі лікування ВІЛ-інфекції.

Аналіз показників клінічного статусу ВІЛ-інфікованих дітей, які мали протективний імунітет проти кору та епідемічного паротиту, не виявив відмінностей порівняно з дітьми, що не мали антитіл проти цих збудників. Переважна більшість ВІЛ-інфікованих дітей, незалежно від наявності захисного рівня антитіл проти кору та епідемічного паротиту, мали легкі клінічні прояви (I–II клінічні стадії) ВІЛ-інфекції.

При вивченні показників імунного статусу дітей з ВІЛ-інфекцією встановлено, що наявність імунного захисту проти кору та епідемічного паротиту у ВІЛ-інфікованих дітей асоціювалась з достовірно *вищим відсотком CD4+ Т-лімфоцитів* на момент проведення дослідження порівняно з показником групи дітей, що не мали імунного захисту проти цих збудників. Не виявлено відмінностей кількісних та відносних показників CD4+ Т-лімфоцитів на початок ВААРТ у дітей, захищених проти кору та епідемічного паротиту, та дітей, що не мали протективного імунітету проти цих збудників. Кількість ВІЛ-інфікованих дітей, у яких не визначалось вірусне навантаження ВІЛ, була майже однаковою в групах дітей, що мали захисний рівень антитіл проти кору та епідемічного паротиту (I і III група), і дітей, не захищених проти цих збудників (II і IV група).

При ретроспективному дослідженні перебігу поствакцинального періоду після імунізації проти кору та епідемічного паротиту у дітей з ВІЛ-інфекцією та здорових

дітей не виявлено важких побічних реакцій та ускладнень. У 7% ВІЛ-інфікованих реципієнтів вакцини проти кору, краснухи та епідемічного паротиту та 5% дітей контрольної групи спостерігалась лихоманка та висип на 7–12 добу після щеплення.

Охоплення вакцинацією проти кору та епідемічного паротиту ВІЛ-інфікованих дітей було суттєво нижчим, ніж загалом у популяції. Низький рівень охоплення щепленнями може бути зумовлений швидким прогресуванням ВІЛ-інфекції у дітей, складнощами з проведенням вакцинації та ревакцинації проти кору та епідемічного паротиту у дітей з клінічними проявами ВІЛ-інфекції та імуносупресією, недостатньою обізнаністю педіатрів первинної ланки щодо особливостей імунізації ВІЛ-інфікованих дітей.

Отримані дані свідчать про нижчий рівень серопротекції ВІЛ-інфікованих дітей проти кору та епідемічного паротиту, а також напруженість імунної відповіді проти цих вірусів порівняно з не інфікованими ВІЛ дітьми. Середній термін після останнього щеплення проти кору та епідемічного паротиту у спостережуваних дітей з ВІЛ-інфекцією становив 5,1 року, більшість дітей розпочали щеплення до призначення ВААРТ. Дані багатьох досліджень імуногенності вакцин у ВІЛ-інфікованих дітей демонструють низький рівень серопротекції проти кору та епідемічного паротиту, що відображає недостатню первинну імунну відповідь на щеплення, швидке зниження захисного рівня антитіл та порушення формування імунологічної пам'яті [4].

Вивчення чинників, що впливають на імунну відповідь на щеплення у ВІЛ-інфікованих дітей показало, що предикторами наявності імунної відповіді проти кору та епідемічного паротиту у ВІЛ-інфікованих дітей були ранній початок ВААРТ (у віці до 24 місяців) та проведення вакцинації у дітей після призначення ВААРТ. Важливою передумовою довготривалого імунітету проти кору є збереження достатньої кількості функціонально активних В-лімфоцитів пам'яті у ВІЛ-інфікованих дітей при ранньому початку ВААРТ [8]. Термін початку ВААРТ відіграє ключову роль у створенні довгострокової імунної відповіді на щеплення проти кору, краснухи та епідемічного паротиту, оскільки імунологічна пам'ять суттєво порушена у разі пізнього початку лікування. Діти, що починають ВААРТ на першому році життя, мають вищий рівень сероконверсії і вищу концентрацію специфічних антитіл порівняно з дітьми, що розпочинають лікування ВІЛ-інфекції пізніше [7,11]. Це пояснюють дослідження імунного статусу у ВІЛ-інфікованих дітей, що розпочинали ВААРТ у перші 12 місяців життя, які вказують на незначні відмінності з імунологічними показниками їхніх здорових ровесників [3,13]. Відомо, що раннє призначення лікування ВІЛ-інфекції дозволяє швидко припинити реплікацію ВІЛ і запобігти прогресуванню імуносупресії з ураженням як клітинної, так і гуморальної ланок імунної відповіді. Значущим чинником у формуванні адекватної імунної відповіді на вакцинальні антигени є збереження функції В-лімфоцитів при ранньому початку АРТ у дітей, яка суттєво порушується і недостатньо відновлюється у випадку пізнього початку лікування ВІЛ-інфекції.

Початок імунізації на АРТ був важливим предиктором наявності імунного захисту проти кору та епідемічного паротиту. Недостатня імунна відповідь на щеплення у дітей, що не отримують АРТ, відображає порушення формування імунної відповіді на вакцинацію та швидше її зниження на тлі прогресування імуносупресії, викликаной ВІЛ. Водночас початок вакцинації на АРТ на тлі відновлення функцій клітинної та гуморальної ланок імунної

системи у ВІЛ-інфікованих дітей дозволяє сформувати первинну імунну відповідь на щеплення та імунологічну пам'ять до антигенів атенуйованого вірусу кору [3]. Дані багатьох досліджень імуногенності вакцин у дітей з ВІЛ-інфекцією вказують на кращий імунний захист дітей на АРТ порівняно з дітьми, що не отримують АРТ [8].

Одним з чинників, що визначав кращі показники імунного захисту проти кору та епідемічного паротиту у дітей з ВІЛ-інфекцією, був вищий рівень CD4+ Т-лімфоцитів на момент проведення дослідження. Це свідчить про вплив показників імунного статусу на формування та/або тривалість імунної відповіді на вакцинацію у дітей з ВІЛ-інфекцією. Вищий рівень CD4+ Т-лімфоцитів вказує на відновлення імунної системи на ВААРТ або збереження функцій імунної системи при повільному прогресуванні імунодефіциту, зумовленого ВІЛ, у дітей, що не отримують лікування.

Важливим питанням щодо імунізації дітей з ВІЛ-інфекцією є безпека їх щеплення живою атенуйованою вакциною проти кору та епідемічного паротиту. Отримані нами дані щодо безпеки вакцинації проти кору та епідемічного паротиту у спостережуваних пацієнтів з ВІЛ-інфекцією підтверджують результати інших досліджень, які вказують на можливість виникнення у невеликої кількості реципієнтів вакцини лихоманки та висипу, зазвичай на 7–12 добу після щеплення. Серед дітей з ВІЛ-інфекцією після щеплення проти кору та епідемічного паротиту не виявлено жодного випадку важких

побічних реакцій. У літературі описані поодинокі випадки розвитку важких ускладнень після вакцинації проти кору у ВІЛ-інфікованих осіб з важкою імуносупресією [1,8]. Дані досліджень вказують на безпеку вакцини проти кору, краснухи та епідемічного паротиту для ВІЛ-інфікованих осіб за відсутності у них важкої імуносупресії (CD4+ Т-лімфоцити > 15% або >200 клітин/мм³ у дітей старше 5 років) [4,5].

Висновки

1. У ВІЛ-інфікованих дітей виявлено суттєво нижчий рівень охоплення щепленнями проти кору, краснухи, епідемічного паротиту (46,5%), ніж загалом у популяції.

2. Велика частка дітей з ВІЛ-інфекцією, щеплених проти кору та епідемічного паротиту, не мають протективного рівня антитіл проти цих збудників.

3. Основні предиктори наявності імунного захисту проти керованих вірусних інфекцій — ранній початок лікування ВІЛ-інфекції (в перші два роки життя), проведення вакцинації на АРТ та вищий рівень CD4+ Т-лімфоцитів.

4. Вакцина проти кору та епідемічного паротиту безпечна для дітей з ВІЛ-інфекцією за відсутності у них важкої імуносупресії.

5. Проведення додаткової ревакцинації проти кору, краснухи та епідемічного паротиту ВІЛ-інфікованим дітям на АРТ, які не мають доказів імунного захисту проти цих збудників, може бути ефективним у формуванні захисної поствакцинальної імунної відповіді.

ЛІТЕРАТУРА

- Determinants of vaccine immunity in the cohort of human immunodeficiency virus-infected children living in Switzerland / Mayers C., Posfay-Barbe K. M., Aebi C. [et al.] // *PIDJ*. — 2009. — Vol. 28, №11. — P. 996–1001.
- Effect of highly active antiretroviral therapy on the serological response to additional measles vaccinations in human immunodeficiency virus-infected children / Berkelhamer S., Borock E., Elsen C. [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2001. — Vol. 32. — P. 1090–1094.
- Immunogenicity of standard-titer measles vaccine in HIV-1-Infected and uninfected zambian children: an observational study / Moss W. J., Scott S., Mugala N. [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2007. — Vol. 196. — P. 347–355.
- Immunogenicity, immunologic memory, and safety following measles revaccination in HIV-Infected children receiving highly active antiretroviral therapy / Abzug M. J., Qin M., Levin M. [et al.] // *The Journal of Infectious Diseases*. — 2012. — Vol. 206. — P. 512–22.
- Maldonado I. Measles vaccine, HIV Infection, and antiretroviral therapy — a window of opportunity / I. Maldonado // *J. Infect. Dis.* — 2012. — Vol. 206 (4). — P. 466–468.
- Measles antibody in vaccinated Human Immunodeficiency Virus type 1-infected children / Arpadi S. M., Markowitz L. E., Baughman A. L. [et al.] // *Pediatrics*. — 1996. — Vol. 97. — P. 653.
- Melvin A. J. Response to immunization with measles, tetanus, and Haemophilus influenza type b vaccines in children who have Human Immunodeficiency Virus type 1 infection and are treated With Highly Active Antiretroviral Therapy / A. J. Melvin, K. M. Mohan // *Pediatrics*. — 2003. — Vol. 111. — P. 641.
- Moss W. J. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? / W. J. Moss, C. G. Sutcliffe // *Lancet Infect Dis.* — 2010. — Vol. 10. — P. 630–4.
- Moss W. J. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus / W. J. Moss, C. J. Clements, N. A. Halsey // *Bulletin of the World Health Organization*. — 2003. — Vol. 81 (1). — P. 61–70.
- Persistence of measles, mumps, and rubella protective antibodies 3 Years after revaccination in HIV-Infected children receiving antiretroviral therapy / Aupibul L., Puthanakit T., Sirisanthana T., Sirisanthana V. // *Clinical Infectious Diseases*. — 2010. — Vol. 50 (10). — P. 1415–1418.
- Persistent humoral immune defect in highly active antiretroviral therapy-treated children with HIV-1 infection: loss of specific antibodies against attenuated vaccine strains and natural viral infection / Bekker V., Scherpier H., Pajkrt D. [et al.] // *Pediatrics*. — 2006. — Vol. 118. — P. 315.
- Rainwater-Lovett K. Immunologic Basis for Revaccination of HIV-infected Children Receiving HAART / K. Rainwater-Lovett, W. J. Moss // *Future Virology*. — 2011. — Vol. 6 (1). — P. 59–71.
- Response to measles, mumps, and rubella revaccination in HIV-Infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy / Aupibul L., Puthanakit T., Sirisanthana T., Sirisanthana V. // *Clinical Infectious Diseases*. — 2007. — Vol. 45. — P. 637–42.
- Tejokem M. C. HIV-Infected Children Living in Central Africa Have Low Persistence of Antibodies to Vaccines Used in the Expanded Program on Immunization / M. C. Tejokem, I. Gouandjika, L. Be'niguel // *PLoS ONE*. — Vol. 2(12). — P. 1260.

Поствакцинальный иммунитет против кори и эпидемического паротита у ВИЧ-инфицированных детей

А.Л. Волоха¹, Л.И. Чернышова¹, И.В. Раус², И.В. Демчишина³

¹Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

²Киевский городской центр ВИЧ/СПИД

³ЗГУ Центральная СЭС МЗ Украины, лаборатория вирусологии и СПИД

ВИЧ-инфицированные дети остаются уязвимой группой по развитию управляемых инфекций, их частоты и тяжести. Исследование показало низкий уровень охвата прививками ВИЧ-инфицированных детей против кори и эпидемического паротита. Среди привитых детей с ВИЧ-инфекцией обнаружена большая доля детей, не защищенных против кори (42,4%) и эпидемического паротита (60,6%). Установлены предикторы наличия иммунной защиты против кори и эпидемического паротита: раннее начало антиретровирусной терапии, начало и проведение иммунизации у детей на фоне лечения ВИЧ-инфекции, высокий уровень CD4+ Т-лимфоцитов на время проведения исследования.

Ключевые слова: ВИЧ-инфицированные дети, поствакцинальный иммунитет, корь, эпидемический паротит.

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA. 2014.8(64):126–131; doi 10.15574/SP.2014.64.126

Protection against measles and mumps in hiv-infected children

A. Volokha¹, L. Chernyshova¹, I. Raus², I. Demchyshina³

¹Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

²Kiev City AIDS Center

³Virology/AIDS Department of Central Epidemiology Service, Kiev, Ukraine

HIV-infected children are a vulnerable group for the development of vaccine-preventable infections, their frequency and severity. The study found lower levels of vaccination coverage of HIV-infected children against measles and mumps (46,5%) than in general population. Among 66 vaccinated children with HIV-infection revealed a large number of children not protected against measles (42.4%) and mumps (60.6%). The mean level of antibodies to measles and mumps was significantly lower in HIV-infected children compared with children not infected with HIV. Only 10 children (40%) with lacked antibody to measles were optimally immunized, up-to-date immunization has 23 children (56,1%) with detectable antibody. Established predictors of immune protection against measles and mumps: early start of antiretroviral therapy (in the first 24 month of age), the beginning of immunization in children on treatment of HIV-infection and higher level CD4 + T cells at the time of the study. The vaccine against measles and mumps is safe for children with HIV-infection if they do not have severe immunosuppression. Additional vaccinations against measles, mumps and rubella HIV-infected children on ART who have no evidence of immune protection against these viruses may be effective in forming a protective post-vaccination immune response. Vaccination policies should be developed for HIV-infected children on HAART who lack the protective immunity against measles and mumps after up-to-date immunization.

Keywords: HIV-infected children, post-vaccination immunity, measles, mumps.

Сведения об авторах:

Волоха Алла Петровна — д.мед.н, проф. НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30.

Чернышова Людмила Ивановна — д.мед.н., проф., зав. каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30; тел. раб. (044) 412-26-98

Раус И.В. — каф. детских инфекционных болезней и детской иммунологии НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30

Демчишина И.В. — к.мед.н., зав. вирусологической лаборатории НМАПО им. П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30

Статья поступила в редакцию 2.12.2014 г.