

УДК 616.921.8-053.2:616-097

I.B. Pauc

Імунітет до *Haemophilus influenzae* типу b та кашлюка у дітей з ВІЛ-інфекцією

Київська міська клінічна лікарня №5, Україна

Київський міський центр профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом, Україна

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2019.3(99):18-24; doi 10.15574/SP.2019.99.18

Діти, які живуть з ВІЛ, мають підвищений ризик захворюваності на вакциноковані бактеріальні інфекції, такі як гемофільна інфекція і кашлюк. Дані про захищеність ВІЛ-інфікованих дітей від цих інфекцій обмежені.

Мета: оцінка імунітету до *Haemophilus influenzae* тип b (Hib) і кашлюка у підлітків з перинатальною ВІЛ-інфекцією.

Матеріали і методи. Проведений аналіз вакцинального статусу та специфічного імунітету проти Hib і кашлюка у дітей з перинатальною ВІЛ-інфекцією, що спостерігаються в Київському міському центрі профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом. У ВІЛ-інфікованих дітей підліткового віку (n=51) визначений рівень антитіл класу IgG до полірибозилрибітолфосфату капсули Hib та кашлюкового токсину. До групи порівняння увійшли 22 здорові дитини, не інфіковані ВІЛ, аналогічного віку.

Результати. Охоплення імунізацією ВІЛ-інфікованих дітей проти кашлюка становило 63,6%, проти Hib-інфекції — 16,8%. Більшість ВІЛ-інфікованих підлітків (43/51, 84,3%) мали рівень антитіл до капсулярного полісахариду Hib ≥ 1 мкг/мл, який вважається захисним проти інвазивних форм гемофільної інфекції. Високий рівень антитіл до кашлюкового токсину (>100 МО/мл) визначено у 32/51 (62,7%) дітей з ВІЛ-інфекцією.

Висновки. Актуальним є проведення вакцинації проти Hib-інфекції дітям з ВІЛ-інфекцією старше п'яти років, які не отримали щеплення раніше або були щеплені не повністю. Наявність високого рівня антитіл до кашлюкового токсину у більшості підлітків з ВІЛ-інфекцією свідчить про високу захворюваність їх на кашлюк. З метою захисту ВІЛ-інфікованих дітей від кашлюка необхідно рекомендувати введення бустерної дози ацелюлярної кашлюкової вакцини зі зниженим вмістом антигенів дітям шкільного віку.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, діти, гемофільна інфекція, кашлюк, імунітет.

Immunity to *Haemophilus influenzae* type b and pertussis in HIV-infected children

I.V. Raus

Kyiv City Hospital N5, Ukraine

Kyiv City AIDS Center, Ukraine

Children living with HIV are at increased risk of disease from bacterial infections as *Haemophilus influenzae* type b (Hib) and pertussis. Data are limited on immunity to these vaccine-preventable diseases in HIV-infected children.

Objective: to evaluate immunity to Hib and pertussis in children with perinatal HIV-infection.

Materials and Methods. We conducted a retrospective single-center cohort study of HIV-infected children and analyzed their vaccine coverage against pertussis and Hib. We evaluated the level of IgG antibodies against capsular polyribosylribitol phosphate (PRP) of Hib and pertussis toxin in HIV-infected adolescents (n=51). The comparison group included 22 healthy children, not infected with HIV, of the same age.

Results: Immunization coverage of HIV-infected children was 63.6% for pertussis and 16.8% for Hib. Most HIV-infected children (43/51, 84.3%) had antibodies to Hib ≥ 1 μ g/ml, which is considered to be protective against invasive forms of *H. influenzae* type b disease. High levels of antibodies to pertussis toxin (> 100 IU/ml) was detected in 32/51 (62.7%) children, living with HIV.

Conclusion. It is important to hold vaccination against Hib in pre-school age children with HIV who have not received a vaccine before, or have not been fully vaccinated. The presence of high levels of antibodies to pertussis toxin in most children with HIV infection indicates a high incidence of pertussis in school age. In order to protect HIV-infected children against pertussis, it is advisable to recommend the administration of booster dose of the acellular vaccine against pertussis in children of school age.

Key words: HIV-infection, children, *Haemophilus influenzae* type b, pertussis, immunity.

Імунітет против *Haemophilus influenzae* тип b и коклюша у детей с ВИЧ-инфекцией

I.B. Pauc

Киевская городская клиническая больница №5, Украина

Киевский городской центр профилактики и борьбы с ВИЧ/СПИДом, Украина

Дети, живущие с ВИЧ, имеют повышенный риск заболеваемости управляемыми бактериальными инфекциями, такими как гемофильная инфекция и коклюш. Данные о защищенности ВИЧ-инфицированных детей от этих инфекций ограничены.

Цель: оценка иммунитета к *Haemophilus influenzae* тип b (Hib) и коклюша у подростков с перинатальной ВИЧ-инфекцией.

Материалы и методы. Проведен анализ вакцинального статуса и специфического иммунитета против Hib и коклюша детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией, наблюдающихся в Киевском городском центре профилактики и борьбы с ВИЧ/СПИДом. У ВИЧ-позитивных детей подросткового возраста (n=51) определен уровень антител класса IgG к полирибозилрибитолфосфату капсулы Hib и коклюшного токсина. В группу сравнения вошли 22 ребенка аналогичного возраста, не инфицированные ВИЧ.

Результаты. Охват иммунизацией ВИЧ-инфицированных детей против коклюша составлял 63,6%, против Hib-инфекции — 16,8%. Большинство ВИЧ-инфицированных детей (43/51, 84,3%) имели уровень антител к Hib ≥ 1 мкг/мл, который считается защитным против инвазивных форм гемофильной инфекции. Высокий уровень антител к коклюшному токсину (>100 МЕ/мл) определен у 32/51 (62,7%) подростков с ВИЧ-инфекцией.

Выводы. Актуальным является проведение вакцинации против Hib-инфекции детям с ВИЧ-инфекцией старше пяти лет, не получившим прививку раньше. Наличие высокого уровня антител к коклюшному токсину у большинства детей с ВИЧ-инфекцией свидетельствует о высокой заболеваемости их коклюшем в школьном возрасте. С целью защиты ВИЧ-инфицированных детей против коклюша необходимо рекомендовать введение бустерной дозы ацелюлярной коклюшной вакцины с уменьшенным содержанием антигенов детям школьного возраста.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, гемофильная инфекция, коклюш, иммунитет.

Вступ

Діти, які живуть з ВІЛ-інфекцією, мають вищий ризик захворюваності на вакциновані бактеріальні інфекції, такі як гемофільна інфекція та кашлюк [1,7,9].

Haemophilus influenzae типу b (Hib) — грам-негативна капсульна кокобацила, провідна причина менінгітів та бактеріальних пневмоній у дітей віком до п'яти років, які не отримали щеплення кон'югованою Hib-вакциною. Іншими клінічними проявами інвазивної Hib-інфекції є септицемія, остеомієліт, епіглотит. Інвазивні Hib-захворювання виникають внаслідок інвазії в кров, паренхіму легень або менінгеальні оболонки бактерії, яка зазвичай існує як коменсал у верхніх дихальних шляхах у 3–11% нещеплених дітей. *Haemophilus influenzae* типу b характеризується наявністю полірибозилрбітолфосфат (PRP) капсули, яка є важливим фактором вірулентності. Імунну відповідь проти бактерії зумовлюють циркулюючі анти-PRP антитіла. Ці антитіла активують систему комплементу та здійснюють опсонізацію збудника, необхідну для ефективного фагоцитозу [8,12]. За даними ВООЗ, у світі щорічно виникає понад 8 млн випадків важкої Hib-інфекції у дитячому віці, 371 000 дітей помирає, з них 8100 дітей з ВІЛ-інфекцією [5].

На сьогодні у світі проживає понад 2 млн ВІЛ-інфікованих дітей віком до 15 років, і додатково щорічно інфікується ВІЛ близько 180 000 дітей, переважно в країнах, що розвиваються [15]. Діти з ВІЛ-інфекцією характеризуються високим ризиком розвитку інвазивних захворювань, викликаних Hib, який у шість разів перевищує ризик інвазивної Hib-інфекції у дітей без ВІЛ [16].

Високоєфективна кон'югована вакцина проти Hib-інфекції включена в програму імунізації немовлят з 1990 року, що дозволило суттєво знизити захворюваність на інвазивні Hib-захворювання у багатьох країнах світу. Вакцинація проти Hib-інфекції знижує рівень носійства збудника і таким чином захищає від захворювання навіть нещеплених осіб. В Україні календарна імунізація проти Hib-інфекції введена з 2006 року. Дітям з ВІЛ-інфекцією вакцинація проти Hib-інфекції згідно з Календарем щеплень рекомендована на першому році життя. Дітям, що не отримали щеплення за Календарем, проводять вакцинацію однією дозою вакцини до п'яти років [3]. Дані про захищеність від Hib-інфекції ВІЛ-інфікованих дітей обмежені.

Кашлюк — висококонтагіозна респіраторна інфекція, викликана *B. pertussis*, яка може спричинити важкі і затяжні форми захворювання у ВІЛ-інфікованих осіб. За даними ВООЗ, *B. pertussis* спричиняє щорічно у світі понад 60 000 смертей (1%) у дітей віком до п'яти років [3]. Більшість випадків кашлюка залишаються не розпізнаними внаслідок обмежених можливостей діагностики захворювання, атипового перебігу інфекції у дітей старшого віку та дорослих осіб. Кашлюк легко поширюється від підлітків та дорослих, але найбільшу загрозу становить для немовлят, у яких можуть виникати смертельні ускладнення [29].

Імунізація проти кашлюка із застосуванням цілюклетинної та ацелюлярної вакцин дозволяє ефективно попередити важкі форми захворювання у немовлят і суттєво знижує циркуляцію *B. pertussis*. Однак без бустерної дози проти кашлюка імунітет знижується у підлітків та дорослих осіб, які можуть слугувати резервуаром для трансмісії збудника [9,29]. В Україні вакцинація проти кашлюка закінчується в шість років [4]. Частота кашлюка значно зросла в Україні за останні роки, як у дітей, так і у дорослих, у зв'язку з погіршенням охоплення імунізацією АКДП. Захищеність підлітків, особливо з ВІЛ-інфекцією, проти кашлюка невідома [19,20].

Метою дослідження була оцінка імунітету проти Hib та кашлюка у дітей підліткового віку з перинатальною ВІЛ-інфекцією.

Матеріал і методи дослідження

У даному одноцентровому когортному дослідженні нами проведено аналіз вакцинального статусу дітей з перинатальною ВІЛ-інфекцією, які знаходяться під спостереженням у Київському міському центрі профілактики та боротьби з ВІЛ/СНІДом, 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 оцінювали вакцинальний анамнез. Діти отримали щеплення згідно з Національним календарем профілактичних щеплень (накази МОЗ України №48 від 03.02.2006 р. та №595 від 16.09.2011 р.). Була проаналізована медична документація для визначення дати вакцинації дітей, кількості отриманих доз вакцини.

Специфічний імунітет проти Hib та кашлюка був досліджений у 51 підлітка з ВІЛ-інфекцією. Показники серопозитивності та рівень напруженості імунітету проти цих збудників

порівнювали з даними 22 імунокомпетентних дітей групи контролю, не інфікованих ВІЛ.

Методика визначення специфічних анти-тіл. Рівень специфічних антитіл визначений у досліджуваних дітей імуноферментним методом: антитіла до полірибозилрибітолфосфату Ніб визначали у сироватці за допомогою тест-систем *Haemophilus influenzae* type b anti-PRP IgG ELISA, антитіла проти кашлюкового токсину (РТ) — за допомогою тест-систем *Bordetella pertussis* РТ IgG ELISA (IBL International GBMN, Німеччина). Згідно з протоколом виробника, відповідний антиген (полірибозилрибітолфосфат *Haemophilus influenzae* типу b або кашлюковий токсин) фіксований на поверхні стрипів мікропланшета. Розведені сироватки пацієнта та готові до використання стандарти прокачуються в лунки мікропланшета. Відбувається зв'язування між специфічними IgG-антитілами сироватки та фіксованим антигеном. Після інкубації протягом години при кімнатній температурі планшет промивають розведеним промивним розчином, щоб видалити незв'язаний матеріал. Тоді готові до застосування кон'юговані з пероксидазою антитіла до IgG людини додають та інкубують протягом 30 хвилин. Після наступної стадії промивання прокачують розчин тетраметилбензидин субстрату та інкубують протягом 20 хвилин, що спричиняє розвиток синього забарвлення у лунках. Формування кольору закінчується додаванням стоп-розчину, який змінює синій колір на жовтий. Отриманий результат забарвлення вимірюється спектрофотометрично на довжині хвилі 450 нм. Концентрація IgG-антитіл прямо пропорційна інтенсивності кольору, визначена за стандартним калібратором та оцінена в мкг/мл.

За даними попередніх досліджень, рівень анти-PRP IgG-антитіл у сироватці крові $\geq 1,0$ мкг/мл розцінюється як довготривалий захист проти Ніб, рівень антитіл від 0,15 мкг/мл до 1,0 мкг/мл — як короткотривалий захист, показник $\leq 0,15$ мкг/мл вказує на відсутність захисту проти збудника [7,14]. Вважають, що рівень анти-PRP IgG-антитіл $\geq 1,0$ мкг/мл захищає від інвазивних форм Ніб-інфекції, $\geq 5,0$ мкг/мл — від носійства Ніб [15,23].

Запропонований виробником показник рівня антитіл IgG до кашлюкового токсину ≥ 100 МО/мл за відсутності бустерної дози вакцини за попередні п'ять років свідчить про нещодавно перенесену інфекцію, викликану *B. pertussis*. Як позитивний результат щодо

наявності анти-РТ IgG-антитіл у сироватці крові розцінюють при рівні антитіл 25 МО/мл [17]. Наявні зразки сироватки крові дітей основної та контрольної груп класифікували відповідно до титру анти-РТ IgG (< 25 МО/мл, $25 - < 50$ МО/мл, $50 - < 100$ МО/мл та > 100 МО/мл) [29].

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції встановлена на підставі даних ретроспективної оцінки клінічних проявів захворювання (класифікація ВООЗ, 2006). У дітей з ВІЛ-інфекцією проводилось визначення відносних і кількісних показників $CD4^+$ Т-лімфоцитів у периферичній крові. Кількісний вміст субпопуляцій лімфоцитів визначали за допомогою методу проточної цитометрії з використанням моноклональних антитіл. Імунологічна стадія ВІЛ-інфекції у дітей визначена 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). Проведена оцінка імунного статусу у ВІЛ-інфікованих дітей перед початком АРТ та на момент дослідження рівня специфічного імунітету проти вакцинованих інфекцій. Вірусологічна діагностика ВІЛ-інфекції застосовувалась для оцінки ефективності АРТ (кількісна ПЛР для визначення рівня вірусної РНК у плазмі крові).

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

Дослідження виконані відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалений Локальним етичним комітетом (ЛЕК) всіх зазначених у роботі установ. На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

Результати дослідження та їх обговорення

Вакцинальний статус дітей з ВІЛ-інфекцією. Рівень охоплення імунізацією когорти ВІЛ-інфікованих дітей проти вакцинованих бактеріальних інфекцій був нижчим, ніж у загальній популяції. Охоплення щепленням дітей, що живуть з ВІЛ, проти кашлюка становило 63,6%, проти Ніб-інфекції — 16,8%. Дані досліджень в інших країнах також свідчать про недостатній рівень вакцинації проти цих збудників дітей з ВІЛ-інфекцією. Так, вчені з Італії вказують на низький рівень вакцинації дітей проти Ніб-інфекції — 18%

і проти кашлюка — 43,6% [24]. У дослідженні з Латинської Америки наведено дані про охоплення імунізацією проти Ніб-інфекції 52,7% дітей з перинатальною ВІЛ-інфекцією, проти кашлюка — 60,5% [25]. Недостатнє охоплення вакцинацією дітей, що живуть з ВІЛ, пояснюється кількома чинниками: пропущені можливості для завершення запланованих щеплень, оскільки діти мали симптоматичну ВІЛ-інфекцію або були госпіталізовані, а також неправильне уявлення та міфи про імунізацію ВІЛ-інфікованих дітей серед батьків і навіть побоювання лікарів щодо ускладнень, пов'язаних з вакцинацією [26].

Характеристика групи дослідження специфічного імунітету проти *Haemophilus influenzae type b* та кашлюка

Середній вік ВІЛ-інфікованих дітей (основна група) не відрізнявся від віку дітей, неінфікованих ВІЛ: $12,5 \pm 0,29$ і $12,1 \pm 0,85$ року відповідно.

Клінічна стадія ВІЛ-інфекції у дітей оцінювалася відповідно до класифікації ВООЗ 2006 року: I стадія ВІЛ-інфекції встановлена у 1 (1,9%) дитини, II стадія — у 33 (64,7%) дітей, III стадія — у 13 (25,4%) дітей і IV стадія — у 4 (7,8%) дітей. Виявлено, що більшість дітей (66,6%) мали легкі клінічні прояви ВІЛ-інфекції (I та II клінічні стадії захворювання).

Усі діти з ВІЛ-інфекцією отримували антиретровірусну терапію (АРТ) на момент дослідження, переважна більшість з них (45/51, 88,2%) мала невизначальне вірусне навантаження ВІЛ. Лише 13 дітей розпочали АРТ у віці до 2 років, з них 5 дітей у віці менше року, середній вік початку АРТ становив 4,5 року.

На початок АРТ 13 (25,4%) дітей мали важку імуносупресію ($CD4^+$ Т-лімфоцити <15%), 31 (60,7%) дитина — імуносупресію середнього ступеня важкості ($CD4^+$ Т-лімфоцити 15–25%), у 7 (41,5%) дітей імуносупресія була відсутня. Середній рівень $CD4^+$ Т-лімфоцитів у цих дітей на момент початку АРТ становив 675 ± 64 клітин/мкл, $18,2 \pm 0,9\%$. На час проведення дослідження імунітету проти Ніб та кашлюка імунодефіцит зберігався у 7 (13,7%) дітей із 51 з ВІЛ-інфекцією. Середня кількість $CD4^+$ Т-лімфоцитів у дітей з ВІЛ-інфекцією на час проведення дослідження специфічного імунітету проти вакцинованих інфекцій становила 904 ± 68 клітин/мкл, середня кількість $CD4^+$ Т-лімфоцитів — $33,4 \pm 1,3\%$.

Стан захищеності проти *Haemophilus influenzae type b*

Переважаюча більшість дітей з ВІЛ-інфекцією (41/51, 80,3%) не мали щеплення проти Ніб-інфекції. Серед 10 (19,6%) дітей, вакцинованих проти Ніб, двоє отримали первинну вакцинацію на першому році життя трьома дозами вакцини до початку лікування ВІЛ-інфекції, 8 (15,6%) були імунізовані однією дозою Ніб-вакцини у віці 2–5 років після початку АРТ. Серед 22 дітей групи контролю тільки 3 (14,2%) дітей були повністю вакциновані проти Ніб згідно з Календарем щеплень, 5 дітей отримали одну дозу вакцини у віці 1–2 років, 13 дітей не мали щеплення проти Ніб-інфекції.

За результатами обстеження не виявлено різниці в концентрації анти-PRP IgG-антитіл у сироватці ВІЛ-інфікованих дітей ($4,5 \pm 0,37$ мкг/мл) та дітей без ВІЛ-інфекції ($4,9 \pm 0,58$ мкг/мл). Як видно з таблиці, переважна більшість дітей основної та контрольної груп мали захисний рівень антитіл проти капсулярного полісахариду Ніб $\geq 1,0$ мкг/мл (84,3% та 80,9% відповідно). У 96% дітей з ВІЛ-інфекцією та 95,6% здорових дітей концентрація циркулюючих анти-PRP IgG-антитіл була вищою за рівень, який забезпечує короткотривалий захист проти інвазивних Ніб-захворювань, тобто $>0,15$ мкг/мл. Ці дані свідчать про наявність імунного захисту проти інвазивних Ніб-захворювань у переважній більшості дітей підліткового віку, як у дітей з ВІЛ-інфекцією, так і здорових дітей, не інфікованих ВІЛ.

При порівнянні стану захищеності проти Ніб дітей основної групи залежно від вакцинального статусу було встановлено, що рівень анти-PRP IgG $\geq 1,0$ мкг/мл, який корелює з довготривалим захистом проти інвазивної Ніб-інфекції, мали 7/10 (70%) дітей з ВІЛ-інфекцією, щеплених проти Ніб, і 35/41 (85,4%) дітей, не щеплених проти Ніб. Хоча середня концентрація анти-PRP IgG-антитіл у дітей основної групи, що отримали щеплення ($3,5 \pm 0,6$ мкг/мл), не відрізнялась суттєво від концентрації антитіл дітей, які не були щеплені проти Ніб ($4,5 \pm 0,5$ мкг/мл), однак спостерігалась тенденція до наявності вищого рівня антитіл у дітей, не вакцинованих проти Ніб-інфекції (табл.).

Наявність високого рівня анти-PRP IgG-антитіл у дітей підліткового віку, які не отримали щеплення, свідчить про природний імунітет, імовірно, зумовлений продукцією анти-PRP

Таблиця

Рівень анти-PRP IgG-антитіл у дітей з ВІЛ-інфекцією та дітей групи контролю

Рівень анти-НіВ PRP IgG-антитіл	Діти з ВІЛ-інфекцією (n=51)	Група контролю (n=22)
>0,15 мкг/мл	49 (96,0%)	20 (95,2%)
≥1 мкг/мл	43 (84,3%)	17 (80,9%)
≥5 мкг/мл	23 (45,1%)	11 (52,3%)
Середня концентрація антитіл (мкг/мл)	4,5±0,37	4,9±0,58

IgG-антитіл після безсимптомної НіВ-інфекції або контакту з іншими антигенами, які індукують перехресний імунітет. Відомо, що продукція анти-PRP антитіл може стимулюватись при колонізації *Escherichia coli* K-100 та іншими кишковими бактеріями [8]. Однак захисний ефект природного імунітету внаслідок безсимптомної інфекції або перехресно-реагуючих антигенів проти інвазивних НіВ-інфекцій вивчений недостатньо. Є дані, що анти-PRP IgG-антитіла, що утворюються при природному імунітеті, менш ефективні в захисті проти НіВ-інфекції порівняно з антитілами, що продукуються після вакцинації. Антитіла, що індукуються у не щеплених проти НіВ осіб перехресно-реагуючими антигенами, мають нижчу функціональну активність. Це підтверджено результатами досліджень, які не виявили кореляції між рівнем природних анти-PRP IgG-антитіл та бактерицидною активністю сироватки крові [15,29]. Цікавими є дані спостереження, яке вказує на необхідність вищої концентрації анти-PRP антитіл у ВІЛ-інфікованих осіб для досягнення таких самих рівнів бактерицидної активності сироватки крові порівняно з дітьми, не інфікованими ВІЛ [20]. Це свідчить про те, що концентрація анти-PRP IgG-антитіл 1,0 мкг/мл, яка корелює із захистом проти інвазивних НіВ-захворювань, серед осіб, не інфікованих ВІЛ, може бути недостатньою для захисту ВІЛ-інфікованих осіб.

Більшість повідомлень щодо імуногенності кон'югованих НіВ-вакцин у ВІЛ-інфікованих дітей свідчать про нижчу середню концентрацію анти-PRP IgG після вакцинації їх проти НіВ-інфекції порівняно з дітьми, не інфікованими ВІЛ [21]. У дослідженні JS. Read (2009) виявлена незначна кореляція між відповіддю анти-PRP IgG-антитіл, клінічною або імунологічною стадією, та/або вірусним навантаженням ВІЛ у ВІЛ-інфікованих дітей [24]. За даними досліджень, відсоток дітей з ВІЛ-інфекцією, що досягають титрів анти-PRP IgG-

антитіл $\geq 1,0$ мкг/мл, який корелює з довготривалим захистом проти НіВ-інфекції, коливається в межах 46–88% [13]. У ВІЛ-інфікованих дітей захисний рівень антитіл $\geq 1,0$ мкг/мл рідше утримується більше року після вакцинації, ніж у дітей, не інфікованих ВІЛ (57% проти 89% відповідно) [14]. Дослідження з Південної Африки виявило нижчу ефективність кон'югованої НіВ-вакцини (43,9%) у ВІЛ-інфікованих дітей віком менше року порівняно з дітьми, не інфікованими ВІЛ (96,5%) [15].

Зважаючи на недостатню ефективність природного захисту ВІЛ-інфікованих дітей проти інвазивних НіВ-захворювань, більшість експертів Європи та США на сьогодні рекомендують щеплення проти НіВ-інфекції дітям з ВІЛ-інфекцією віком старше п'яти років, які не отримали вакцинацію проти цього збудника [10,18,23]. Актуальним є введення рекомендації щодо вакцинації проти НіВ-інфекції ВІЛ-інфікованих дітей віком старше п'яти років у Національний Календар щеплень.

Стан захищеності проти кашлюка

Аналіз даних вакцинального анамнезу показав, що всі ВІЛ-інфіковані діти з групи дослідження отримали щеплення проти кашлюка, від трьох до п'яти доз вакцини. Повністю імунованими проти кашлюка п'ятьма дозами вакцини АКДП/АаКДП були 27% (14/51) дітей з ВІЛ-інфекцією, 45,0% (23/51) отримали чотири дози вакцини, 19,6% (10/51) були вакциновані трьома дозами вакцини. Усі діти отримали останню дозу вакцини проти кашлюка понад п'ять років тому. Більшість дітей групи контролю були щеплені за календарем і отримали 4–5 доз вакцини АКДП/АаКДП, п'ятеро дітей отримали чотири дози вакцини, 15 дітей – п'ять доз вакцини, двоє дітей були щеплені трьома дозами вакцини.

Серед ВІЛ-інфікованих дітей, які отримали 3, 4 або 5 доз кашлюкової вакцини, не було виявлено достовірної різниці в рівнях анти-РТ антитіл, $127,6 \pm 12,3$ МО/мл, $114,9 \pm 14,7$ МО/мл та $115,8 \pm 9,1$ МО/мл відповідно.

ВІЛ-інфіковані діти з раннім початком АРТ (<2 років) (13/51) мали нижчий рівень антитіл до кашлюкового токсину, ніж діти, які почали АРТ пізніше, після двох років життя (38/51), – $104,5 \pm 9,2$ та $148,4 \pm 8,9$ відповідно ($p < 0,05$). Слід зазначити, що більшість дітей з раннім початком лікування ВІЛ-інфекції розпочали вакцинацію проти кашлюка пізніше, вони отримали першу дозу АКДП/АаКДП

у середньому у віці 12 місяців на тлі АРТ. Проведення вакцинації при відновленні імунної системи на АРТ дозволяє сформувати оптимальну і довготривалу імунну відповідь на вакцинальні антигени. Дані попередніх спостережень вказують на краще формування імунологічної пам'яті і довготривалий імунний захист проти вакцинокерованих інфекцій у ВІЛ-інфікованих дітей, що отримують вакцинацію на тлі раннього початку АРТ [1,2].

ВІЛ-інфіковані діти з пізнім початком АРТ отримали первинну серію вакцинації відповідно до Календаря щеплень на першому році життя, до початку АРТ. У таких дітей пізній початок лікування ВІЛ-інфекції асоціюється з прогресуванням імунодефіциту і втратою імунної відповіді, порушенням формування імунологічної пам'яті на вакцинальні антигени. Як показують дослідження, імунний захист проти вакцинокерованих інфекцій швидко втрачається у дітей з ВІЛ-інфекцією при прогресуванні імуносупресії [14,18,20].

На рисунку узагальнено рівень антитіл проти кашлюкового токсину у ВІЛ-інфікованих дітей та дітей групи контролю. У більшості дітей з ВІЛ-інфекцією (62%) спостерігався високий рівень анти-РТ IgG >100 МО/мл, тоді як у дітей, не інфікованих ВІЛ, найчастіше визначались анти-РТ антитіл у межах 50–100 МО/мл. Середня концентрація антитіл до кашлюкового токсину була вищою у ВІЛ-інфікованих дітей, ніж у групі контролю ($115,5 \pm 7,6$ МО/мл проти $84,7 \pm 10,6$ МО/мл, $p < 0,05$). Висока поширеність анти-РТ IgG >100 МО/мл серед ВІЛ-інфікованих дітей може бути зумовлена нещодавнім захворюванням на кашлюк. Оскільки діти не були щеплені проти кашлюка в останні п'ять років, високий рівень анти-РТ IgG не може бути пов'язаний з вакцинацією.

Дані дослідження частоти кашлюка у ВІЛ-інфікованих підлітків, проведеного в країнах Африки, демонструють високий рівень носійства *B. pertussis* та інфекції, викликаній цим збудником, у дітей з ВІЛ-інфекцією (37,5%) порівняно з дітьми, не інфікованими ВІЛ [7]. Як свідчать дані дослідження частоти серопозитивних до кашлюку ВІЛ-інфікованих осіб, проведеного в США, у 4,3% не щеплених в останні шість місяців дорослих з ВІЛ були виявлені серологічні дані про нещодавно перенесений кашлюк, а щорічна частота інфікування кашлюком серед осіб, які не були вакциновані протягом останніх п'ятих років,

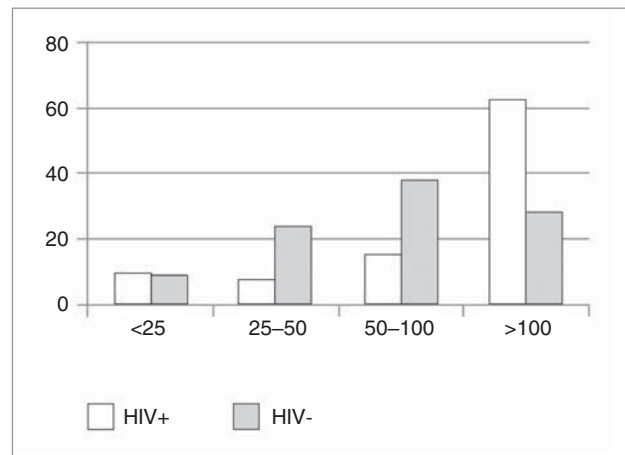


Рис. Сироватковий рівень антитіл проти кашлюкового токсину (МО/мл) у ВІЛ-інфікованих дітей та дітей групи контролю

становила 10,5–17,5%. Цей показник в 1000 разів перевищує частоту повідомлених випадків кашлюку в популяції, що узгоджується з результатами інших досліджень, які вказують на занижену кількість випадків кашлюка, який є поширеною інфекцією серед ВІЛ-інфікованих осіб [28].

Дослідження імуногенності ацелюлярної вакцини проти кашлюка у ВІЛ-інфікованих дітей, середній вік 45 місяців, повідомляли про продукцію специфічних антитіл у 50% пацієнтів, але титри антитіл були нижчими, ніж у дітей, не інфікованих ВІЛ [14]. Підвищення титру специфічних антитіл корелювало з числом CD4⁺ Т-лімфоцитів, і значне зростання титру антитіл виявлено через чотири місяці після третьої дози імунізації.

Отже, дані проведеного нами дослідження демонструють високу частоту нещодавно перенесеного кашлюка у підлітків з ВІЛ-інфекцією, незважаючи на попередню вакцинацію в дошкільному віці. Введення додаткової дози ацелюлярної кашлюкової вакцини ВІЛ-інфікованим дітям шкільного віку є актуальним у захисті цієї вразливої групи проти кашлюка.

Висновки

Дані дослідження вказують на низький рівень щеплення проти Ніб та кашлюка дітей з перинатальною ВІЛ-інфекцією. Неможливість забезпечити захист цих дітей від вакцинокерованих захворювань не тільки створює загрозу захворюваності, але й підвищує ризик передачі інфекцій іншим особам з їхнього оточення.

Переважна більшість ВІЛ-інфікованих дітей підліткового віку мають імунітет до Ніб, отриманий, імовірно, після перенесеної інфекції або експозиції перехресними антигенами.

Тому актуальним є проведення вакцинації проти Ніб дітям з ВІЛ-інфекцією старше п'яти років, які не отримали щеплення раніше або були щеплені неповністю. Наявність високого рівня антитіл до кашлюкового токсину у більшості підлітків з ВІЛ-інфекцією свідчить про високу захворюваність їх на кашлюк.

З метою захисту ВІЛ-інфікованих дітей проти кашлюка необхідно рекомендувати введення бустерної дози ацелюлярної кашлюкової вакцини зі знизеним вмістом антигенів дітям шкільного віку.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волоха АП, Чернишова ЛІ, Раус ІВ. (2013). Проблеми імунізації ВІЛ-інфікованих дітей (огляд літератури). Современная педиатрия. 2(50): 10–17.
2. Волоха АП, Чернишова ЛІ, Раус ІВ. (2015). Вакцинація дітей з ВІЛ-інфекцією. Методичні рекомендації: 28.
3. Волоха АП, Чернишова ЛІ, Раус ІВ. (2018). Поствакцинальний імунітет дітей з ВІЛ-інфекцією. Современная педиатрия. 6(94): 41–46. doi 10.15574/SP.2018.94.41
4. Про порядок проведення профілактичних щеплень в Україні та контроль якості й обігу медичних імунобіологічних препаратів. Наказ МОЗ України від 16.09.2011 №595 (2011). <http://www.moz.gov.ua>.
5. Чернишова ЛІ, Лапій ФІ, Волоха А.П (редактори) (2018). Імунопрофілактика інфекційних хвороб. Київ: ВСВ Медицина.
6. Abzug MJ, Song Lin-Ye, Fenton T et al. (2007). Pertussis booster vaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. Pediatrics. 120 (5): 1190–1202.
7. Anukam KC, Osazuwa EE, Mbata TI, Ahonkhai IN. (2004). Increased incidence of pertussis and paraptussis in HIV-1 positive adolescents vaccinated previously with whole-cell vaccine. World Journal of Microbiology and Biotechnology. 20: 231–234.
8. Arvas A, Gur E, Hrisi Bahar H et al. (2008). Haemophilus influenzae type b antibodies in vaccinated and non-vaccinated children. Pediatrics International. 50: 469–473.
9. Arya BK, Bhattacharya SD, Sutcliffe CG et al. (2016). Immunogenicity and safety of two doses of catch-up immunization with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Indian children living with HIV. Vaccine. <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.12>
10. Bamford A, Emma C, Manno EC et al. (2016). Immunisation practices in centres caring for children with perinatally acquired HIV: A call for harmonization. Vaccine. 34: 5587–5594.
11. Briere EC, Rubin L, Moro PL. (2014). Prevention and Control of Haemophilus influenzae type b disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR. 63
12. Cagigi A, Cotugno N, Giaquinto C et al. (2012). Immune reconstitution and vaccination outcome in HIV-infected children. Human Vaccine and Immunotherapeutics. 8: 12: 1784–1794.
13. Cordero E, Pachon J, Rivero A. et al. (2000). Haemophilus influenzae pneumonia in Human Immunodeficiency Virus-Infected patients. Clinical Infectious Diseases. 30: 461–5.
14. Kerneis S, Launay O, Turbelin C et al. (2014). Long-term immune responses to vaccination in HIV-Infected patients: a systematic review and meta-analysis. Clinical Infectious Diseases. 58(8): 1130–9.
15. Madhi SA, Kuwanda L, Saarinen L et al. (2005, Dec). Immunogenicity and effectiveness of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in HIV infected and uninfected African children. Vaccine. 23(48–49): 5517–5525.
16. Mangtani P, Mulholland K, Madhi SA et al. (2010). Haemophilus influenzae type B disease in HIV-infected children: a review of the disease epidemiology and effectiveness of Hib conjugate vaccine. Vaccine. 28: 1677–1683.
17. Manno EC, Bamford A, Rojo P, Volokha A et al. (2015, 19–22 July). Immunization practice and vaccine safety perception in centres caring for children with perinatally acquired HIV: results from the Pediatric European Network for Treatment of AIDS survey. Abstract book of 8th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention: 272.
18. Melvin AJ. (2003). Response to immunization with measles, tetanus, and Haemophilus influenzae type b vaccines in children who have Human Immunodeficiency virus type 1 infection and are treated with highly active antiretroviral therapy. Pediatrics. 111: 641–644.
19. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A et al. (2012). Guidance on vaccination of HIV-Infected children in Europe. HIV Medicine. 13(6): 333–336.
20. Moss WJ, Sutcliffe CG. (2010). Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? Lancet Infect Dis. 10: 630–4.
21. Nix EB, Hawdon N, Gravelle S et al. (2012). Risk of invasive Haemophilus influenzae Type b (Hib) disease in adults with secondary immunodeficiency in the post-Hib vaccine era. Clinical and Vaccine Immunology. 19(5): 766–771.
22. Obaro SK, Pugatch D, Luzuriaga K. (2004). Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children. Lancet Infect Dis. 4: 510–518.
23. Perrett KP, John TM, Jin C et al. (2014). Long-term persistence of immunity and B-cell memory following Haemophilus influenzae type b conjugate vaccination in early childhood and response to booster. Clinical Infectious Diseases. 58(7): 949–59.
24. Read JS et al. (1998). The immunogenicity of Haemophilus influenzae Type b conjugate vaccines in children born with Human Immunodeficiency virus-infected women. Pediatr Infect Dis J. 17: 391–97.
25. Rubin LG., Levin M.J., Per Ljungman et al. (2014). 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. Clinical Infectious Diseases. 58(3): 44–100.
26. Sticchi L, Bruzzone B, Caligiuri P et al. (2015). Seroprevalence and vaccination coverage of vaccinepreventable diseases in perinatally HIV-1-infected patients. Human Vaccines & Immunotherapeutics. 11: 1: 263–269.
27. Succi R, Margot R, Krauss MR, Harris R et al. (2018). Immunity after childhood vaccinations in perinatally HIV-exposed children with and without HIV infection in Latin America. The Pediatric Infectious Disease Journal. 37 (4).
28. Tejiokem MC, Njamper E, Gouandjika J et al. (2009, Apr). Whole-cell pertussis vaccine induces low antibody levels in Human Immunodeficiency virus-infected children living in Sub-Saharan Africa. Clinical and Vaccine Immunology. 16(4): 479–483. doi 10.1128/CVI.00312–08
29. Troy SB et al. (2016). Seroprevalence of pertussis infection in HIV-infected adults in United States. J Acquir Immune Defic Syndr. 73(3): 282–286.
30. Ulanova M, Hawdon N, Nix E et al. (2011). Immune response of adults with secondary immunodeficiency to pediatric Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccine. Allergy, Asthma & Clinical Immunology. 7(2): A23.

Сведения об авторах:

Раус Ирина Владимировна — врач-инфекционист детский, Киевская городская клиническая больница №5, Киевский городской центр профилактики и борьбы со СПИДом. Адрес: г. Киев, ул. Отдыха, 11.

Статья поступила в редакцию 09.01.2019 г.; принята в печать 27.03.2019 г.