



УДК 616.98:578.828-053.2:612.017

DOI: 10.22141/2224-0551.7.75.2016.86738

ВОЛОХА А.П.<sup>1</sup>, РАУС І.В.<sup>2</sup>, ДОНСКОЙ Б.Є.<sup>3</sup>, ЧЕРНИШОВА Л.І.<sup>1</sup>, ЧЕРНИШОВ В.П.<sup>3</sup><sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ, Україна<sup>2</sup>Київський міський центр ВІЛ/СНІД, м. Київ, Україна<sup>3</sup>ДУ «НДІ педіатрії, акушерства та гінекології», м. Київ, Україна

## ІМУНІТЕТ ПРОТИ ДИФТЕРІЇ ТА ПРАВЦЯ В ДІТЕЙ З ВІЛ-ІНФЕКЦІЄЮ

**Резюме.** За даними дослідження виявлено нижчий рівень охоплення щепленнями ВІЛ-інфікованих дітей проти дифтерії та правця (63,3 %), ніж загалом у популяції. Велика частка дітей з ВІЛ-інфекцією (79,4 %), щеплених проти цих збудників, не мала протективного рівня антитіл проти дифтерії. Захисний рівень антитіл проти правця був відсутній у 28,8 % ВІЛ-інфікованих дітей, які отримали щеплення проти правця. ВІЛ-інфіковані діти, неімунні проти дифтерії та правця, є групою ризику щодо можливого захворювання на ці інфекції. Основні предиктори наявності імунного захисту проти дифтерії й правця — ранній початок лікування ВІЛ-інфекції (у перші 2 роки життя), вищий рівень CD4+ Т-лімфоцитів на початок антиретровірусної терапії (АРТ) та проведення вакцинації на АРТ. ВІЛ-інфікованим дітям, які отримали щеплення проти дифтерії та правця до початку АРТ, рекомендоване проведення контролю рівня специфічних антитіл, за відсутності захисного рівня антитіл — додаткова ревакцинація проти цих бактеріальних інфекцій.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція; дифтерія; правець; щеплення; діти

### Вступ

Діти, інфіковані ВІЛ, відносяться до групи ризику з розвитку тяжких, рецидивних та незвичних інфекцій, викликаних вакцинокованими збудниками. Однак ефективність активної імунізації в них може бути знижена за рахунок імуносупресії. У більшості пацієнтів, які отримують антиретровірусну терапію (АРТ), відбувається відновлення функції імунної системи й може бути досягнутий достатній рівень вакцинації [5].

Вакцинація проти дифтерії, правця та кашлюку рекомендована для дітей з ВІЛ-інфекцією Національним календарем щеплень, для підлітків та дорослих — ревакцинація проти дифтерії та правця. Існує кілька варіантів вакцини проти дифтерії, правця та кашлюку, з яких найбільш поширена вакцина АаКДП (адсорбована ацелюлярна вакцина проти дифтерії, правця, кашлюку). Для дітей віком понад 7 років та дорослих людей доступний

варіант АаКДП (адсорбована ацелюлярна вакцина проти дифтерії, правця, кашлюку зі зниженим умістом антигенів дифтерії й кашлюку) або АДП-м (адсорбовані анатоксини дифтерії й правця зі зниженим умістом антигенів). Однак рівень охоплення вакцинацією проти дифтерії та правця дітей з ВІЛ-інфекцією недостатній, за даними досліджень, не завжди вчасно проводиться ревакцинація [1, 2, 7].

Важливо знати про захист ВІЛ-інфікованих дітей проти вакцинокованих інфекцій, оскільки існує ризик захворювання навіть після повністю проведеної імунізації [3, 6]. Наявність захисного імунітету після вакцинації проти дифтерії та правця оцінюється за рівнем антитіл проти цих збудників. На сьогодні у світі недостатньо даних про захист ВІЛ-інфікованих дітей проти дифтерії та правця. В Україні вивчення гуморального імунітету проти цих бактеріальних інфекцій у дітей з ВІЛ-інфекцією проводиться вперше.

## Матеріали і методи

Дослідження поствакцинального імунітету проти дифтерії та правця проведено в 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 здійснено оцінку вакцинального статусу. Діти отримали щеплення згідно з Національним календарем профілактичних щеплень (Наказ № 48 від 03.02.2006 року та Наказ № 595 від 16.09.2011 року). Була проаналізована медична документація для визначення дати вакцинації дітей проти дифтерії та правця, кількості отриманих доз вакцини.

Ретроспективне дослідження клініко-імунологічних показників ВІЛ-інфекції та специфічного імунітету проти дифтерії та правця проведено в 59 ВІЛ-інфікованих дітей (основна група), які отримали щеплення дифтерійним та правцевим анатоксинами в складі вакцини АКДП/АаКДП та ревакцинацію вакцинами АаКДП/АДП/АДП-м. Десять дітей (16,9 %) отримали 3 дози вакцини, 29 дітей — 4 дози вакцини, 20 дітей (33,8 %) — 5 доз вакцини. Лише 20 з 59 дітей (33,8 %) були повністю щеплені за Календарем проти цих патогенів.

Показники поствакцинального імунітету проти дифтерії та правця дітей основної групи порівнювались з даними 17 дітей групи контролю, не інфікованих ВІЛ. Двоє дітей (11,7 %) отримали 6 доз вакцини, 11 дітей (64,7 %) — 5 доз і 4 дитини (23,5 %) — 4 дози вакцини.

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 субпопуляції лімфоцитів визначали за допомогою методу проточної цитометрії з використанням моноклональних антитіл. Імунологічна стадія ВІЛ-інфекції в дітей визначена з урахуванням відсоткових показників CD4+ Т-лімфоцитів у дітей молодших 5 років та кількості CD4+ Т-лімфоцитів у дітей старших 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 поствакцинального імунітету проти дифтерії та правця.

Вірусологічна діагностика ВІЛ-інфекції застосовувалась для оцінки ефективності АРТ (кількісна полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) для визначення рівня вірусної РНК в плазмі крові).

Дослідження поствакцинального імунітету проти дифтерії та правця проведено в дітей обох груп шляхом визначення рівня специфічних антитіл класу IgG до дифтерійного анатоксину за допомогою імуноферментних тест-систем Diphtherie

Toxoid IgG ELISA виробництва Demeditec Diagnostics GmbH та специфічних антитіл класу IgG до правцевого анатоксину з використанням імуноферментних тест-систем Tetanus Toxoid IgG ELISA виробництва Demeditec Diagnostics GmbH (захисний титр антитіл > 0,1 МО/мл).

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

## Результати та обговорення

### I. Клініко-імунологічна характеристика дітей з ВІЛ-інфекцією

Серед 59 дітей основної групи було 29 дівчаток та 30 хлопчиків. Середній вік пацієнтів становив 9,2 року (від 1,6 до 15,5 року). Усі діти були інфіковані ВІЛ перинатально. Перша клінічна стадія ВІЛ-інфекції встановлена у 2 дітей (3,4 %), II клінічна стадія — у 36 дітей (61,0 %), III — у 17 дітей (28,8 %) і IV — у 4 дітей (6,7 %). Виявлено, що більшість дітей (38/59, 64,4 %) мали легкі клінічні прояви ВІЛ-інфекції (I і II клінічні стадії захворювання).

Антиретровірусна терапія розпочата в 14 (23,7 %) дітей з тяжкою імуносупресією, у 32 (54,2 %) дітей із середньотяжкою імуносупресією, 13 із 59 (22,0 %) дітей не мали імуносупресії на початок лікування. Лікування отримували 89,8 % (53/59) дітей досліджуваної групи. На момент дослідження специфічного імунітету проти дифтерії та правця 11,8 % (7/59) дітей, які отримували АРТ, знаходились у стані імуносупресії, із них у 2 (3,3 %) дітей зберігалися показники тяжкої імуносупресії. Рівень CD4+ Т-лімфоцитів у межах вікової норми мали 88,2 % дітей, які отримували АРТ. У 47 з 54 дітей (79,6 %), що знаходились на лікуванні, спостерігалась добра вірусологічна ефективність АРТ (вірусне навантаження ВІЛ у сироватці крові не визначалось і становило < 40 копій/мкл). Серед 6 дітей, які не отримували лікування ВІЛ-інфекції, у 3 не виявлено імуносупресії, 3 дітей мали легкий ступінь імуносупресії. Отже, переважна більшість дітей з ВІЛ-інфекцією (49/59, 83,0 %) не мала імуносупресії на момент проведення дослідження.

Серед дітей контрольної групи було 7 дівчаток та 10 хлопчиків. Середній вік дітей контрольної групи був вищий, ніж вік дітей основної групи (12,1 року).

### II. Дослідження поствакцинального імунітету дифтерії та правця у ВІЛ-інфікованих дітей

Проведене ретроспективне дослідження вакцинального статусу 142 дітей з ВІЛ-інфекцією показало недостатній рівень охоплення щепленнями проти дифтерії та правця. Вакцинацію проти дифтерії та правця (не менше 3 доз вакцини АаКДП або АКДП) отримали 63,4 % (90/142) ВІЛ-інфікованих дітей, що значно менше від охоплення щепленнями дітей загалом у популяції. Повністю отримали вакцинацію згідно з Календарем

профілактичних щеплень проти цих бактеріальних інфекцій лише 19,7 % (28/142) ВІЛ-інфікованих дітей. У групі дітей, не інфікованих ВІЛ, повністю щепленими проти дифтерії та правця були 13 із 17 дітей (76,5 %). На недостатній рівень охоплення щепленнями проти дифтерії та правця дітей з ВІЛ-інфекцією вказують інші вчені [8]. У дослідженні, проведеному у Швейцарії, рівень охоплення щепленнями ВІЛ-інфікованих дітей проти цих патогенів за Календарем був 62 % [7]. У той же час італійські вчені відзначають вищий рівень охоплення вакцинацією проти дифтерії/правця — 84,6 %, що узгоджується з даними досліджень в Африці [12, 14]. Недостатній рівень охоплення щепленнями дітей з ВІЛ-інфекцією може бути зумовлений швидким розвитком імунодефіциту, складнощами з проведенням вакцинації та ревакцинації проти дифтерії та правця в дітей з імуносупресією [13]. Однією з причин затримки у проведенні щеплення можуть бути сумніви в безпеці вакцинації імунокомпрометованих осіб.

При обстеженні 59 ВІЛ-інфікованих дітей, щеплених проти дифтерії та правця, захисний рівень антитіл проти правця визначений у 71,2 % дітей (42/59); у 20,3 % (12/59) дітей основної групи рівень антитіл проти правця був нижчим від захисного (табл. 1). Усі 17 дітей з групи контролю (100 %) мали достатній захисний рівень антитіл проти правця. Середній рівень антитіл до правця в сироватці крові був вірогідно нижчим у ВІЛ-інфікованих дітей (0,28 МО/мл) порівняно з дітьми, не інфікованими ВІЛ (0,53 МО/мл);  $p < 0,001$ .

На протипагу захисту проти правця, захисний рівень антитіл проти дифтерії визначений лише в 12 (20,3 %) із 59 щеплених ВІЛ-інфікованих дітей; 13 дітей (22,0 %) були частково захищені проти цієї інфекції. Імунний захист проти дифтерії був кращим у дітей групи контролю; у 7 (41,7 %) із 17 дітей з групи контролю визначено захисний рівень антитіл проти цього збудника, ще в 7 дітей рівень антитіл був нижчим від захисного. Середній рівень антитіл проти дифтерії в сироватці крові був вірогідно нижчим у ВІЛ-інфікованих дітей (0,22 МО/мл) порівняно з дітьми, не інфікованими ВІЛ (0,43 МО/мл);  $p < 0,001$ .

Захищеними проти обох патогенів були лише 18,6 % дітей основної групи порівняно з 41,2 % дітей групи контролю. Особливо слід відмітити

надзвичайно низький рівень серопротекції ВІЛ-інфікованих дітей проти дифтерії. Ураховуючи спалах дифтерії в країні в 1990-х роках, необхідна висока настороженість щодо можливого виникнення цього захворювання при недостатньому рівні захисту дітей з ВІЛ-інфекцією [11]. Важливість захисту проти правця осіб із ВІЛ-інфекцією підкреслюють дані нещодавно опублікованого дослідження про те, що 12 із 21 (57 %) пацієнта з правцем були ВІЛ-інфіковані [5].

Отримані нами результати щодо недостатнього імунного захисту проти дифтерії та правця узгоджуються з даними інших досліджень. Учені з Італії визначили наявність антитіл проти правця в 43,6 % дітей, проти дифтерії — у 12,8 % дітей з ВІЛ-інфекцією [13]. Дослідження, проведене в Кенії, показало, що 52,7 % ВІЛ-інфікованих дітей були серопозитивними до правця перед початком АРТ [4]. Систематичний аналіз чотирьох проспективних досліджень вказує на загальну частку серопротекції проти правця 78 і 43 % через 2 і 5 років після вакцинації відповідно [6]. Менша тривалість імунного захисту проти дифтерії та правця може бути зумовлена недостатністю первинної імунної відповіді після імунізації та швидкою втратою захисного рівня антитіл. Хоча початок АРТ та відновлення імунної системи дозволяють покращити в більшості дітей відповідь на імунізацію, не в усіх відбувається повне відновлення функцій імунної системи [10].

Середній вік початку вакцинації проти дифтерії та правця у ВІЛ-інфікованих дітей був дещо більшим, ніж у дітей, не інфікованих ВІЛ ( $8,6 \pm 1,6$  і  $5,4 \pm 1,0$  місяця відповідно), однак вірогідної різниці між ними не виявлено. Первинний вакцинальний комплекс проти дифтерії та правця ВІЛ-інфіковані діти отримали вірогідно пізніше (у середньому у віці  $16,3 \pm 2,2$  місяця), ніж діти групи контролю (у віці  $9,0 \pm 1,6$  місяця;  $p < 0,05$ ). Ураховуючи пізніші терміни початку та закінчення первинної імунізації проти дифтерії та правця в дітей з ВІЛ-інфекцією, імовірно, частина дітей отримала ці щеплення на тлі прогресуючої імуносупресії.

Хоча середній інтервал після останнього щеплення проти дифтерії та правця в дітей групи контролю ( $6,80 \pm 0,52$  року) був навіть більшим, ніж у ВІЛ-інфікованих дітей ( $5,10 \pm 0,38$  року), діти контрольної групи мали кращий імунний захист проти правця та дифтерії (100 та 41,7 %) по-

**Таблиця 1. Рівень антитіл проти дифтерії та правця в дітей, які отримали щеплення**

Наявність специфічних антитіл	ВІЛ-інфіковані діти, n (%) N = 59	Група контролю, n (%) N = 17
Проти правця > 0,1 МО/мл	54 (91,5)	17 (100,0)
0,1–0,01 МО/мл	<b>42 (71,2)</b> 12 (20,3)	<b>17 (100)</b>
Проти дифтерії > 0,1 МО/мл	25 (42,3)	14 (82,3)
0,1–0,01 МО/мл	<b>12 (20,3)</b> 13 (22,0)	<b>7 (41,1)</b> 7 (41,1)

рівняно з дітьми досліджуваної групи (71,2 та 20,3 % відповідно). Це свідчить про швидшу втрату імунного захисту проти цих патогенів у дітей з ВІЛ-інфекцією.

Із метою визначення прогностичних чинників тривалості імунної відповіді проти дифтерії та правця діти основної групи були розподілені на 4 підгрупи за наявністю захисного рівня антитіл проти правця та дифтерії (табл. 2). Аналіз вакцинального анамнезу дітей вказаних груп виявив відмінності в терміні початку імунізації проти цих бактеріальних інфекцій. Майже всі діти, які не мали імунного захисту, розпочинали щеплення на першому році життя. Середній термін після останнього щеплення проти дифтерії та правця був вірогідно вищим серед дітей, не захищених проти цих збудників, що свідчить про втрату антитіл зі збільшенням терміну після імунізації.

Як показали результати дослідження, наявність серопротекції до правця та дифтерії у ВІЛ-інфікованих дітей частіше асоціювалась з *раннім початком лікування ВІЛ-інфекції*. Середній вік призначення АРТ в групі дітей, що не мали антитіл проти правця та дифтерії, був вірогідно більшим порівняно з групою дітей, захищених проти цих патогенів (табл. 2). Ранній початок АРТ у віці

< 2 років відзначався у вірогідно більшої частки ВІЛ-інфікованих дітей, захищених проти правця та дифтерії, порівняно з дітьми, які не мали захисного рівня антитіл проти цих збудників. Відомо, що раннє призначення лікування ВІЛ-інфекції дозволяє швидко припинити реплікацію ВІЛ і запобігти прогресуванню імуносупресії. Важливим є збереження функції В-лімфоцитів при ранньому початку АРТ у дітей, яка суттєво порушується і недостатньо відновлюється при пізньому призначенні лікування [2]. За відсутності імуносупресії в дітей з ВІЛ-інфекцією можливе досягнення ефективного й тривалого захисту проти вакцинокеруваних інфекцій [2].

Одним із прогностичних чинників наявності імунної відповіді до правця та дифтерії був *початок щеплення на АРТ*. Діти з ВІЛ-інфекцією, що мали антитіла проти цих збудників, частіше розпочинали вакцинацію на АРТ. Водночас усі діти без імунного захисту проти правця та дифтерії отримали первинний вакцинальний комплекс до початку АРТ ( $p < 0,01$ ). Відсутність серопротекції в переважній більшості дітей, які розпочали імунізацію до початку АРТ, свідчить про недостатню первинну імунну відповідь на щеплення й швидке зниження специфічного імунітету, яке може

**Таблиця 2. Предиктори імунного захисту ВІЛ-інфікованих дітей проти правця та дифтерії**

Характеристика	Антитіла проти правця > 0,1 МО/мл N = 42	Антитіла проти правця < 0,1 МО/мл N = 17	p	Антитіла проти дифтерії > 0,1 МО/мл N = 12	Антитіла проти дифтерії < 0,1 МО/мл N = 47	p
Вік дітей на момент обстеження, роки	8,8 ± 0,3	10,2 ± 0,6	0,03	8,4 ± 0,2	9,5 ± 0,5	0,71
Вік на час першого щеплення: < 12 місяців, n (%)	34 (56,1)	17 (100,0)		8 (66,6)	43 (91,4)	
> 12 місяців, n (%)	8 (43,9)	–		4 (33,4)	4 (8,6)	
Середній термін після останнього щеплення, років	4,7	6,1	0,023	4,0	5,4	0,12
Вакцинація згідно з Календарем, n (%)	16 (38,1)	4 (23,5)		4 (33,3)	16 (34,0)	0,2
Частка дітей, що отримують АРТ, n (%)	38 (90,4)	100 %		10 (83,3)	43 (91,4)	
Початок вакцинації на АРТ, n (%)	7 (36,5)	–		3 (25,0)	4 (8,5)	
Вік початку АРТ, місяці	37,0	65,0	0,003	37,3	48,3	< 0,05
Ранній початок АРТ (< 2 років), n (%)	15 (35,7)	1 (5,8)	< 0,01	6 (50,0)	10 (21,2)	< 0,01
Тривалість АРТ, роки	5,3 ± 0,4	4,9 ± 0,6		5,0 ± 0,3	5,2 ± 0,5	
Клінічні стадії за ВООЗ, n (%)						
I–II	29 (69,0)	9 (52,9)		9 (75,0)	29 (61,7)	
III–IV	13 (31,0)	8 (47,1)		3 (25,0)	18 (38,3)	
CD4+, відсоток на час обстеження	35,3 ± 2,0	32,8 ± 1,9	0,47	33,7 ± 1,8	32,9 ± 1,7	0,1
CD4+, кількість на час обстеження	957 ± 73	792 ± 74	0,19	828 ± 71	922 ± 76	0,22
CD4+, відсоток на початок АРТ	18,8 ± 1,0	14,8 ± 1,7	0,045	20,3 ± 1,8	17,4 ± 1,4	0,05
CD4+, кількість на початок АРТ	860 ± 95	430 ± 69	0,005	935 ± 81	656 ± 70	0,05

бути зумовлене порушенням формування імунологічної пам'яті. Водночас початок вакцинації на АРТ свідчить про відновлення функцій клітинної та гуморальної ланок імунної системи у ВІЛ-інфікованих дітей, і як результат — покращання імунної відповіді на щеплення та формування імунологічної пам'яті до правцевого й дифтерійного анатоксинів. Отже, діти з перинатальним інфікуванням ВІЛ повинні якомога раніше розпочати АРТ, до початку календарної вакцинації.

Встановлено, що наявність імунного захисту проти правця та дифтерії у ВІЛ-інфікованих дітей асоціювалась з вірогідно вищим відсотком та кількістю CD4+ Т-лімфоцитів на початок АРТ порівняно з показниками у групі дітей, не захищених проти цих бактеріальних інфекцій (табл. 2). Рівень CD4+ Т-лімфоцитів відображає ступінь пригнічення вірусом імунної системи до початку лікування ВІЛ-інфекції. Оскільки в більшості дітей (77,9 %) відзначались ознаки тяжкої та середньотяжкої імуносупресії на початок АРТ, відповідь на вакцинацію в них могла бути недостатньо ефективною.

Показники CD4+ Т-лімфоцитів на час обстеження поствакцинального імунітету проти дифтерії та правця не відрізнялись у дітей в групах, захищених та не захищених проти цих збудників. Незважаючи на добру ефективність АРТ і відновлення імунної системи, про що свідчать показники CD4+ Т-лімфоцитів на час проведення дослідження, 28,8 % дітей з ВІЛ-інфекцією не мали достатнього імунного захисту проти правця, а 79,4 % дітей — проти дифтерії.

## Висновки

Отримані нами дані підкреслюють важливість удосконалення стратегії захисту ВІЛ-інфікованих дітей, уразливих щодо вакцинокерованих інфекцій, які втратили імунний захист після вчасно проведеної вакцинації. Особливо це актуально для дітей, які були щеплені до початку АРТ, найбільш імовірно, на тлі імуносупресії. Виникає необхідність введення додаткових доз вакцини проти дифтерії та правця в дітей з ВІЛ-інфекцією, які втратили захисний рівень антитіл. Надзвичайно важливо проводити вчасно ревакцинацію для формування ефективного захисту від цих бактеріальних інфекцій. Сучасні рекомендації групи експертів із вакцинації Європейської асоціації РЕНТА вказують на необхідність контролю рівня специфічних антитіл у дітей, що отримали курс вакцинації перед тим, як у них була виявлена імуносупресія, зумовлена ВІЛ. Оцінку імунного захисту проти дифтерії та правця рекомендують проводити з 5-річним інтервалом: у 4–6 років, 9–11 років і у віці 14–16 років. За відсутності захисного рівня антитіл у ВІЛ-інфікованих дітей, що отримали імунізацію, рекомендується введення додаткових, бустерних доз вакцини проти дифтерії та правця [9].

Отже, враховуючи різну потребу в захисті проти вакцинокерованих інфекцій вразливої популяції

ВІЛ-інфікованих дітей, насамперед слід чітко дотримуватись визначеної Календарем тактики імунізації з метою досягти адекватного та тривалого імунного захисту. Частині дітей з ВІЛ-інфекцією може бути рекомендований індивідуальний підхід в імунізації для створення надійного захисного імунітету проти вакцинокерованих інфекційних збудників.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

## Список літератури

1. Volokha A, Chernyshova L, Raus I. Vaktsynacia ditey z VIL-infektsieiu. Metodichni rekomendatsii; 2015. 28s.
2. Cagigi A, Cotugno N, Giaquinto C. et al. Immune reconstitution and vaccination outcome in HIV-1 infected children. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2012;8:12:1784-1794. doi:10.4161/hv.21827
3. Choudhury SA, Matin F. Subnormal and waning immunity to tetanus toxoid in previously vaccinated HIV-infected children and response to booster doses of the vaccine. *International Journal of Infectious Diseases* 2013;17: e1249-e1251. doi:10.1016/j.ijid.2013.07.008
4. Farquhar C, Wamalwa D, Selig S, et al. Immune responses to measles and tetanus vaccines among Kenyan human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected children pre- and post-highly active antiretroviral therapy and revaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:295-9. doi:10.1097/INF.0b013e3181903ed3
5. Grabmeier-Pfistershammer K, Herknerb H, Touzeau-Romera V, et al. Low tetanus, diphtheria and acellular pertussis (Tdap) vaccination coverage among HIV infected individuals in Austria. *Vaccine* 2015. doi:10.1016/j.vaccine.2015.06.056
6. Kernéis S, Launay O, Turbelin C, et al. Long-term immune responses to vaccination in HIV-Infected patients: a systematic review and meta-analysis // *Clinical Infectious Diseases* 2014;58(8):1130-9. doi:10.1093/cid/cit937
7. Mayers C, Posfay-Barbe KM, Aebi C, et al. Determinants of vaccine immunity in the cohort of human immunodeficiency virus-infected children living in Switzerland. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:11:996-1001. doi:10.1097/INF.0b013e3181a78348
8. Manno EC, Bamford A, Rojo P, Volokha A, et al. 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* 19–22 July 2015. P. 272
9. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A, et al. Guidance on Vaccination of HIV-Infected Children in Europe. *HIV Medicine* 2012;13(6):333-336. doi:10.1111/j.1468-1293.2011.00982.x
10. Sutcliffe CG, Moss WJ. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? *Lancet Infect Dis* 2010;10:630-4. doi:10.1016/S1473-3099(10)70116-X
11. Rosenblatt HM, Song LY, Nachman SA, et al. Tetanus immunity after diphtheria, tetanus toxoids, and acellular pertussis vaccination in children with clinically stable HIV infection. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:698-703. doi:10.1016/j.jaci.2005.05.016
12. Salawu L, Ndakotsu MA. Tetanus antibody in Nigerians living with HIV/AIDS: A preliminary report. *Malaysian Journal of Microbiology* 2010;6(2):111-114.
13. Sticchi L, Bruzzone B, Caligiuri P, et al. Seroprevalence and vaccination coverage of vaccinepreventable diseases in perinatally HIV-1-infected patients. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 2015;11:1:263-269. doi:10.4161/hv.36162
14. Tejiokem MC, Gouandjika I, Be'niguel L. HIV-Infected children living in Central Africa have low persistence of antibodies to vaccines used in the Expanded Program on Immunization. *PLoS ONE* 2(12): e1260. doi:10.1371/journal.pone.0001260

Отримано 02.11.2016 ■

Волоха А.П.<sup>1</sup>, Раус І.В.<sup>2</sup>, Донской Б.Е.<sup>3</sup>, Чернышова Л.И.<sup>1</sup>, Чернышов В.П.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

<sup>2</sup>Киевский городской центр ВИЧ/СПИД, г. Киев, Украина

<sup>3</sup>ГУ «НИИ педиатрии, акушерства и гинекологии», г. Киев, Украина

### ИММУНИТЕТ ПРОТИВ ДИФТЕРИИ И СТОЛБНЯКА У ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ

**Резюме.** По данным исследования выявлен более низкий уровень охвата прививками ВИЧ-инфицированных детей против дифтерии и столбняка (63,3 %), чем в целом в популяции. Большая часть детей с ВИЧ-инфекцией (79,4 %), привитых против этих возбудителей, не имели протективного уровня антител против дифтерии. Защитный уровень антител против столбняка отсутствовал у 28,8 % ВИЧ-инфицированных детей, получивших вакцинацию против столбняка. ВИЧ-инфицированные дети, неиммунные против дифтерии и столбняка, являются группой риска по возможному заболеванию этими инфекциями. Основные

предикторы наличия иммунной защиты против дифтерии и столбняка — раннее начало лечения ВИЧ-инфекции (в первые 2 года жизни), проведение вакцинации на АРТ и высокий уровень CD4+ Т-лимфоцитов на начало АРТ. ВИЧ-инфицированным детям, получившим прививки против дифтерии и столбняка до начала АРТ, рекомендовано проведение контроля уровня специфических антител, при отсутствии защитного уровня антител — дополнительную ревакцинацию против этих бактериальных инфекций. **Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция; дифтерия; столбняк; прививка; дети

Volokha A.P.<sup>1</sup>, Raus I.V.<sup>2</sup>, Donskoy B.Ye.<sup>3</sup>, Chernyshova L.I.<sup>1</sup>, Chernyshov V.P.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv, Ukraine

<sup>2</sup>Kiev City AIDS Center, Kyiv, Ukraine

<sup>3</sup>SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology», Kyiv, Ukraine

### IMMUNITY TO DIPHTHERIA AND TETANUS IN HIV-INFECTED CHILDREN

**Abstract. Background.** HIV infected patients are at risk for vaccine-preventable infections such as tetanus and diphtheria. It is important to know about the protection of HIV-infected children from these infections, as there is a risk even after complete immunization. The protective immunity after vaccination against diphtheria and tetanus is measured by the antibodies level against these pathogens. The **aim** of this study was to evaluate the persistence of immunity to tetanus and diphtheria toxoid in HIV-infected children. **Materials and methods.** The protective immunity against diphtheria and tetanus was studied in children with HIV infection in the Kyiv City AIDS Center. Immunization rate was evaluated in 142 HIV-infected children. Serum samples were obtained in 59 HIV-infected children (study group) vaccinated against diphtheria and tetanus toxoid during routine check-ups. The results of anti-tetanus and anti-diphtheria antibodies were compared with the data of 17 children without HIV (the control group). The mean age of HIV-infected patients was 9.2 years old (range from 1.6 to 15.5 years old). Most children (38/59, 64.4 %) had mild clinical manifestations of HIV infection (I and II clinical stage of the disease). 89.8 % (53/59) of children of the group received antiretroviral therapy. The level of CD4+ T-lymphocytes within age norms was in 88.2 % of children receiving ART. **Results.** The research revealed lower vaccination coverage of HIV-infected children against diphtheria and tetanus (63.3 %) than in the general population. Only 19.7 % (28/142) of HIV-infected children were fully vaccinated according to

the National schedule against these bacterial infections. A large proportion of children with HIV infection (79.3 %) vaccinated against these pathogens does not have protective levels of antibodies against diphtheria. The protective level of antibodies against tetanus was absent in 28.8 % of vaccinated HIV-positive children. Mean level of tetanus antibodies in serum was significantly lower in HIV-infected children (0.28 IU/ml) compared to the children not infected with HIV (0.53 IU/ml),  $p < 0.001$ . The average serum level of antibodies against diphtheria was also significantly lower in HIV-infected children (0.22 IU/ml) compared to the children not infected with HIV (0.43 IU/ml),  $p < 0001$ . Only 18.6 % of children in the study group were protected against both pathogens compared with 41.2 % of children in the control group. HIV-infected children are not immune to diphtheria and tetanus and are at risk of these infections. **Conclusions.** The main predictor of immune protection against diphtheria and tetanus is an early treatment of HIV infection (in the first 2 years of life), higher levels of CD4 + T-cells at the beginning of ART and ART vaccination after being started on ART. We recommend controlling the level of specific antibodies HIV-infected children who have received vaccination against diphtheria and tetanus before the ART beginning. In case of the absence of protective antibodies an extra booster against these bacterial infections is recommended to HIV-infected children.

**Keywords:** HIV infection; diphtheria; tetanus; vaccination; children