

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИЙ ФЕДЕРАЛЬНОГО МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКОГО
АГЕНТСТВА»

На правах рукописи

РУЛЕВА

Анна Александровна

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

14.01.09 – инфекционные болезни

Д и с с е р т а ц и я

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Харит Сусанна Михайловна

профессор, доктор медицинских наук

Санкт-Петербург – 2016

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1. Общие принципы вакцинации ВИЧ-инфицированных детей.....	11
1.2. Вакцинопрофилактика кори, эпидемического паротита, краснухи у ВИЧ-инфицированных.....	14
1.2.1. Клинико-иммунологическая характеристика безопасности иммунизации против кори, эпидемического паротита, краснухи у ВИЧ-инфицированных.....	14
1.2.2. Эффективность иммунизации против кори, эпидемического паротита, краснухи у ВИЧ-инфицированных, длительность сохранения специфических антител.....	18
1.3. Ветряная оспа и ее профилактика у ВИЧ-инфицированных	21
1.3.1. Безопасность и эффективность вакцинации против ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных.....	24
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	28
2.1. Общая характеристика обследованных детей и используемых вакцин.....	28
2.2. Критерии оценки течения поствакцинального периода.....	30
2.3. Методы лабораторной диагностики.....	31
2.4. Статистическая обработка результатов исследования.....	33
ГЛАВА 3. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИММУНИЗАЦИИ ПРОТИВ КОРИ, ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПАРОТИТА, КРАСНУХИ У ДЕТЕЙ С ВИЧ ИНФЕКЦИЕЙ.....	35
3.1. Клиническое течение поствакцинального периода при иммунизации (вакцинации и ревакцинации) против кори, эпидемического паротита, краснухи у детей с ВИЧ инфекцией.....	35
3.2. Динамика некоторых иммунологических показателей при вакцинации	

против кори, эпидемического паротита, краснухи у детей с ВИЧ инфекцией.....	43
ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИТЕЛООБРАЗОВАНИЯ ПРИ ИММУНИЗАЦИИ ПРОТИВ КОРИ, ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПАРОТИТА, КРАСНУХИ ДЕТЕЙ С ВИЧ ИНФЕКЦИЕЙ	51
4.1. Специфическое антителообразование при вакцинации против кори, эпидемического паротита, краснухи у детей с ВИЧ инфекцией.....	51
4.2. Специфический иммунитет против кори, эпидемического паротита, краснухи у детей с ВИЧ инфекцией после ревакцинации.....	59
ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СПЕЦИФИЧЕСКОЕ АНТИТЕЛООБРАЗОВАНИЕ ПРИ ВАКЦИНАЦИИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ ПРОТИВ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ.....	68
5.1. Клинико-иммунологическая характеристика течения поствакцинального периода при вакцинации против ветряной оспы у ВИЧ- инфицированных детей.....	68
5.2. Специфическое антителообразование при вакцинации против ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей.....	72
ГЛАВА 6. ТАКТИКА ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ С ВИЧ ИНФЕКЦИЕЙ ЖИВЫМИ ВАКЦИНАМИ.....	75
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	78
ВЫВОДЫ.....	91
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	95
УКАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ.....	96

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

ВИЧ инфекция остается одной из основных проблем глобального общественного здравоохранения: на сегодняшний день он унес более 34 миллионов человеческих жизней. В конце 2014 года в мире насчитывалось примерно 36,9 (34,3-41,4) миллионов людей живущих с ВИЧ и 1,2 (1,0-1,5) миллиона человек умерли [10]. В Российской Федерации на 31 января 2014 г. зарегистрировано 907 607 инфицированных людей (494,6 на 100 тысяч), в том числе 9 004 ребенка, из них 7 246 (80,47%) рожденных ВИЧ-инфицированными матерями [25, 26, 32]. Дети, рожденные ВИЧ-инфицированными женщинами, в результате сниженной трансплацентарной передачи материнских антител и быстрой их утратой, имеют высокий риск инфекционных заболеваний [35, 88, 142, 146]. У детей с состоявшимся инфицированием с возрастом усугубляются иммунологические дефекты, что также обуславливает высокую восприимчивость к инфекциям и более тяжелое их течение [30, 33, 184].

Вакцинация является фактором, улучшающим качество жизни ВИЧ-инфицированных детей и взрослых [84, 159]. В ряде исследований было показано, что ВИЧ-инфицированные способны вырабатывать специфические антитела, но титры могут быть низкими или быстро утрачиваются [91, 96, 114]. При этом длительность персистенции поствакцинальных антител систематически не изучалась. С целью увеличения эффективности вакцинации предполагается использование более высоких доз антигенов в вакцинах и/или применение дополнительных ревакцинаций у детей с ВИЧ инфекцией. Пока четких рекомендаций на этот счет нет. Данное обстоятельство определяет необходимость разработки тактики иммунизации ВИЧ-инфицированных детей на основании оценки ее безопасности, эффективности с учетом динамики уровня защитных антител.

Степень разработанности темы исследования

Основанием для проведения диссертационного исследования послужили результаты научных открытий в области изучения проблем вакцинации ВИЧ-инфицированных детей. Существующие международные исследования свидетельствуют, что вакцинация живыми аттенуированными вакцинами против кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы безопасна при количестве CD4+ лимфоцитов $\geq 15\%$ и отсутствии клинических признаков иммунодефицита [15, 115, 146]. Однако, специфический иммунный ответ на вакцинные антигены, в частности, на коревой вирус, значительно снижен и быстро утрачивается [116, 117, 118, 131]. Исследования в отношении персистенции вакцинальных антител у ВИЧ-инфицированных ограничены, в России отсутствуют. В ходе настоящей работы установлена достоверно более низкая иммунологическая эффективность коревой вакцинации и ревакцинации у ВИЧ-инфицированных в сравнении с детьми с ВИЧ негативным статусом, более быстрая утрата коревых и паротитных антител, что свидетельствует о необходимости дополнительных ревакцинаций. Выявлено несоответствие уровня антителообразования при однократной вакцинации против ветряной оспы с высоким эпидемиологическим эффектом, что определяет необходимость изучения других механизмов специфической защиты.

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Оценить клиническое течение поствакцинального периода при иммунизации (вакцинации и ревакцинации) живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита, краснухи детей с ВИЧ инфекцией;

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

Научная новизна исследования

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

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

утрачивают антитела к вирусу кори 33,4% - (ГС-25%); к эпидемическому паротиту - 77,8% (что в 1,7 раза выше, чем в ГС – 45%).

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

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

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

Теоретическая и практическая значимость исследования

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

Подтверждена клиническая и иммунологическая безопасность

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

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

Методология и методы исследования

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

Положения, выносимые на защиту

1. Иммунизация живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита, краснухи ВИЧ-инфицированных детей клинически и иммунологически безопасна, несмотря на то, что вакцинальные реакции у ВИЧ-инфицированных детей при вакцинации развиваются чаще, чем в группе сравнения (17,5 % и 2,4%, $p\chi^2 < 0,05$). При ревакцинации у ВИЧ-инфицированных вакцинальные реакции возникают в 1,3 раза реже, а интеркуррентные заболевания в 3,4 раза реже, чем при первом введении вакцины.
2. Эффективность вакцинации против кори и эпидемического паротита у ВИЧ-инфицированных детей достоверно ниже, чем в группе сравнения: через $4,3 \pm 0,3$ года не защищено против кори – 41,2% (ГС 10,7%, $p\chi^2 < 0,05$), эпидемического паротита - 76,2% (ГС 42,9%, $p\chi^2 < 0,05$), через $7,34 \pm 1,0$ лет после ревакцинации серонегативны к вирусу кори - 33,4% (ГС-25%), к вирусу эпидемического паротита - 77,8% (ГС – 45%), что определяет

целесообразность дополнительных ревакцинаций. Эффективность вакцинации против краснухи не отличается от группы сравнения.

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

Степень достоверности и апробация результатов исследования

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

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

Основные положения и результаты работы доложены и обсуждены на научно-практическом симпозиуме «Женщина, ребенок и ВИЧ. Последние

достижения» 28.05.2013; на VIII Международном конгрессе «Рациональная Фармакотерапия – 2013» 12.10.2013; на заседании Санкт-Петербургского отделения "Союза педиатров России" Вторичные иммунодефициты у детей. 04.03.2014; на Итоговой научно-практической конференции «Актуальные вопросы инфекционных заболеваний у детей» 10.03.2015.

По материалам диссертационного исследования опубликовано 5 печатных работ, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях ВАК РФ и 2 учебно-методических пособия.

Личный вклад автора

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

Объем и структура диссертации

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

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общие принципы вакцинации ВИЧ-инфицированных

ВИЧ-инфицированные люди имеют потенциально высокий риск заражения инфекционными заболеваниями и тяжелого их течения [9, 41, 130]. Этому способствует истощение Т-клеточного звена, недостаточная активации и дифференцировка В-клеток [98]. Так, заболеваемость инвазивными формами пневмококковой инфекции у детей с ВИЧ инфекцией в 30 раз превышает показатели заболеваемости у детей с ВИЧ негативным статусом [1, 47, 94, 172]. Исследования в ДР Конго и Замбии показали, что уровень летальности от кори у ВИЧ инфицированных: 28% против 8,3% по сравнению с ВИЧ-негативными детьми [153], по некоторым данным, до 40% и у 80% развиваются тяжелые осложнения [93]. Туберкулез, развивающийся у пациентов при тяжелой иммуносупрессии, часто носит генерализованный характер с одновременным поражением нескольких систем и органов [37, 130, 169]. Рост количества ВИЧ-инфицированных лиц и значительное увеличение продолжительности их жизни на фоне антиретровирусной терапии (ВААРТ) ставят вопрос о необходимости вакцинации этих пациентов. [92, 151, 154].

Согласно существующим международным рекомендациям АСIP (США), EUCDC (ЕС), Австралии по вакцинации лиц, живущих с ВИЧ, все инактивированные вакцины безопасно применять при любой стадии заболевания, живые вакцины применяются при отсутствии иммунодефицита [15, 61, 58, 59, 115, 140]. ВОЗ рекомендует прививать ВИЧ-инфицированных детей и взрослых, имеющих бессимптомный статус почти всеми вакцинами, используемыми в рутинной практике [22, 119, 176]. Несмотря на описанное в нескольких исследованиях транзиторное повышение уровней РНК ВИЧ в плазме после иммунизации столбнячным анатоксином, вакциной от гриппа, пневмококковой и против гепатита В, ни одно из них не обнаружило длительного подъема вирусной нагрузки, снижения уровня CD4 Т-

лимфоцитов или усиленного прогрессирования ВИЧ заболевания после вакцинации [100, 119, 163]. Для АаКДС, конъюгированной пневмококковой и гемофильной вакцин показано, что как на фоне ВААРТ, так и без нее введение вакцины не усиливает репликацию ВИЧ [115, 145].

Живые вирусные и бактериальные вакцины несут повышенный риск ВИЧ инфицированным людям по причине возможности возникновения вакциноассоциированного заболевания, обусловленного неконтролируемой репликацией вакцинного штамма. Этот риск повышается только при тяжелом иммунодефиците в стадии СПИД. Серьезных и необычных побочных эффектов при применении вакцин против кори, эпидемического паротита, краснухи, ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных, при отсутствии тяжелой иммуносупрессии не выявлено [86, 115]. Моно- и ассоциированные препараты (за исключением MMRV) рекомендуется применять всем серонегативным лицам старше одного года после иммунологического обследования для подтверждения отсутствия иммунодефицита. Критерием его отсутствия кроме клинических данных (категория N, A, B), у детей 1-8 лет являются иммунологические категории 1 и 2: число CD4+ $\geq 15\%$ от общего числа лимфоцитов. Для лиц старше 8 лет - наличие CD4+ ≥ 200 клеток/мл. Вакцинация лиц при меньшем количестве CD4+ противопоказана [58, 59, 61, 65, 125, 140, 167, 179]. Препараты вводят двукратно, минимальный интервал между прививками варьирует от одного до нескольких месяцев. В регионах с высоким уровнем заболеваемости ВИЧ-инфекцией и корью ВОЗ допускает начинать прививки коревой вакциной с 6-месячного возраста. В таком случае, эти дети в возрасте 12-15 месяцев должны быть вакцинированы повторно [78, 179]. Постэкспозиционную профилактику кори у ВИЧ-инфицированных осуществляют иммуноглобулином человека нормальным для в/м введения или для в/в введения [170]. Постэкспозиционную профилактику ветряной оспы лицам с содержанием CD4+ клеток $\geq 15\%$ допускается проводить как вакциной [66], так и специфическим человеческим иммуноглобулином не

позже чем через 96 часов после контакта [154]. В России последние два препарата не зарегистрированы.

В России иммунизация ВИЧ-инфицированных детей осуществляется в рамках Национального Календаря и в соответствии с инструкциями по применению ИМБП [27]. При иммунизации учитываются: ВИЧ-статус ребенка, вид вакцины, показатели иммунного статуса, возраст, сопутствующие заболевания. Детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями и получивших трехэтапную химиопрофилактику передачи ВИЧ от матери ребенку, против туберкулеза прививают в родильном доме (БЦЖ-М). Детям, у кого молекулярными методами обнаружены НК ВИЧ, вакцинация не проводится. Дети, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями, прививаются против полиомиелита только инактивированной вакциной независимо от их ВИЧ-статуса. Иммунизация живыми вакцинами проводится при 1-й и 2-й иммунных категориях. После исключения диагноза «ВИЧ-инфекция» (В-23) дети иммунизируются живыми вакцинами без предварительного иммунологического обследования. Анатоксины, убитые и рекомбинантные вакцины вводят всем детям, при отсутствии выраженного иммунодефицита. Других официальных документов Минздрава России по данной проблеме на сегодняшний день нет. В инструкциях по медицинскому применению иммунобиологических препаратов раздел «противопоказания» для живых вакцин ограничен «первичными и вторичными иммунодефицитными состояниями».

Таким образом, общие принципы иммунизации людей с ВИЧ учитывают риски контакта с инфекцией и риски вакцинации в зависимости от вида используемой вакцины. При вакцинации живыми вакцинами у лиц с тяжелой иммуносупрессией возможно развитие вакциноассоциированных заболеваний. При соблюдении существующих международных рекомендаций большинство ВИЧ-инфицированных могут быть привиты и получить преимущества от вакцин. В России на сегодняшний день выполнение международных

требований осуществляется не полностью, возможно по причине отсутствия официальных национальных инструкций.

1.2. Вакцинопрофилактика кори, эпидемического паротита, краснухи у ВИЧ-инфицированных

1.2.1 Клинико-иммунологическая характеристика безопасности иммунизации против кори, эпидемического паротита, краснухи у ВИЧ-инфицированных

Рекомендации по вакцинации против кори, эпидемического паротита и краснухи (MMR) были разработаны еще в конце 1980-х начале 1990-х годов. В те годы у не привитых ВИЧ-инфицированных детей летальность от кори достигала 50% [123]. К 1999 г ассоциированная корь-паротит-краснушная вакцина была использована более чем у 1000 ВИЧ-инфицированных детей в США [126]. В 2006 г NASI (*National Advisory Committee on Immunization, USA*) рекомендовала рутинную вакцинацию против кори всем ВИЧ-инфицированным детям с асимптомным течением и с проявлениями заболевания без доказательств тяжелой иммуносупрессии.

Иммунизация против кори, эпидемического паротита, краснухи осуществляется живыми аттенуированными вакцинами. Отечественный коревой (штамм Л-16) и паротитный (штамм Л-3) вирусы культивируются на фибробластах эмбрионов японских перепелов; зарубежные коревые (штамм Эдмонстон, Загреб, ALK-C, CAM, Шанхай-191) и паротитные (штамм Jeryl Lynn, Urabe, Am9) – фибробластах куриных эмбрионов, краснушный (Wistar RA27/3) – на диплоидных клетках человека. Отличительной особенностью штамма *Jeryl Lynn* является наименьшая вероятность развития серозных менингитов в поствакцинальном периоде [72, 60]. Отечественными учеными было показано соответствие российских вакцин требованиям ВОЗ [16, 44, 45].

Живые аттенуированные штаммы вирусов размножаются в организме привитого человека и создают высоконапряженный и длительный иммунитет

[24]. Существенным является формирование специфического клеточного иммунитета, который сохраняется десятки лет [79, 82, 87, 108, 171]. Размножение вакцинного штамма определяет особенности клинических проявлений поствакцинального процесса, иммунных реакций, а также возможность развития вакциноассоциированных заболеваний у детей с ИДС [7].

Коревой вакцинальный процесс, а также применение других живых вакцин (паротитной, краснушной) протекает бессимптомно у 81-88% здоровых детей, у остальных - развиваются слабые, средней силы и очень редко сильные нормальные вакцинальные реакции, которые проявляются лихорадкой, интоксикацией, симптомами со стороны тропных органов [161]. Сроки появления вакцинальных реакций - 4 –15 дни совпадают с периодом пика вирусной репликации. По данным зарубежных авторов, повышение температуры тела отмечается у 10-15% привитых, а гипертермические реакции (выше 39°C) - в 1,4 - 2,4% случаев. Риск фебрильных судорог в те же сроки составляет приблизительно 1 на 3000 доз [97, 173]. Неблагоприятные события вакцинации происходят гораздо реже после 2-го введения MMR, чем после 1-й дозы [44]. У 2-5% привитых возможно развитие кореподобной сыпи между 7 и 12 днями. Увеличение околоушных слюнных желез на паротитную вакцину (через 10-14 дней и не позднее 42 дня) возникает у 0,5% вакцинированных штаммом *Jeryl Lynn*, у 1,3% штаммом *Urabe* и 3,1% - Л-Загреб. На краснушную вакцину возможно увеличение затылочных, шейных, заушных лимфоузлов, кратковременные сыпи [36]. В литературе нет достаточных сведений о частоте нежелательных явлений в поствакцинальном периоде у ВИЧ-инфицированных детей. По данным ретроспективного исследования отечественных авторов под руководством Снеговой Н.Ф. [35] у 7,9% детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей (в т.ч. с установленным диагнозом ВИЧ) регистрировались катаральные явления, сопровождающиеся в некоторых случаях повышением температуры в разные сроки после вакцинации MMR. Поствакцинальных осложнений

зарегистрировано не было. По данным проспективного наблюдения той же исследовательской группы анализ течения коревого вакцинального процесса у детей с ВИЧ показал, что в 88,1% случаев течение его было бессимптомным. У 18,3% привитых с 4 по 13 дни имели место клинические проявления вакцинального процесса в различных сочетаниях (повышение температуры, кашель, насморк, конъюнктивит, гиперемия зева) [6, 17]. Достоверных различий в частоте нежелательных явлений между группами наблюдения (ВИЧ, R-75, здоровые) не выявлено.

При вакцинации против кори известно супрессирующее воздействие вакцинального вируса на иммунный статус привитого, но выраженное в меньшей степени, чем при инфекции [13, 22, 50, 76, 157]. Характерный иммунологический признак коревой инфекции – переключение Th1 типа ответа на Th2 ответ. Профиль цитокинов в плазме демонстрирует снижение концентрации IL-1 увеличение уровней IFN- γ во время острой фазы, а затем переход к высоким уровням интерлейкина ИЛ-4 и ИЛ-10 в период выздоровления [80, 121]. Вакцинный вирус кори подавляет клеточный иммунитет в меньшей степени [124] и дисбаланс в Th1/Th2 звеньях иммунитета менее длительный, чем при коревом инфекционном процессе. При вакцинации в некоторых случаях описано снижение числа лимфоцитов и изменения в количестве их субпопуляций [50, 132]. Причиной лимфопении может является отсутствие активации апоптоза, о чем говорит стабильный уровень IL-18 [132]. Другие полагают, что лимфопения связана не с апоптозом активированных клеток или прямым цитопатическим действием вируса, а с перераспределением наивных лимфоцитов в ответ на стимуляцию антигеном [139].

Таким образом, введение живой вирусной вакцины (тривакцины корь-краснуха-паротит, или моновакцин) вызывает соответствующие перестройки в иммунной системе. Это касается дифференцировки Т-хелперов, продукции цитокинов, количества лимфоцитов и их субпопуляций. Эти реакции сходны с таковыми у больных, инфицированных корью, краснухой или эпидемическим

паротитом, но у здоровых людей выражены существенно слабее. У лиц с иммунодефицитом вакцинальный процесс может иметь более яркие проявления, чем у лиц без дефектов иммунитета и определять характер возможных осложнений.

В ранее опубликованных исследованиях при использовании живых вакцин отмечали развитие вакциноассоциированных заболеваний, снижение уровня CD4+ лимфоцитов и увеличение вирусной нагрузки [29, 62, 141]. В истории коревой вакцинации описан летальный случай у 20 летнего ВИЧ-инфицированного человека с критически низким содержанием CD4 Т-лимфоцитов на момент введения второй дозы MMR. Через 10 месяцев после иммунизации он скончался от прогрессирующего пневмонита, вызванного вакцинным штаммом коревого вируса [119]. Кроме того, по данным Европейского протокола ВОЗ 2007 г. подтверждена связь между поствакцинальной коревой инфекцией и последовавшей за ней смертью, по крайней мере, у 6 пациентов с тяжелой иммуносупрессией [15]. Однако проспективные исследования не выявили повышенного риска побочных эффектов после иммунизации коревыми вакцинами у ВИЧ-инфицированных детей, в сравнении с неинфицированными. Пролиферация Т-лимфоцитов может транзиторно повысить уровень содержания в плазме РНК ВИЧ, но действие вакцин на прогрессирование ВИЧ заболевания обнаружено не было [119]. Ретроспективное исследование, проведенное Нью-Йоркским департаментом здравоохранения также не выявило осложнений коревой вакцинации ВИЧ-инфицированных детей, и не нашло доказательств сохраняющегося выделения вакцинного штамма коревого вируса у 10 ВИЧ-инфицированных детей, привитых вакциной MMR [148]. По данным систематического обзора и мета-анализа 2011 года, который объединил опубликованные доказательства по безопасности и иммуногенности коревой вакцины в 39 исследованиях, охвативших более чем 1200 ВИЧ-инфицированных детей с 1987 по 2008 гг., выявлено только одно упоминание о серьезном побочном эффекте, возможно связанным с коревой вакцинацией.

Это была несмертельная болезнь, напоминающая корь, после вакцинации у 14 месячного мальчика, у которого вакцинный штамм кори был выделен из периферической крови. Систематический обзор заключил, что коревые вакцины безопасны для ВИЧ инфицированных детей, но доказательства лимитированы [148].

1.2.2 Эффективность иммунизации против кори, эпидемического паротита, краснухи, длительность сохранения антител

Иммунологическая эффективность иммунизации при введении живых вирусных вакцин, оценивается по выработке специфических антител [39]. Так, примерно 90% - 95% здоровых детей, привитых однократно против кори и краснухи и 80-85% привитых против эпидемического паротита в рекомендованные возраста, вырабатывают защитные антитела после однократной дозы. Таким образом, 5% - 15% привитых здоровых детей остаются серонегативными после первой дозы. В связи с этим во всем мире рекомендовано проведение второй вакцинации. Из тех, кто не выработал защитные антитела после первого введения MMR, в 97% - 99% отвечают на второе [61, 99].

ВИЧ инфекция, как известно, приводит к серьезной прогрессирующей иммунодепрессии, формируется дефицит как гуморальных, так и клеточных факторов иммунной системы. Из-за непрерывной поликлональной активации В-клеток, развивается гиперглобулинемия (IgG, гипер-γ-глобулинемия), но качество производимых антител значительно ухудшается, функция В-клетки становится дефектной, что выражается в снижении иммунного ответа на вакцинальные антигены и быстрой потерей защитных уровней антител [29, 73]. Способность к формированию эффективного клеточного и гуморального иммунного ответа у ВИЧ-инфицированных новорожденных начинает снижаться сразу после рождения, тем не менее, в течение первых 2 лет жизни у большинства детей эта способность сохранна. Кроме того, дети,

получающие ВААРТ с первых месяцев жизни, дают, как правило, адекватный ответ на вакцины, тогда как начавшие лечиться после 1 года могут иметь субоптимальный ответ [179]. По мере прогрессирования ВИЧ инфекции способность к сероконверсии падает. Величина антительного ответа часто обратно пропорциональна количеству CD4 Т-лимфоцитов. У ВИЧ-инфицированных детей и взрослых с клиническими проявлениями инфекции достигается только субоптимальный иммунологический ответ, как на живые, так и на инактивированные вакцины [15, 83, 131, 151]. ВААРТ способствует увеличению продукции специфических антител и более длительному сохранению их протективного уровня [53, 54, 74, 85, 143, 155, 164].

Доступные на сегодняшний день исследования эффективности *коревой вакцинации* у ВИЧ-инфицированных детей показали, что частота уровня определяемых антител колеблется в пределах от 25% до 70% [46]. В мета-анализе исследований по коревой вакцинации ВИЧ-инфицированных детей уровень серологического ответа различается. Одно исследование о применении коревой вакцины стандартного титра в 6 и 9 месячном возрасте выявило, что 59% ВИЧ-инфицированных детей были серопозитивными после вакцинации в 6 месяцев и только 64% после повторной вакцинации в 9 месяцев [148]. В противоположность 88% ВИЧ-инфицированных детей в Замбии выработали уровни антител 120 мМЕ/мл и выше при вакцинации в 6 месяцев, что сравнимо с 94% ВИЧ-серонегативных и 94% ВИЧ-серопозитивных, но не инфицированных детей. Однако дети В-23 имели более низкую avidность антител и более низкую частоту защитного иммунитета к 2-3 летнему возрасту [120]. Ответ на вторую дозу вакцины был различным, но, в общем, низким в пяти исследованиях у привитых, не получавших ВААРТ [122]. В перекрестных исследованиях среди различных популяций встречаемость коревых антител после вакцинации широко варьирует от 17 до 100%. Начало ВААРТ до первичной вакцинации может привести к повышению продукции антител. Перекрестное исследование в Италии выявило, что дети, которым ВААРТ была начата в детстве, сохраняли высокие

уровни защитных антител (82%) в сравнении с детьми, у которых ВААРТ была начата позднее (40%) [56].

Эпидемический паротит и краснуха. Небольшое исследование в Бразилии (15 детей с ВИЧ инфекцией) показало, что субнормальный ответ на вакцины не ограничивается коревым компонентом. Только 60% привитых детей со степенью иммуносупрессии от умеренной до тяжелой ответили на вакцинацию против краснухи и 80% на вакцинацию против эпидемического паротита по сравнению с ВИЧ-неинфицированными детьми (94-100%), хотя ответы были выше среди детей без тяжелой иммуносупрессии [106]. Другое исследование в Таиланде оценивало ответ на ревакцинацию среди детей, получавших ВААРТ, и было выявлено, что 100% и 69% детей с неопределяемыми антителами в начале исследования выработали защитные антитела к вирусам краснухи и эпидемического паротита через 1 месяц после ревакцинации. Через 3 года доля детей с защитными антителами снизилась до 79% к вирусу краснухи и до 61% к вирусу паротита [119]. В исследовании *Aurpibul* и соавт. [53] была изучена эффективность ревакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита у детей с ВИЧ инфекцией на фоне ВААРТ. До ревакцинации протективный иммунитет против эпидемического паротита был у 55% детей, против краснухи — у 20% детей. После ревакцинации уровень антител значительно вырос, но затем снизился к 24 неделе после иммунизации, коревые антитела были у 80% детей, краснушные — у 94% и паротитные у 61%.

Таким образом, на сегодняшний день остается открытым вопрос о длительности персистенции специфических антител к кори, эпидемическому паротиту и краснухе у людей с ВИЧ инфекцией в течение жизни. При этом, учитывая имеющиеся данные об отсутствии заболеваний корью, эпидемическим паротитом и краснухой или наличии единичных случаев в группе привитых ВИЧ-инфицированных, остается не ясным, означает ли отсутствие определяемого гуморального иммунитета отсутствие защиты. В настоящее время предпринимаются попытки по совершенствованию способов

специфической профилактики инфекционных заболеваний на основании изучения клеточных механизмов поддержания иммунологической памяти. Однако не существует общепринятого метода, способного однозначно оценить качество специфического клеточного иммунитета. В России подобные исследования затруднительны по причине высокой стоимости, и отсутствия отечественных тест систем. Актуальным остается изучение специфического гуморального ответа, длительность его сохранения, изучение эпидемиологических данных, клинической эффективности вакцинации и разработка тактики ревакцинирующих прививок.

1.3. Ветряная оспа и ее профилактика у ВИЧ-инфицированных

Заболеваемость ветряной оспой в Российской Федерации в течение последнего десятилетия составляет 20—25 % всех зарегистрированных случаев инфекционных заболеваний (без гриппа и ОРВИ). В 2014 г. зарегистрированы 936 917 случаев ветряной оспы, показатель составил 642,36 на 100 тыс. населения [25].

Вирус ветряной оспы является этиологическим агентом двух клинических форм заболевания – первичной инфекции (ветряной оспы) и ее рецидива (опоясывающего герпеса) и может стать причиной тяжелых осложнений и даже летального исхода, в том числе у ранее здоровых лиц [105]. Наиболее часто встречаются бактериальные суперинфекции кожи, пневмонии, бронхиты, острый средний отит. Реже регистрируются неврологические осложнения (постгерпетическая невралгия, серозный менингит, энцефалит), офтальмологические осложнения (конъюнктивит, увеит, кератит), васкулиты, тромбоцитопения, гломерулонефрит, артрит и гепатит. В структуре неврологических осложнений до 50% занимает острый церебеллит (острая мозжечковая атаксия) [8].

Иммунный ответ на VZV включает механизмы как гуморального, так и клеточного звена. Структурные и регуляторные белки VZV распознаются Т-

лимфоцитами. При этом важную роль в формировании длительного специфического иммунитета играют $CD4^{+}$ - и $CD8^{+}$ -субпопуляции лимфоцитов. Длительный иммунный ответ на вирус поддерживается за счет естественной бустеризации при сохраняющейся циркуляции дикого вируса. При сформированном специфическом иммунном ответе на VZV Т-лимфоциты Th1-типа продуцируют цитокины – IL-2 и γ -интерферон (γ -IFN), которые потенцируют клональную экспансию вирус-специфических Т-клеток в случае контакта с возбудителем или его антигенами. В связи с тем, что нарушение клеточного и гуморального звеньев иммунитета тем или иным образом влияет на снижение специфической защиты, в группу риска по развитию тяжелой VZV-инфекции относят в первую очередь пациентов, получающих химиотерапию и иммуносупрессивную терапию, в том числе по поводу трансплантации органов или гемопоэтических стволовых клеток, а также ВИЧ-инфицированных лиц [2, 180]. Риск развития тяжелого течения ветряной оспы с осложнениями, такими как энцефалит, гепатит, пневмония в данной группе пациентов в 15 раз выше, чем в общей популяции [158]. При наличии СПИДа VZV может вызвать тяжелые поражения внутренних органов (мозга, сердца и др.). Летальность при диссеминированной форме достигает 60 % [42]. В одном из наблюдений, проведенном в Южной Африке, 58% госпитализированных с ветряной оспой ВИЧ-инфицированных пациентов имели вирусную пневмонию, летальность составила 43% [137]. Согласно заключению экспертов России, Беларуси, Казахстана и Украины [150], согласно рекомендациям стран Европы, США (CDC) [66] и Японии, ВИЧ-инфицированным детям рекомендована плановая вакцинация против ветряной оспы.

Первая живая аттенуированная вакцина (штамм Ока) была создана в 1974 году в Институте Бикен в Японии [165]. Для широкого использования вакцина зарегистрирована и рекомендована уже в 1986 году в Японии и в 1988 году в Корее. В последующем, разработаны другие вакцины против ветряной оспы на основе штамма Ока в Европе и США [67, 68]. И в настоящее время

накоплен 30-летний опыт их использования у здоровых детей [127, 152, 183, 110, 107, 57, 104, 109].

Поствакцинальные реакции при введении ветряночной вакцины, как правило, протекают легко и хорошо переносятся [156]. Местные реакции (боль, покраснение или отек) являются наиболее распространенными и происходят у 7 до 30% реципиентов. Лихорадка наблюдается у 15% здоровых детей, 10% подростков и взрослых [135]. Папулезная или папуловезикулезная сыпь может развиваться в 5% случаях в сроки от 5 до 26 дней [51]. В США, где более 56 миллионов доз вакцины были введены между 1995 и 2005 гг., было только шесть задокументированных случаев передачи вируса вакцинного типа у пяти здоровых привитых, имевших вакцинальную сыпь [135]. Постмаркетинговое исследование в США выявило серьезные нежелательные явления после вакцинации, связанные по времени, но не имеющие связи с вакцинацией против ветряной оспы, такие как энцефалит, тромбоцитопения и анафилаксии в <0,01% введенных доз [77]. В настоящее время считается, что риск развития опоясывающего герпеса (*herpes zoster*), после вакцинации ниже, чем после естественного заражения вирусом ветряной оспы [51, 175].

С целью обеспечения безопасности вакцинации людей с ВИЧ инфекцией был сформирован ряд международных рекомендаций, которые включают в себя следующие [168]: 1. Атенуированная вакцина против ветряной оспы на основе штамма *Ока* рекомендована пациентам с ВИЧ инфекцией, которые не имеют тяжелой иммуносупрессии. Ограниченные клинические данные показали, что иммунизация против VZV так же эффективна и безопасна при уровне CD4+ лимфоцитов 15–24% как и при CD4+≥25%; 2. Рекомендуется двукратная вакцинация с 12-15 месяцев с интервалом 3 месяца под клиническим и лабораторным контролем показателей иммунного статуса и специфического антителообразования; 3. Комбинированная вакцина против кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы (MMVR) и вакцина против опоясывающего герпеса противопоказаны пациентам с ВИЧ [63, 70, 111]; 4. Вакцинация против ветряной оспы необходима членам семьи, не

имеющим иммунитета против ветряной оспы и опоясывающего лишая; 5. Вакцинированных детей, у которых появилась сыпь, следует изолировать от лиц с иммунодефицитом, чтобы избежать горизонтальной передачи.

1.3.1 Безопасность и эффективность вакцинации против ветряной оспы у ВИЧ инфицированных

Существует ограниченное количество, в некоторых случаях противоречивых исследований, посвященных безопасности и эффективности вакцинации против ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных пациентов. Они включают в себя исследования *Bekker et al.*, *Levin et al.*, *Armenian et al.*, *Wood et al.*, *Son M et al.*, Выявлено, что варицелла вакцина безопасна для детей без тяжелой иммуносупрессии. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. От 67% до 79% детей вырабатывали антитела через 3 месяца после вакцинации. Однако только 30% - 65% имели специфические антитела через год после прививки. Дети, получающие ВААРТ, реагировали на вакцину, также как и дети без терапии с асимптомной ВИЧ, но они имели меньшую степень выраженности иммунного ответа, чем неинфицированные дети из контрольной группы. Клиническая эффективность вакцины при условии проводимой ВААРТ была определена на уровне 82% к ветряной оспе и 100% к опоясывающему лишая [119, 158].

Сводные данные по результатам безопасности и эффективности вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей опубликованы в *Updated Recommendations For The Use Of Varicella And MMR Vaccines In HIV-infected Individuals* (2010 г.). В одном из них, проведенном *Bekker* и соавт. в Нидерландах [55], 60% исходно анти-VZV отрицательных детей со стабильной ВИЧ-инфекцией (n=15) на фоне проводимой ВААРТ выработали специфические антитела после двух доз вакцины, и у всех вакцинированных наблюдали специфический Т-клеточный ответ. Маркеры прогрессии ВИЧ-

инфекции и вирусная нагрузка были неизменными. Исследование *Bekker V.* показало, что ВИЧ-инфицированные дети имеют более низкий уровень СГТ антител по сравнению с контрольной группой здоровых добровольцев. Кроме того, уровень VZV-антител после двух иммунизаций сходен с уровнем антител, образовавшихся после перенесенной инфекции дикого типа у не привитых пациентов с ВИЧ инфекцией, но значительно ниже, чем у ВИЧ-негативных родных братьев.

Еще несколько исследований демонстрируют сходные результаты. Так, в исследовании, проведенном *Levin MJ, Gershon AA* и соавт. [102] был привит 41 ребенок с категорией ВИЧ A1 и N1. Одна группа включала пациентов с количеством CD4+ клеток $\geq 25\%$ и вторая группа - CD4+ $\geq 15\%$. Результаты показали сходные данные в обеих группах привитых. Вакцинация также не влияла на клиническое течение ВИЧ и на вирусную нагрузку. Серьезных нежелательных явлений зарегистрировано не было. Процент CD4-клеток незначительно снижался на 4 неделе, но возвращался к прежнему уровню к 8-ой неделе после вакцинации. Через 2 месяца после второй дозы вакцины, 60% привитых имели анти-VZV антитела. В более позднем исследовании *Levin MJ* было показано [101], что 72% ВИЧ инфицированных детей имели защитные антитела через 2 месяца после двукратной вакцинации и 83% привитых имели защитный титр VZV-антител и/или клеточный иммунитет (CMI - cell-mediated immunity) через 1 год. Местные реакции были зарегистрированы в 6 - 21% случаях после первого введения и были вполнину меньше и легче после второй дозы. Лихорадка встречалась в 0%-14% случаев после первой дозы и в 5-12% случаев после второй. Температура более 39,4°C встречалась менее чем в 5% после первой вакцинации и менее 3% после второй. Зафиксировано 16 контактов по ветряной оспе, только один ребенок развил легкое заболевание, похожее на ветряную оспу [101].

В 2011 году в *The Pediatric Infectious Disease Journal* опубликовано исследование, проведенное в Бангкоке (Тайланд) в *Chulalongkorn University* [174]. В испытание было включено 60 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте

11,2 (8,5-12,8) лет. Проводилась двукратная вакцинация с интервалом 3 месяца и изучение специфического антителообразования до вакцинации и через 3 месяца после каждой прививки методом *ELISA*. Титр выше 20 Нu/мл определен как защитный. 57 детей (95%) получали антиретровирусную терапию в среднем продолжительностью 27 месяцев. 34 ребенка (57%), из тех, кто был серонегативным до вакцинации, имели следующий уровень сероконверсии – 11,8% после первой прививки и 79,4% после второй. Имела место тенденция, что у детей младшего возраста с более высоким количеством CD4+ и меньшей вирусной нагрузкой, был более высокий уровень сероконверсии. Местные и общие нормальные поствакцинальные реакции легкие и средней силы были зарегистрированы у 13% и 4% детей соответственно.

В исследовании, проведенном в детском Госпитале Филадельфии [182] была выдвинута и доказана гипотеза, что заболеваемость опоясывающим герпесом значительно уменьшилась в исследуемой группе детей в результате сочетанного эффекта ВААРТ и иммунизации против ветряной оспы. Было выделено 3 интервала наблюдения (1989-1996, 1997-1999, и 2000-2006). С 1996 года проводилась активная антиретровирусная терапия, а с 1999 года введена прививка от ветряной оспы. Заболеваемость НЗ в первом периоде 1989-1996 была 30,0 на 1000 человека-лет и в 2000-2006 снизилась до 6,5 на 1000 человека-лет. Использование активной антиретровирусной терапии и иммунизации уменьшило риск опоясывающего лишая и увеличило выживаемость ВИЧ-инфицированных пациентов.

В целом, по данным эффективности показано, что частота сероконверсии после иммунизации детей без иммунодефицита составляет 60%. После введения второй дозы вакцины детям, имеющим более 15% CD4-лимфоцитов, эффективность иммунизации возрастает до 79%, а после введения третьей - до 83% (схема введения 0-1-12 у детей, не давших ответ после двух доз) [29, 42].

Ветряная оспа – это распространенное инфекционное заболевание, которое представляет реальную угрозу для иммунокомпрометированных детей, в т.ч. для ВИЧ-инфицированных пациентов. Вакцинация обеспечивает наилучший способ профилактики ветряной оспы. Немногочисленные зарубежные исследования демонстрируют возможность проведения вакцинации аттенуированной вакциной на основе штамма Ока у ВИЧ-инфицированных детей. Результаты наблюдений показывают, что иммунизация не влияет на течение основного заболевания, обеспечивает достаточно высокий уровень защитного иммунитета и клиническую эффективность вакцинации, как в отношении первичной ветряной оспы, так и в отношении опоясывающего герпеса. Сведения о специфическом иммунном ответе разнятся по степени антителообразования. В России данных о переносимости и эффективности вакцины против ветряной оспы на сегодняшний день нет, что определяет актуальность данного исследования.

ГЛАВА 2 . МАТЕРИАЛЫ, МЕТОДЫ И ОБЪЕМ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Общая характеристика обследованных детей и используемых вакцин

В соответствии с задачами данного исследования в период с 2005 по 2011-2015 гг. на базе ФГБУ НИИДИ ФМБА России проведено динамическое наблюдение, обследование и иммунизация живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита/краснухи 156 детей: 66 ВИЧ-инфицированных (группа 1), 90 группа сравнения (группа 2) и ветряной оспы 22 ребенка (10 ВИЧ-инфицированных и 12 группа сравнения). Первичную вакцинацию против кори, эпидемического паротита/краснухи получили 82 ребенка в возрасте 1-4 года (группы 1а, 2а), ревакцинированы 45 детей в возрасте 6-7 лет (группы 1б, 2б) и обследованы на специфические титры антител к кори, эпидемическому паротиту, краснухе через $7,34 \pm 1,0$ лет после ревакцинации 29 детей (группы 1в и 2в).

1-я группа – 66 детей с установленным диагнозом ВИЧ-инфицирование: в стадиях А1 и В1 (без иммуносупрессии) – 36 детей (55%), стадиях А2 и В2 (умеренная иммуносупрессия) – 26 детей, один ребенок из группы ревакцинированных в стадии В3 и трое детей из группы обследованных через $7,34 \pm 1,0$ лет после ревакцинации в стадии С3 по классификации CDC, 1994 г. [69]. 16 детей получали антиретровирусную терапию на момент первой прививки (40%), 9 детей на момент ревакцинации (53%), остальные имели законченный курс ВААРТ.

1а). 40 детей вакцинированы против кори, эпидемического паротита/краснухи (средний возраст $1,76 \pm 0,08$ лет);

1б). 17 детей ревакцинированы (средний возраст $6,25 \pm 0,08$ года);

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

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

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

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

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

Группы были сопоставимы по полу и возрасту и представлены на рисунке 1.

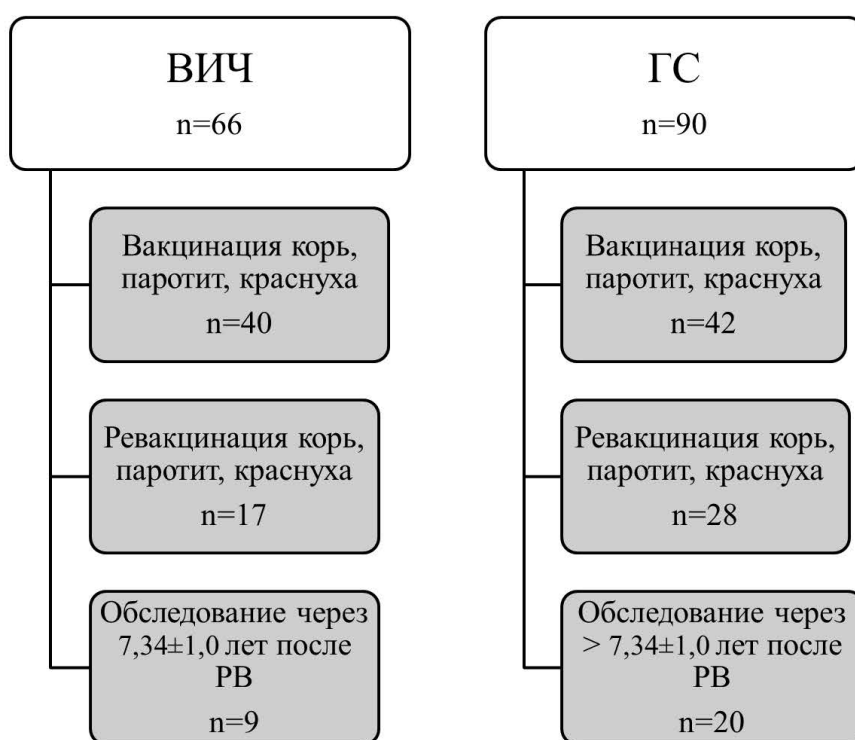


Рисунок 1 - Объект исследования

Отдельную группу составили 22 человека, привитые против ветряной оспы в условиях заноса инфекции в дом ребенка: 10 детей с установленным диагнозом ВИЧ-инфицирование (средний возраст $1,52 \pm 0,19$ года) и 12 детей с ВИЧ-негативным статусом (ГС в возрасте $2,65 \pm 0,37$ года). В группе ВИЧ-инфицированных 6 детей были в стадии А-1, трое - в стадии В-2 и один ребенок с бессимптомной инфекцией N-1. Девять детей из десяти получали ВААРТ.

Вакцинацию всем детям проводили в соответствии с наставлениями к МИБП и действующим Национальным календарем профилактических прививок и прививок по эпидемическим показаниям (приказ №229 МЗ РФ, затем №51н от 31.01.2011). Использовали: живую коревую (ЖКВ), живую паротитную (ЖПВ), дивакцину (корь-паротит), краснушную или Приорикс (корь-паротит-краснуха), вакцину для профилактики ветряной оспы – на основе вируса *Varicella Zoster* (штамм *Oka*). Все живые вакцины – изготовлены с использованием аттенуированных штаммов вирусов. Иммунизация осуществлялась подкожно или внутримышечно в дозе 0,5 мл. Прививки проводили при отсутствии острых заболеваний и обострений хронических процессов в течение 1 месяца перед прививкой, с предварительным иммунологическим обследованием при количестве CD4+ лимфоцитов > 15% [177]. За всеми привитыми детьми осуществлено клиническое наблюдение до 45 дня после иммунизации, которое включало ежедневное измерение температуры тела и врачебный осмотр для оценки выраженности вакцинальной реакции или осложненного течения. Наблюдение в катамнезе составило в дальнейшем от 2-х до 10 лет.

2.2. Критерии оценки течения поствакцинального периода

Поствакцинальный период оценивали как гладкий или осложненный. По критериям, предусмотренным МУ 3.3.1.1123-02, гладким течением считали отсутствие обострения фоновых заболеваний (аллергических проявлений, хронических очагов инфекции) или наслоения интеркуррентного заболевания в период разгара иммунизации (4-14-е сутки). При гладком течении общие вакцинальные реакции разделяли на слабые - появление субфебрильной температуры до 37,5°C при отсутствии симптомов интоксикации; средней силы - подъем температуры от 37,6°C до 38,5°C, кратковременные симптомы интоксикации (недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита); сильные – лихорадка выше 38,6°C, выраженные проявления интоксикации. У

детей, привитых против кори, к нормальному вакцинальному процессу относят также катаральные симптомы со стороны верхних дыхательных путей (кашель, насморк, конъюнктивит, гиперемия зева), при вакцинации против эпидемического паротита – увеличение слюнных желез, при вакцинации против ветряной оспы – сыпь, сходную с ветряночными высыпаниями. При отсутствии температуры, симптомов интоксикации, реакции со стороны тропных органов, нормальный вакцинальный процесс считается бессимптомным. Местные вакцинальные реакции расценивали как нормальные, если отек и гиперемия в месте введения вакцины не превышали 8 см в диаметре.

Под осложненным течением поствакцинального периода понимали присоединение интеркуррентных заболеваний в течение 2-4 недель после иммунизации или развитие обострений фоновых заболеваний (аллергических проявлений, хронических очагов инфекции). При развитии заболевания ветряной оспой ее течение оценивали по общепринятым критериям как легкое, среднетяжелое и тяжелое. Легкая форма - температура тела 37,5 - 38,5 °C в течение 2-3 суток, симптомы интоксикации отсутствуют или выражены незначительно. Высыпания необильные (до 50 элементов), 2-3 дня, исчезают бесследно.

2.3. Методы лабораторной диагностики

В соответствии с задачами проведено изучение антителообразования и иммунологическое исследование до, на 14 и 45 дни после коревой, паротитной, краснушной прививок, уровень антител определяли также через 4,3±0,3 года после вакцинации и через 7,34±1,0 лет после ревакцинации; при вакцинации против ветряной оспы детей обследовали до и на 30 день.

Количество лабораторных обследований представлены в таблице 1. Методы исследования включали: фенотипирование лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+) на цитометре *Backton Dickenson FACSCalibur* (USA), с

использованием программного обеспечения MultiSET и CellQuestPro; определение концентрации иммуноглобулинов А, М, G турбодиметрическим методом с использованием наборов реагентов фирмы «SENTINEL» (Italy); определение противокоревых, противопаротитных, противокраснушных антител методом ИФА с использованием диагностических наборов тест - систем фирмы «Вектор – Бест» (Новосибирск) и далее пересчитывали в log2; определение антител к вирусу ветряной оспы методом ИФА с использованием наборов реагентов EI2650-9601G Euroimmun AG (Germany). Исследования проводили в ФГБУ НИИДИ ФМБА России совместно с сотрудниками отдела вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования (руководитель отдела - ведущий научный сотрудник, доктор биологических наук Мурина Е.А.). Исследования в 2005г. проводили совместно с сотрудниками иммунологической лаборатории Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (зав. Лисицына З.Н.).

Таблица 1 - Методы и количественная характеристика проведенных лабораторных исследований

Изучаемые показатели	при вакцинации против кори			
	0 день В23/ГС	14 день В23/ГС	45 день В23/ГС	Всего
Противокоревые АТ	34/42	11/42	29/42	200
лейкоциты/лимфоциты/CD3+/CD4+/CD8+/CD20+	34/42 – для каждого параметра	12/42 – для каждого параметра	34/27 – для каждого параметра	по 191 итого 1146
Иммуноглобулины А,М,Г	20/27 для каждого	13/39 для каждого	17/32 для каждого	по 138 итого 414
Изучаемые показатели	при ревакцинации против кори, паротита, краснухи			
	0 день В-23/ГС	45 день В-23/ГС	Через 7,34±1,0 лет	всего
Противокоревые АТ	17/28	17/28	9/20	119
Противопаротитные АТ	17/28	17/28	9/20	119

Противокраснушные АТ	10/14	10/14	9/20	77
	при вакцинации против ветряной оспы			
	0 день В-23/ГС	30 день В-23/ГС	У детей, переболевш их ветряной оспой	всего
АТ к вирусу ветряной оспы	10/12	10/12	33	77
лимфоциты/CD3+/CD 4+		10		10
Всего исследований	2 162			

2.4. Статистическая обработка результатов исследования

Ввод, накопление, хранение и первичную сортировку материалов работы осуществляли с использованием персонального компьютера и пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2007. Математико-статистическую обработку данных исследования проводили с помощью табличного редактора Microsoft Office Excel 2007 (в частности, его модулей "Анализ данных" и "Мастер диаграмм") и пакета программ по статистической обработке данных StatSoft Statistica for Windows XP v.7.0.

Математико-статистическое описание объекта исследования, оценку значимости различий средних значений и частоты проявления признаков в различных группах, а также изучение связей между признаками осуществляли с помощью традиционных методов вариационной статистики. Проводился расчет средних выборочных значений количественных признаков (возраст, лабораторные показатели), которые представлены в виде $M \pm m$, где M - среднее арифметическое, а m - стандартное отклонение. Титры вакцинальных антител представлены в виде среднегеометрических значений ($\log_2$). Для статистической обработки полученных данных использовались параметрические и непараметрические методы статистики, выбор которых был обусловлен характером распределения изучаемых признаков: для количественных признаков - критерий Стьюдента для независимых выборок и зависимых выборок; для качественных и порядковых признаков – критерии

Манна-Уитни и Хи-квадрат Пирсона (заболевания и реакции поствакцинального периода). Для зависимых выборок с числом наблюдений менее 30 – критерии Мана-Уитни и Вилкоксона. Проверяемые критериями нулевые гипотезы отвергались при уровне значимости $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. КЛИНИКО - ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ПЕРИОДА ПРИ ИММУНИЗАЦИИ ЖИВЫМИ ВАКЦИНАМИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

3.1. Клиническое течение поствакцинального периода при вакцинации и ревакцинации живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита/краснухи

При изучении анамнеза 127 детей (57 ВИЧ-инфицированных и 70 группы сравнения) существенных различий в структуре сопутствующей патологии выявлено не было (табл.2). Анализ сопутствующей патологии проведен в связи с тем, что она, помимо основного заболевания, может определять характер течения поствакцинального периода [40].

В группе ВИЧ преобладали заболевания нервной системы, в том числе в сочетании с аллергией, вирусными гепатитами В и С (25 из 57 - 43,9%), как у детей раннего возраста (вакцинированных) – в 42,5%, так и у более старших (ревакцинированных) – в 47%.

Таблица 2 - Анамнез детей, привитых против кори, эпидемического паротита, краснухи

Патология	ВИЧ						ГС					
	В n=40		РВ n=17		все n=57		В n=42		РВ n=28		все n=70	
	а.ч	%	а.ч	%	%	а.ч	а.ч.	%	а.ч.	%		
только ВИЧ	5	12,5	5	29,4	10	17,5						
Здоровые							9	22,4	7	25,0	16	23,0
Н	10	25	8	47			13	31	15	53,4		
Н+А	5	12,5					3	7,1	1	3,6		
Н+А+НСV	1	2,5										
Н+НВV	1	2,5										
Н всего	17	45,0	8	47,0	25	43,9	16	38,1	16	57,1	32	45,7
А, А+НСV	6	15,0	2	11,8	8	14,0	7	16,6			7	10
С-м Дауна							5	11,9			5	7,1
ПЗ							4	9,5	1	3,6	5	7,1
ТБ	3	7,5			3	5,3	1	2,4			1	2,4
Другая	9	22,5	2	11,8	11	19,3			4	10,8	4	5,7

Поражение нервной системы при перинатальном пути инфицирования ВИЧ по данным литературы отмечается у 80 % детей [38], а по данным некоторых исследователей — у 90 % [33]

В структуре неврологических заболеваний преобладали последствия перинатальной энцефалопатии и ишемически-гипоксическое поражение ЦНС, гипертензионно-гидроцефальный синдром, задержка психомоторного развития, смешанные специфические расстройства психического развития - у 20 из 25 детей (80,0%), у 3 (12,0%) – ДЦП, 2 (8,0%) – другая патология. Аллергические заболевания в виде атопического дерматита, респираторной аллергии (в том числе в сочетании с вирусным гепатитом С) имели 8 детей (14,0%). Сочетание аллергической и неврологической патологии было у 5 детей (они вошли в группу неврологических заболеваний по преимущественным проявлениям). У 3 детей в группе вакцинированных (5,3% от общего числа) был выставлен диагноз туберкулез внутригрудных лимфатических узлов. Остальные 11 детей - 19,3% (22,5% вакцинированных и 11,8% ревакцинированных), имели различную другую патологию, в том числе – хронический гепатит В и С, ВУИ (врожденный токсоплазменный хореоретинит, цитомегаловирусная инфекция), тромбоцитопению, гипотиреоз, дерматомиозит. Только 10 детей (17,5%) не имели на момент вакцинации сопутствующих заболеваний, при этом из числа ревакцинированных это почти треть детей (29,4%), из вакцинированных – 12,5%. Снижение числа сопутствующих заболеваний у детей старшего возраста (ревакцинированных) по сравнению с детьми раннего возраста (вакцинированных) свидетельствует о том, что неврологическая патология на первом году жизни у ВИЧ инфицированных, в основном, имеет благоприятное течение и отличается по исходам от TORCH синдрома. Это может быть обусловлено различным патогенезом. При TORCH инфекции заражение во внутриутробном периоде определяет органическое поражение ЦНС, ВИЧ – инфицирование чаще происходит в родах (60-85%) [32] и поражение ЦНС у этих детей, видимо, в основном гипоксического генеза.

В группе сравнения также у детей преобладала неврологическая патология 32 из 70 (45,7%), 38,1% из группы вакцинированных и 57,1% - ревакцинированных в том числе. В структуре заболеваний выявлены резидуально-органические поражения ЦНС (21 - 65,6%) после перенесенной перинатальной энцефалопатии ишемически-гипоксического генеза, у одного ребенка – ишемически-геморрагического, и у одного в результате менингоэнцефалита вирусной этиологии в периоде новорожденности с исходом в спастический тетрапарез и судорожный синдром, 11 (34,4%) детей имели диагноз ДЦП. У четверых детей неврологическая патология сочеталась с проявлениями аллергии (5,7%). Аллергические заболевания (атопический дерматит, респираторная аллергия, бронхиальная астма) отмечались у 7 детей (10%). Синдром Дауна - у 5 детей (7,1%), психические заболевания (умственная отсталость, олигофрения, шизофрения) – у 5 (7,1%). Другая патология (у 4 детей- 5,7%) включала синдром Кляйнфельтера, миопатию Дюшена, идиопатический нефротический синдром гормонозависимый вариант в стадии медикаментозной ремиссии без нарушения функции почек, врожденный порок развития в виде расщелины мягкого и твердого неба. У одного ребенка (2,4%) ГС имел место туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в сочетании с целиакией. К здоровым отнесены 16 детей – 23,0%. Число детей в группе сравнения не имевших никаких заболеваний не различалось в зависимости от возраста (у вакцинированных - 22,4%, среди ревакцинированных – 25,0%).

Анализ сопутствующей патологии у ВИЧ-инфицированных детей в возрасте 14 лет показал, что доля патологии центральной нервной системы к подростковому возрасту увеличивается, и обусловлена непосредственным прогрессированием ВИЧ инфекции. По данным литературы, поражение головного и спинного мозга при ВИЧ/СПИД инфекции вызвано цитопатогенным действием вируса иммунодефицита человека, что приводит к развитию ВИЧ-энцефалита, вакуолярной миелопатии и дистальной симметричной полинейропатии [38]. ВИЧ-энцефалит, являющийся наиболее

частым неврологическим проявлением у детей, может характеризоваться острым и подострым течением (ВИЧ-энцефалопатия, HIV-dementia-complex). Основными клиническими проявлениями ВИЧ-энцефалита у детей являются когнитивные расстройства. Так, в группе обследованных детей на специфические антитела через $7,34 \pm 1,0$ лет ВИЧ энцефалит, в т.ч. ВИЧ энцефалопатию имели 5 детей (55,6%). В качестве сопутствующего диагноза у 8 из 9 детей было органическое поражение ЦНС с различными резидуальными последствиями, такими как спастический гемипарез, ЗПР, смешанное специфическое расстройство психического развития, смешанное специфическое расстройство речевого развития, алалия, дислалия, дисграфия, дислексия, энурез, астеноневротический синдром.

Против кори, эпидемического паротита/краснухи было привито 57 детей группы ВИЧ (40 вакцинировано и 17 ревакцинировано); 70 детей из группы сравнения (42-вакцинировано и 28 ревакцинировано). Сравнительная характеристика клинического течения поствакцинального процесса представлена в таблицах 3,4.

Таблица 3 - Характеристика поствакцинального процесса у детей в группах наблюдения при вакцинации и ревакцинации

Группы	Число детей	Течение поствакцинального периода (абс.ч / %)					
		Гладкое течение		Осложненное до 14 дня		Осложненное с 14 по 30 дни	
		Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%
ВИЧ	40	29	72,5	8	20	3	7,5
ВИЧ РВ	17	14	82,4	1	5,9	2	11,7
ГС	42	32	76,2	7	16,7	3	7,1
ГС РВ	28	24	85,8	2	7,1	2	7,1

Таблица 4 - Частота поствакцинальных реакций у детей в группах наблюдения при вакцинации и ревакцинации

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

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

Анализ клинического течения поствакцинального периода у детей группы ВИЧ показал, что гладкое течение вакцинального процесса регистрировали у 72,5% и бессимптомное у 77,5%. В 22,5% случаев развивались нормальные поствакцинальные реакции различной степени выраженности. Реакции средней силы характеризовались повышением температуры до 37,6-38,5С на 10-12 день у 3х детей (7,5%). Сильные реакции у 4-х (10,0%) с температурой тела до 38,7-39,0°С на 10-14 день. Слабые общие вакцинальные реакции в виде легкого ринита зарегистрированы у 2-х детей (5,0%). Продолжительность поствакцинальных реакций не превышала 3-х дней.

В группе сравнения вакцинальный процесс после первичной вакцинации живыми вакцинами был гладким у 76,2% и бессимптомным у 88,1% привитых. Общие слабые нормальные вакцинальные реакции отмечались у 4-х детей на 9-11 день после прививки, сохранялись на протяжении 2-4-х дней и проявлялись субфебрильной температурой, ринитом, конъюнктивитом. Сильная реакция у 1 ребенка на 9-11 день в виде лихорадки до 38,7-39,0°С в течение 2-х суток.

Общее число средних и сильных реакций у детей с ВИЧ было достоверно выше, чем в группе сравнения (17,5 % и 2,4%, $p<0,05$).

Осложненное течение поствакцинального периода у детей ВИЧ в первые 2 недели после прививки в виде наложения интеркуррентных заболеваний было отмечено у 8 человек (20%). С 15 дня заболели еще трое (7,5%), а двое продолжали болеть и после 14 дня прививки. Таким образом, в течение месяца после вакцинации заболело 11 детей. Из перенесенных заболеваний у вакцинированных - 5 человек (45,5%) переносили ОРВИ, а 6 привитых (55,5%) - бактериальные инфекции (у 1го ребенка - бронхит, у 2-х – острый гнойный отит, и у 3-х – гнойный ринит/синусит).

В группе сравнения осложненное течение вакцинального процесса отмечалось у 10 детей (23,8%): до 14 дня у 7 (16,7%) и у 3 (7,1%) на более поздних сроках. В структуре осложненного течения частота бактериальных и вирусных инфекций была практически одинаковой. Бактериальные заболевания отмечались в 50% (у 2-х детей - отит, у 2-х - фурункулез и пиодермия, у одного развился гнойный ринит), вирусные инфекции протекали в виде острого фарингита, ринофарингита. В 10% случаев осложненное течение проявлялось обострением предшествующего атопического дерматита.

Частота осложненного течения при вакцинации в группе сравнения и в группе ВИЧ не различалась (23,8% и 27,5% соответственно).

Таким образом, при вакцинации против кори, эпидемического паротита, краснухи, течение вакцинального процесса у детей с ВИЧ существенно отличается по выраженности вакцинального процесса и не отличается по частоте осложненного течения.

Поствакцинальный период при ревакцинации против кори, эпидемического паротита/краснухи у детей с ВИЧ в 82,4% случаев протекал гладко и бессимптомно. Частота поствакцинальных реакций была в 1,3 раза ниже, чем при вакцинации (17,6% и 22,5%), однако в 2,5 раза выше, чем в группе сравнения (17,6% и 7,1%). Среди поствакцинальных реакций сильных не зарегистрировано, средние (11,7%) характеризовались повышением

температуры до 37,6-37,8С на 7-8-й день после прививки, слабые реакции (5,9%) – повышением температуры до 37,5С в те же сроки.

В группе сравнения поствакцинальные реакции регистрировались в 7,1% случаев, характеризовались субфебрильной температурой до 37,6-37,8С на 7-8 день после прививки в течение 1-2 суток, у одного из детей с явлениями конъюнктивита.

После ревакцинации в группе ВИЧ зарегистрированы 3 случая осложненного течения – у 2-х человек острые респираторные инфекции с третьей недели поствакцинального периода, у одного ребенка – обострение *h.labialis* с 11 дня после прививки. Частота осложненного течения у детей с ВИЧ статистически не различалась при вакцинации и ревакцинации (27,5% и 17,6 $p>0,05$), однако, имела тенденцию к снижению при ревакцинации и в течение первых двух недель после прививки была в 3,4 раза ниже, чем при первичной вакцинации (20% и 5,9%).

В группе сравнения при ревакцинации живыми вакцинами интеркуррентные заболевания наблюдалось у 4-х детей (14,2%), т.е. в 1,7 раза реже, чем после первичной вакцинации (14,2% и 23,8% соответственно). Из них у одного - ОРВИ, у 2-х детей отмечалось осложненное течение острых респираторных инфекций с развитием бронхита, один ребенок перенес ветряную оспу с 16 дня поствакцинального периода.

Таким образом, течение вакцинального процесса при иммунизации живыми вакцинами характеризуется выраженной тенденцией к снижению частоты интеркуррентных заболеваний после ревакцинации как в группе детей с ВИЧ, так и у детей группы сравнения. Структура заболеваний поствакцинального периода при первичной иммунизации с одинаковой частотой включает неосложненные острые респираторные инфекции и бактериальные заболевания в обеих группах наблюдения. Поствакцинальные реакции после ревакцинации отличаются меньшей выраженностью, преобладают реакции средней силы и слабые.

Вакцинация и ревакцинация живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита/краснухи ВИЧ-инфицированных детей не менее безопасна, чем у детей с ВИЧ негативным статусом, что демонстрирует ряд зарубежных исследований [112,133,134]. Серьезных нежелательных явлений, поствакцинальных осложнений не зарегистрировано.

У большинства привитых поствакцинальный период протекает гладко, бессимптомно и по частоте наложения интеркуррентных инфекций не отличается от группы сравнения. После первичной вакцинации частота сильных и средней силы поствакцинальных реакций достоверно выше, чем в группе сравнения, а после ревакцинации в 1,3 раза ниже, чем при вакцинации.

Известно, как и в случае с диким штаммом вируса кори, вакцинный вирус вызывает как стимулирующее, так и подавляющее влияние на клеточный иммунный ответ, однако после вакцинации он продолжается до нескольких недель и считается безопасным [160].

Большая частота поствакцинальных реакций у детей с ВИЧ инфекцией, чем в группе сравнения может быть обусловлена более выраженным и продолжительным иммуносупрессивным действием коревого вакцинального вируса на фоне характерной для ВИЧ инфекции сниженной функциональной активности Th [106] при нормальном их содержании (в наблюдаемой группе). В результате временной иммуносупрессии на разгаре вакцинации вакцинный вирус размножается активнее, что приводит к клинически более выраженному вакцинальному процессу у ВИЧ-инфицированных детей.

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

С целью оценки иммунологической безопасности и влияния иммунизации живыми вакцинами на исходный иммунологический статус у детей с ВИЧ инфекцией было проведено лабораторное обследование до прививки, на 14 и 45 дни после, результаты представлены в таблицах 5, 6.

Таблица 5 - Динамика состава субпопуляций лимфоцитов и общего пула иммуноглобулинов при вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей (n=40)

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

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

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

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

В ходе вакцинального процесса в группе детей с ВИЧ количество лейкоцитов, лимфоцитов в процентном и абсолютном содержании несколько снижалось к 45 дню. Динамика CD4+ лимфоцитов характеризовалась повышением процентного и абсолютного содержания клеток к 14 дню ($1,51 \pm 0,06 \times 10^9/\mu$ и $1,70 \pm 0,1 \times 10^9/\mu$; $30,79 \pm 0,77\%$ и $33,4 \pm 0,59\%$ – до и на 14 день соответственно) с последующим достоверным снижением их процентного содержания к 45 дню ($30,79 \pm 0,77\%$ и $28,6 \pm 0,86\%$ соответственно, $p=0,03$); абсолютное их содержание также снижалось ($1,51 \pm 0,06 \times 10^9/\mu$ и $1,30 \pm 0,07 \times 10^9/\mu$), но не имело статистической значимости. Изменение числа CD4+ (Т-хелперов) на 45 день, возможно, связано с их миграцией в лимфоузлы, где они осуществляют активацию антигенспецифических В-лимфоцитов и их переход в антителопродуценты (плазматические клетки). Однако, учитывая сроки данных изменений, процесс антителообразования в таком случае замедлен. В то же время к 14 дню снижалось процентное и абсолютное содержание CD8+ Т-клеток ($1,51 \pm 0,06 \times 10^9/\mu$ и $1,30 \pm 0,07 \times 10^9/\mu$; $33,75 \pm 0,84\%$ и $26,43 \pm 0,49\%$ до и на 14 день соответственно) с последующим достоверным повышением их количества на 45 день ($33,75 \pm 0,84\%$ и $40,0 \pm 1,30\%$ соответственно, $p=0,02$). Увеличивалось и абсолютное содержание клеток ($1,51 \pm 0,06 \times 10^9/\mu$ и $1,7 \pm 0,04 \times 10^9/\mu$), что отражалось на соотношении иммунорегуляторных популяций KCD4+/CD8+ ($1,08 \pm 0,07 \times 10^9/\mu$ и $0,9 \pm 0,04 \times 10^9/\mu$), но без статистической значимости ($p=0,13$).

Таким образом, у детей группы ВИЧ вакцинный вирус вызывал транзиторный иммуносупрессивный эффект, который был показан для коревой вакцинации *in vitro* отечественными и зарубежными исследователями [29, 13]. Феномен коревой иммунодепрессии воспроизводился при внесении живой коревой вакцины в культуру лимфоцитов человека, стимулированных фитогемагглютинином. Согласно этим работам, дисбаланс в Th1/Th2 звеньях иммунитета при вакцинации менее длительный, чем при коревом инфекционном процессе, и его восстановление происходит быстрее – через 2-3 недели после прививки [147, 160]. Однако в группе детей с ВИЧ снижение

числа клеток CD4+ и преобладание клеток CD8+ субпопуляций сохранялось и на поздних сроках – на 45-й день после прививки, что, возможно, связано с их исходными особенностями (преобладанием супрессорно-цитотоксической субпопуляции над хелперной). Подобный эффект, описанный для коревого вакцинного вируса, был показан и для краснушного вируса некоторыми зарубежными авторами [138], где уже на 7-й день после вакцинации было выявлено значимое снижение для CD3+ и CD4+ лимфоцитов. Выявленные особенности в динамике субпопуляций лимфоцитов – снижение CD4+ и увеличение числа CD8+ клеток, а также снижение пролиферативного ответа на специфические антигены по мере непосредственного прогрессирования ВИЧ инфекции могут определять недостаточную эффективность специфического антительного ответа при вакцинации [11, 144].

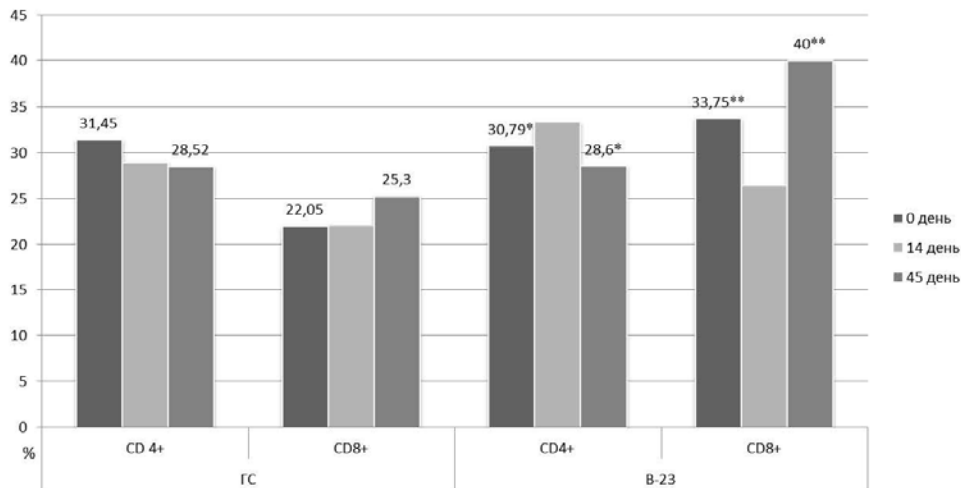
В группе сравнения число лейкоцитов достоверно снижается к 14 дню ($9,20 \pm 0,32 \times 10^9/\text{л}$ и $7,27 \pm 0,22 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$), но к 45 практически возвращается к исходному уровню ($8,49 \pm 0,23 \times 10^9/\text{л}$), при этом относительное число лимфоцитов имеет тенденцию к увеличению, (табл.6). Абсолютное число лимфоцитов и всех субпопуляций повторяет динамику лейкоцитов. К 14 дню после прививки и далее к 45 дню абсолютное число CD4+ клеток снижается достоверно (с $1,75 \pm 0,11 \times 10^9/\text{л}$ до $1,18 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ к 14 дню, и до $1,21 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$ к 45 дню, $p < 0,05$). Число CD8+ имеет некоторую тенденцию к снижению, но менее выраженную, в связи с чем, коэффициент CD4+/CD8+ также снижается. К 45 дню, в отличие от группы ВИЧ, число всех субпопуляций лимфоцитов в группе сравнения увеличивалось практически до исходного уровня.

Таблица 6 - Динамика состава субпопуляций лимфоцитов и общего пула иммуноглобулинов при коревой вакцинации у детей группы сравнения (n=42)

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

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

Различия в динамике относительного количества субпопуляций лимфоцитов в группе ВИЧ и группе сравнения в ходе вакцинального процесса для большей наглядности представлены также на рисунке 2.



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

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

Рисунок 2 - Динамика количества CD4+ и CD8+ клеток при коревой вакцинации (до, на 14 и 45 дни) у детей обеих групп (в %)

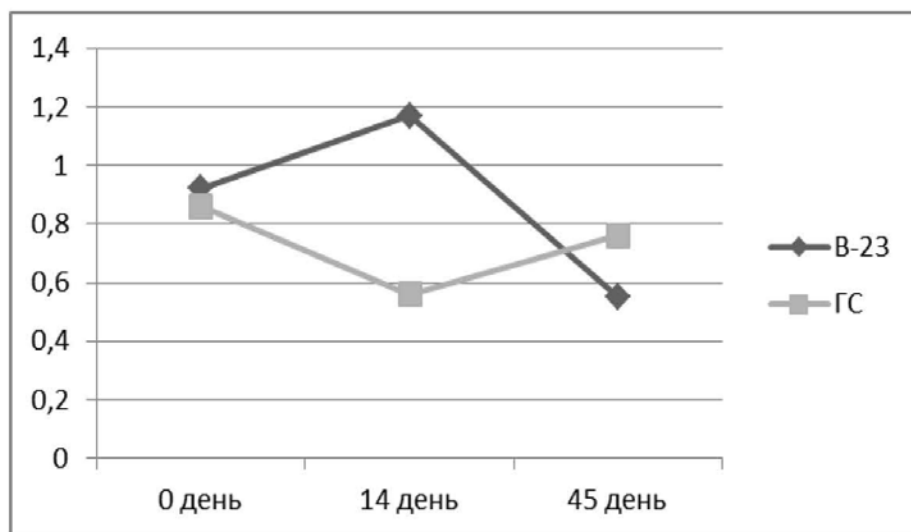


Рисунок 3 - Динамика абсолютного числа В-клеток (CD20+) после коревой вакцинации (0-14-45 день) в группах наблюдения

Как видно из таблиц 5, 6 и рисунка 3 число В-клеток в динамике вакцинального процесса снижалось в обеих группах, в группе сравнения к 14 дню достоверно как в процентном ($16,7 \pm 0,74\%$ и $13,5\% \pm 0,73\%$

соответственно, $p < 0,05$), так и в абсолютном значениях ($0,86 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$ и $0,56 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$). У ВИЧ-инфицированных – к 45 дню в относительном количестве ($20,22 \pm 0,81\%$ и $15,84 \pm 0,77\%$, $p < 0,05$). Такие изменения числа циркулирующих в периферическом русле В-клеток закономерны для реакций антителообразования, так как они перемещаются в герминативные центры лимфатических узлов, где и осуществляется продукция антител. В группе сравнения максимальное снижение В-клеток происходит к 14 дню, а к 45 дню, в отличие от группы ВИЧ, число их увеличивалось практически до исходного уровня. Это отражается в динамике антителообразования в группе сравнения – более быстрый, и интенсивный прирост специфических антител уже к 14 дню. Общий пул иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM практически не изменялся в обеих группах.

Таким образом, у детей обеих групп динамика показателей иммунного статуса при вакцинации живой коревой вакциной является сходной, однако в группе сравнения к 45 дню после прививки эти изменения возвращаются к начальным значениям. Тогда как в группе ВИЧ-инфицированных - даже на 45 день сохраняется снижение числа CD4+клеток (рис. 2) и снижение числа В-клеток (рис.3). Продолжительное снижение числа CD20+лимфоцитов для детей с ВИЧ также определяет замедленный характер специфического антителообразования, низкий иммунологический ответ.

Небольшая группа ВИЧ-инфицированных детей, оставшихся серонегативными после вакцинации (5 человек) были привиты повторно против кори через 6 месяцев после первой прививки. Для оценки иммунологической безопасности повторного введения живой вакцины с коротким интервалом времени им также проведено иммунологическое обследование в динамике. Было выявлено, что повторное введение вакцины приводило к значительному приросту числа CD4+ клеток к 14-му дню после прививки, как в абсолютном (с $1,34 \pm 0,07 \times 10^9/\text{л}$ до $1,85 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$), так и в относительном значениях (с $30,5 \pm 1,53\%$ до $40,3 \pm 1,72\%$) и параллельно интенсивному приросту специфических антител. Однако к 45 дню процентное

число CD4+клеток достоверно снижалось (с $30,5 \pm 1,53\%$ до $25,2 \pm 1,12\%$), а CD8+ клеток увеличивалось (с $29,2 \pm 1,44\%$ до $37,3 \pm 2,94\%$), как и при первичной вакцинации, (табл. 7). Прирост антител был менее интенсивным с 14-го по 45-й дни после прививки.

Таблица 7 - Динамика состава субпопуляций лимфоцитов при повторной коревой вакцинации ВИЧ-инфицированных детей

Показатели	Динамика иммунологических показателей		
	До прививки	14 день	45 день
Лейк $\times 10^9/\text{л}$	$9,35 \pm 0,53$	$8,77 \pm 1,62$	$10,1 \pm 1,54-1$
Лимф. %	$48,0 \pm 3,84$	$55,7 \pm 4,87$	$48 \pm 8,83$
Лимф. $\times 10^9/\text{л}$	$4,46 \pm 0,11$	$4,73 \pm 0,44$	$4,95 \pm 1,42$
CD3+ %	$59,3 \pm 2,76$	$68,5 \pm 3,04$	$64,5 \pm 3,32$
CD3+ $\times 10^9/\text{л}$	$2,7 \pm 0,15$	$3,26 \pm 0,46$	$3,1 \pm 0,75$
CD4+ %	$30,5 \pm 1,53^*$	$40,3 \pm 1,72$	$25,2 \pm 1,12^*$
CD4+ $\times 10^9/\text{л}$	$1,34 \pm 0,07$	$1,85 \pm 0,2$	$1,24 \pm 0,33$
CD8+ %	$29,2 \pm 1,44^{**}$	$29,0 \pm 3,09$	$37,3 \pm 2,94^{**}$
CD8+ $\times 10^9/\text{л}$	$1,31 \pm 0,01$	$1,49 \pm 0,24$	$1,79 \pm 0,43$
CD4+/CD8+	$1,04 \pm 0,03$	$1,43 \pm 0,19$	$0,68 \pm 0,07$
CD20+ %	$23,3 \pm 3,63$	$19,5 \pm 3,28$	$20,7 \pm 2,6$
CD20+ $\times 10^9/\text{л}$	$1,06 \pm 0,12$	$0,91 \pm 0,16$	$1,09 \pm 0,44$

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

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

Значимых колебаний В-клеток при повторном введении коревой вакцины не происходило, и кривая абсолютного содержания CD20+ напоминала динамику числа клеток в группе сравнения: снижение на 14 день и возвращение к исходным значениям к 45 дню ($1,06 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$ - $0,91 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$ - $1,09 \pm 0,44 \times 10^9/\text{л}$, соответственно), рисунок 4.

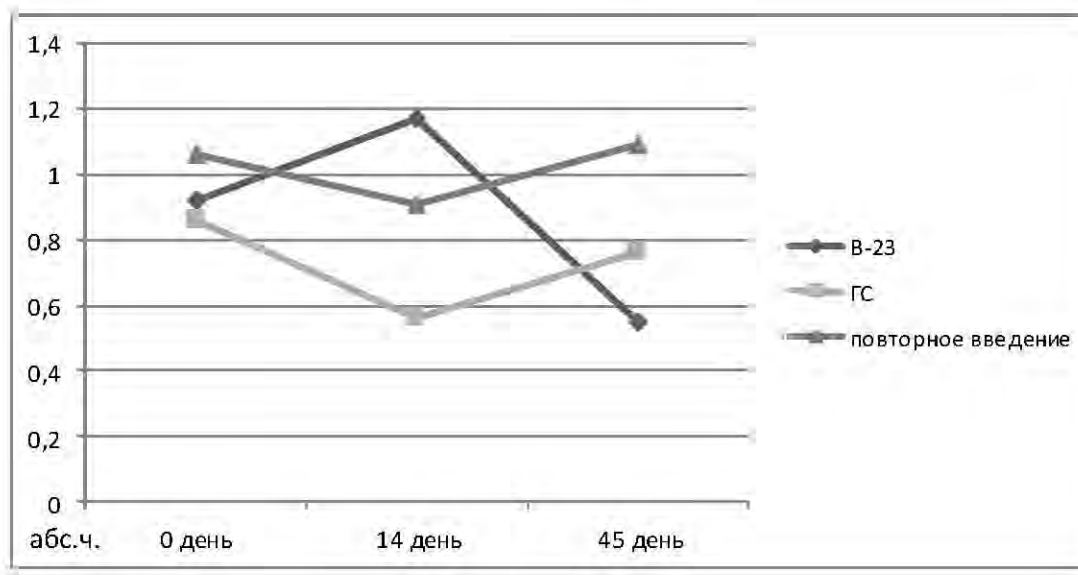


Рисунок 4 - Динамика (0-14-45 день) абсолютного числа В-клеток (CD20+) после вакцинации и повторного введения коревой вакцины детям с ВИЧ

Общая направленность изменений численности CD4+ и CD8+ субпопуляций повторяла выявленную при первом введении вакцины, но была более выраженной. Учитывая изменения числа CD4+ клеток к 14 дню и активное антителообразование к этому же сроку, можно предполагать, что иммунный ответ при втором введении вакцины осуществлялся по вторичному типу с включением В-клеток памяти. По-видимому, первая встреча с антигеном вакцины у ВИЧ-инфицированных детей запускает специфический иммунный ответ, но синтез антител происходит на минимальном, не выявляемом данным методом уровне, а клетки памяти все же формируются.

В целом, ни при первом, ни при повторном введении коревой вакцины грубых изменений иммунного статуса выявлено не было (содержание основных субпопуляций лимфоцитов не выходило за пределы возрастной нормы), что подтверждает безопасность с иммунологической точки зрения вакцинации детей с ВИЧ живыми вакцинами и позволило иммунологическое обследование в динамике вакцинального процесса при последующей ревакцинации не проводить.

ГЛАВА 4. ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕЦИФИЧЕСКОГО АНТИТЕЛООБРАЗОВАНИЯ ПРИ ИММУНИЗАЦИИ ПРОТИВ КОРИ, ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПАРОТИТА, КРАСНУХИ У ДЕТЕЙ С ВИЧ ИНФЕКЦИЕЙ

4.1. Специфическое антителообразование при вакцинации живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита/краснухи

При вакцинации против кори, эпидемического паротита/краснухи в группе ВИЧ среднеегеометрическая величина коревых титров антител была достоверно ниже, чем в группе сравнения, на все сроки обследования (на 14 день – $0,98 \pm 0,16$ и $2,52 \pm 0,20 \log_2$, на 45 день - $2,55 \pm 0,12$ и $5,71 \pm 0,17 \log_2$, соответственно $p < 0,008$ и $p < 0,001$). В обеих группах отмечалось достоверное нарастание титров антител к 45 дню (табл.8).

Таблица 8 - Динамика среднеегеометрической величины титров противокоревых антител у привитых детей

группы	Среднеегеометрическая величина титров противокоревых антител в $\log_2$		
	До прививки	14 день	45 день
ВИЧ n=29	0 ± 0	$0,98 \pm 0,16^*$	$2,55 \pm 0,2^{**}$
ГС n=42	0 ± 0	$2,52 \pm 0,2^*$	$5,71 \pm 0,17^{**}$

* - статистические достоверные различия между группами на 14 день ($p = 0,008$);

** - статистически достоверные различия между группами на 45 день ($p < 0,001$).

Относительно низкий уровень среднеегеометрической величины титров антител в группе ВИЧ был обусловлен большим числом детей, оставшихся серонегативными после вакцинации (табл. 9,10). На 14 день после вакцинации в группе ВИЧ не имели защитных титров антител 68,75% (11 детей из 16 обследованных), что в 2 раза выше, чем в группе сравнения - 34,30% (12 детей

из 35 обследованных). При этом только 12,50% детей имели титры более 0,5 Ме/мл, что в 2,7 раза меньше, чем в контрольной группе – 34,30%.

Таблица 9 - Структура титров коревых антител на 14 день после вакцинации

группы	Число детей с соответствующими титрами антител на 14 день после коревой прививки					
	Незащитные-0		Минимальные титры 0,18 – 0,4 МЕ/мл		Титры более 0,5 Ме/мл	
	абс.ч	%	абс.ч.	%	абс.ч	%
ВИЧ n=16	11	68,75*	3	18,75	2	12,50
ГС n=35	12	34,30*	11	31,40	12	34,30

* – статистически не достоверные различия между группами ($p=0,06$)

Как видно из таблицы 10 к 45 дню после прививки в группе ВИЧ не выработали коревые антитела почти четверть привитых детей, что в десять раз выше, чем в группе контроля и более половины имели лишь минимальные защитные титры. Таким образом, у ВИЧ-инфицированных детей к 45 дню после вакцинации число серонегативных (24,0% и 2,4%, $p\chi^2<0,05$) и лиц с низкими титрами (62,0% и 9,5% , $p\chi^2<0,01$) было достоверно выше, чем в группе сравнения. Структура коревых титров антител на 14 и 45 день после вакцинации в группах сравнения также представлена на рисунке 5.

Таблица 10 - Структура коревых титров антител на 45 день после вакцинации

группы	Число детей с соответствующими титрами антител на 45 день после коревой прививки					
	Незащитные-0		Минимальные титры 0,18 - 0,4		Титры более 0,5	
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
ВИЧ n=29	7	24,0**	18	62,0*	4	14,0
ГС n=42	1	2,4**	4	9,5*	37	88,1

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

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

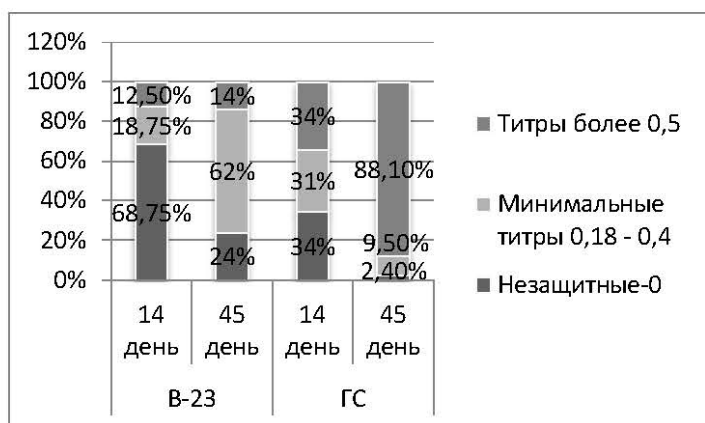


Рисунок 5 - Структура коревых титров антител (Ме/мл) на 14 и 45 день после вакцинации в группах сравнения (в %)

Выявленные при иммунологическом обследовании особенности в динамике субпопуляций лимфоцитов на фоне вакцинации против кори, эпидемического паротита/краснухи – снижение В-лимфоцитов, подавление хелперной активности (снижение CD4+ и увеличение числа CD8+ клеток), сохраняющиеся на поздних сроках вакцинального периода определяют пониженную способность ВИЧ-инфицированных детей продуцировать специфические антитела. Также, не смотря на то, что при иммунологическом обследовании выявлено лишь незначительное снижение общего пула иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG, по данным литературы у ВИЧ-инфицированных детей имеется функциональная гипогаммаглобулинемия, что также снижает продукцию специфических антител при первичном и вторичном иммунном ответе. Снижен гуморальный ответ как на Т-зависимые, так и на Т-независимые антигены. Действительно, по мере прогрессирования заболевания происходит снижение числа В-лимфоцитов, преимущественно В-лимфоцитов, отвечающих на антиген (фенотип CD23/CD62L; CD21). Кроме того, из-за действия вирусного белка gp120 и заражения лимфоцитов CD4+ снижена стимуляция В-лимфоцитов Т-хелперами [11].

Учитывая недостаточную иммунологическую эффективность коревой вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей, принято решение о дополнительной иммунизации 5 человек, оставшихся серонегативными. Повторное введение коревой вакцины согласно рекомендациям ВОЗ [89] проводилось в той же дозе, по тем же принципам, что и при первичной иммунизации через 6 месяцев после первого введения, с предварительным обследованием на коревые антитела для подтверждения отсутствия сероконверсии. Результаты представлены в таблице 11. Согласно современным рекомендациям (ACIP, США) минимальный интервал для повторного введения может составлять 1 месяц [113].

Таблица 11 - Среднегеометрическая величина титров коревых антител после первичной и повторной иммунизации в группах

группы	Среднегеометрическая величина титров противокоревых антител в log ₂		
	До	14 день	45 день
ВИЧ n=29	0±0	0,98±0,16*	2,55±0,2 •
ГС n=42	0±0	2,52±0,2	5,71±0,17
ВИЧ повторно привитые (n=5)	0±0	4,57±0,72*	6,52±0,52 •

* – статистически достоверные различия СГТ на 14 день ($p<0,01$);

• - статистически достоверные различия СГТ на 45 день ($p<0,01$).

Оценка специфического иммунитета, проведенная через 14 и 45 дней после вакцинации против кори, выявила существенные различия в среднегеометрической величине титров антител у детей исследуемых групп. Дети из группы ВИЧ, получившие повторную вакцинацию, на 14 и на 45 день после прививки имели среднегеометрическую величину титров антител достоверно выше (14 день - $4,57\pm0,72$ и 45 день - $6,52\pm0,65$ log₂), чем у привитых однократно (14 день - $1,0\pm0,16$ и 45 день - $2,52\pm0,2$ log₂, $p<0,01$), и даже чем в группе сравнения (14 день - $2,6\pm0,18$ и 45 день - $5,71\pm0,17$ log₂).

После повторной прививки не отмечалось ни одного серонегативного ребенка. Динамика СГТ антител на 14, 45 день после прививки и после повторного введения коревой вакцины представлена на рисунке 6.

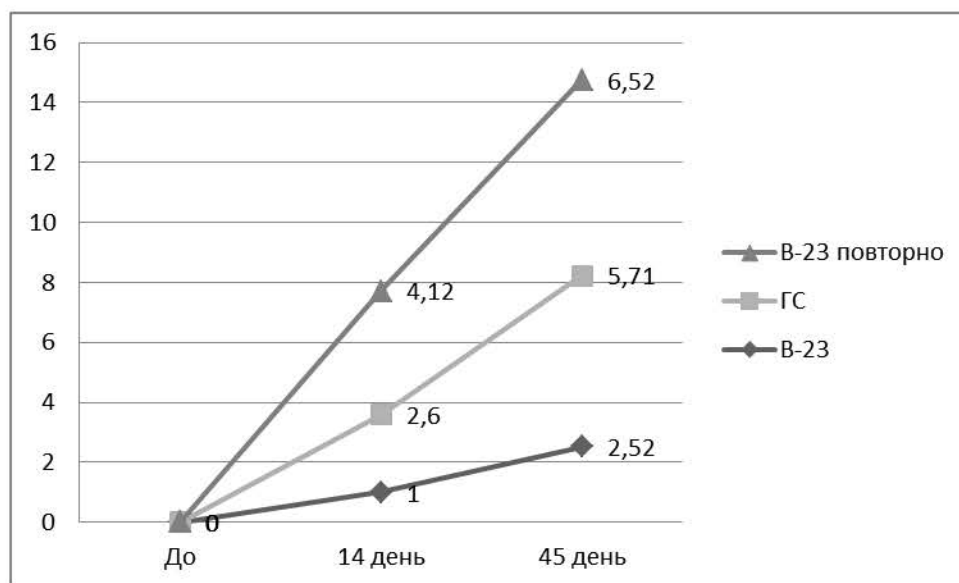


Рисунок 6 - Динамика среднегеометрической величины коревых антител на 14 и 45 день после вакцинации и повторного введения коревой вакцины

Таким образом, для увеличения иммунологической эффективности коревой вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей оправдано использование метода повторного введения вакцины детям, оставшимся серонегативными через 6 месяцев после первой прививки.

В динамике дальнейшего наблюдения, через $4,3 \pm 0,3$ лет после первичной иммунизации, проведено обследование перед возрастной ревакцинацией 17 детей с ВИЧ инфекцией и 28 детей группы сравнения (ГС) на содержание специфических антител к вирусам кори, эпидемического паротита, определение специфических антител к вирусу краснухи выполнено у 13 детей группы ВИЧ и 11 детей группы сравнения. Результаты лабораторного обследования представлены в таблице 12 и рисунке 6.

Таблица 12 - Число серонегативных детей к вирусам кори, эпидемического паротита, краснухи к моменту возрастной ревакцинации

Группа	IgG корь		IgG паротит		IgG краснуха n=13 и n=11	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
ВИЧ n=17	7	41,2*	13	76,5**	2	18,2
ГС n=28	3	10,7*	12	42,9**	1	7,6

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

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

По результатам проведенного лабораторного обследования через $4,3 \pm 0,3$ года после первичной вакцинации процент серонегативных детей с ВИЧ к кори и эпидемическому паротиту был достоверно выше, чем в группе сравнения. К вирусу паротита были серонегативными 76,5% детей (ГС - 42,9%), к вирусу кори 41,2% (ГС - 10,7%), к вирусу краснухи 18,2% (ГС - 7,6%). К вирусу краснухи процент серонегативных детей с ВИЧ инфекцией был выше в 2,4 раза, разница не имеет статистической значимости (18,2% и 7,6%, $p>0,05$). Для большей наглядности доля незащищенных ВИЧ-инфицированных детей представлена на рисунке 6.

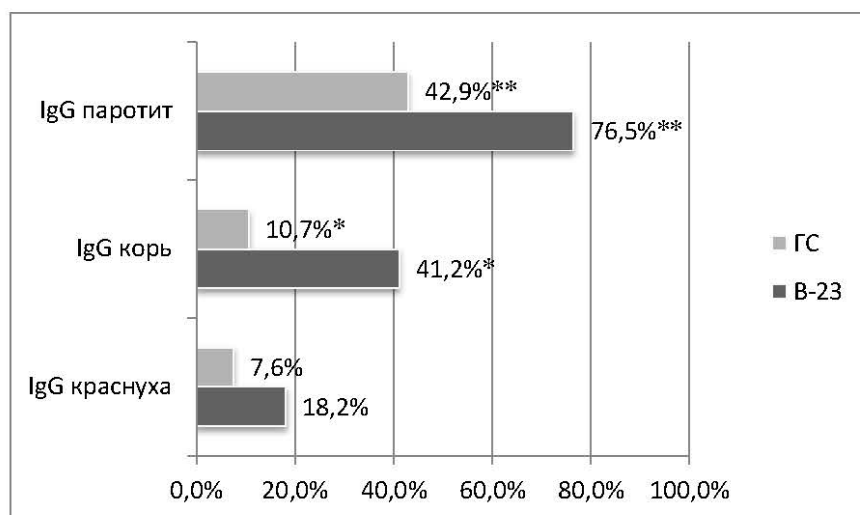


Рисунок 7 - Доля детей серонегативных к кори, эпидемическому паротиту и краснухе перед возрастной ревакцинацией (в %)

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

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

Среднегеометрическая величина титров антител к кори и эпидемическому паротиту, за счет высокого процента серонегативных ВИЧ-инфицированных детей, была значительно меньше, чем в группе сравнения, но статистически не различалась (IgG паротит $p=0,06$), (табл. 13).

Таблица 13 - Среднегеометрическая величина титров специфических антител у детей двух групп перед возрастной ревакцинацией

Группа	IgG корь, $M\pm m$	IgG паротит $M\pm m$	IgG краснуха $M\pm m$
	log2	log2	log2
ВИЧ n=17	$2,6\pm 0,28$	$0,9\pm 0,18$	$5,38\pm 0,3$
ГС n=28	$3,32\pm 0,2$	$2,08\pm 0,2$	$5,56\pm 0,3$

IgG паротит $p=0,06$

Полученные нами данные сходны с представленными в единственном, проведенном в мире мета-анализе 2014 года [96], в котором показано, что защитные уровни коревых антител в среднем сохраняются через 2 года после однократного введения вакцины у 68% (95% ДИ, 45% - 88%) ВИЧ-инфицированных и у 40% (10% - 73%) через 5 лет, у детей, получавших ВААРТ, через 4 года после прививки антитела против эпидемического паротита сохраняются в 62% , против краснухи в 27% - 89% . Тот факт, что у значительной части детей отсутствуют определяемые специфические антитела к эпидемическому паротиту, может объясняться излишней аттенуацией (ослаблением) штамма вируса паротита в вакцине с целью снижения его реактогенности. Подтверждением гиператтенуации вакцинного штамма вируса паротита являются сообщения о вспышках заболеваний эпидемическим паротитом среди привитых детей [5,14]. Для аттенуации используется принцип ослабления патогенности (вирулентности) вируса при последовательных пассажах на клетках: для получения противопопаротитной вакцины Приорикс на основе штамма Jeryl Lynn - 17 пассажей, для отечественной живой паротитной вакцины из штамма Л-3 - 22 пассажа [43]. Несмотря на проводимую аттенуацию, прямое клиническое наблюдение за детьми, привитыми вакциной штамма Л-3, подтвердило необходимость ограничения количественного содержания вакцинного штамма Л-3 в одной прививочной дозе на уровне не выше 5,0 lg ТЦД 50, т.к. при более высоком разведении возможна чрезмерная репликации живого вируса, что при наличии вторичных иммунодефицитов может вызывать развитие серьезных нежелательных явлений в виде вакциноассоциированных менингитов [34]. Таким образом, особенности используемых паротитных вакцин могут определять более быструю утрату специфических антител у привитых, особенно у лиц с иммунодефицитными состояниями.

Таким образом, суммируя данные полученные в результате исследования через 4 года после первичной иммунизации 40% детей с ВИЧ инфекцией и более являются серонегативными к вирусу кори и 76,5% к вирусу

паротита, что значительно выше, чем у детей с ВИЧ негативным статусом. По международным рекомендациям введение второй дозы вакцины против кори, эпидемического паротита, краснухи должно проводиться в возрасте от 4 до 6 лет (CDC; EUCDC). Полученные в рамках настоящего исследования данные также свидетельствуют о необходимости сокращения сроков между первичной вакцинацией и ревакцинацией живыми вакцинами против кори, паротита и краснухи у ВИЧ-инфицированных детей до 4 лет, особенно в условиях реализации глобальной программы ликвидации кори и краснухи в мире и в нашей стране.

4.2. Специфическое антителообразование после ревакцинации живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита/краснухи

При проведении ревакцинации, лабораторное исследование титров антител проводилось до прививки и на 45 день после ревакцинации и далее через $7,34 \pm 1,0$ лет.

После ревакцинации наблюдался достоверный прирост титров специфических антител к кори и эпидемическому паротиту на 45 день в обеих группах привитых. К краснухе достоверного прироста не выявлено в связи с исходно высоким титром антител. Результаты лабораторного исследования представлены в таблице 14.

Таблица 14- Среднегеометрические титры антител у детей двух групп после возрастной ревакцинации

Группа	IgG корь, $M \pm m$	IgG паротит $M \pm m$	IgG краснуха $M \pm m$
	log2	log2	log2
ВИЧ n=17 до РВ	2,6 $\pm$ 0,28*	0,9 $\pm$ 0,18**	5,38 $\pm$ 0,3
ВИЧ n=17 после РВ	6,14 $\pm$ 0,21*	3,87 $\pm$ 0,19**	6,87 $\pm$ 0,14
ГС n=28 до РВ	3,32 $\pm$ 0,2*	2,08 $\pm$ 0,2**	5,56 $\pm$ 0,3•
ГС n=28 после РВ	6,03 $\pm$ 0,17*	4,95 $\pm$ 0,19**	7,82 $\pm$ 0,12•

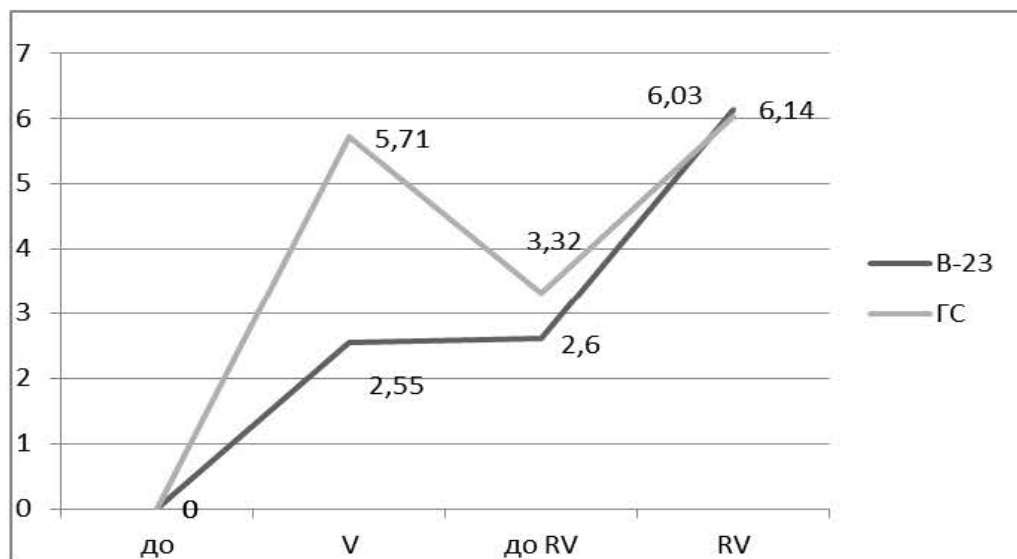
* - статистически достоверные различия между сроками до и после ревакцинации ($p < 0,001$);

** - статистически достоверные различия между сроками до и после ревакцинации ($p < 0,001$);

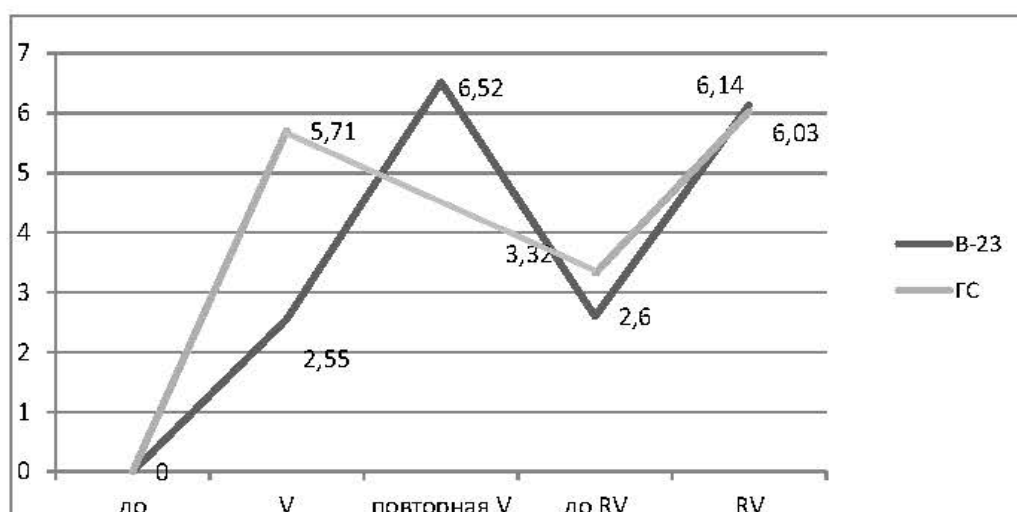
• - статистически не достоверные различия между сроками до и после ревакцинации ($p = 0,0057$).

Все дети, ревакцинированные в рамках данного наблюдения, получали ВААРТ, 12 детей имели законченный курс, 5 детей продолжали получать комбинированную терапию. По данным литературы, ревакцинация против кори, эпидемического паротита и краснухи после начала эффективной ВААРТ увеличивает долю ВИЧ-инфицированных детей с защитными титрами антител до 64% - 90% для кори, 80% -100% для краснухи, и 78% для паротита [49, 52, 53]. Как видно из таблицы 14 среднегеометрическая величина титров антител к кори, эпидемическому паротиту и краснухе в группе детей с ВИЧ и в группе сравнения после ревакцинации практически сравнялась. Быстрый прирост антител после ревакцинирующей дозы до высокого уровня может свидетельствовать о положительном эффекте ВААРТ, а также о наличии у большинства привитых иммунной памяти (В-клеток памяти).

Динамика среднегеометрической титров коревых антител без дополнительного введения вакцины коревой прививки и с ее учетом представлены на рисунках 8а и 8б.



8а



8б

Рисунок 8 - Среднегеометрическая величина титров коревых антител у ВИЧ-инфицированных детей в динамике (а – без повторного введения вакцины , б - с учетом повторного введения вакцины при первичной иммунизации)

Как видно из рисунка 8, несмотря на повторное введение коревой вакцины (детям, оставшимся серонегативными после первого введения), утрата антител у ВИЧ-инфицированных к моменту ревакцинации более выражена, чем в группе сравнения. Следовательно, для создания первичного иммунитета необходима двукратная первичная иммунизация.

После ревакцинации в каждой группе осталось по одному ребенку серонегативному к кори, (табл. 15). Однако оценка структуры титров показала, что минимально защитный титр коревых антител имели 12,5%, что в 3 раза выше, чем в контрольной группе. Серонегативными к эпидемическому паротиту остались 11,8% (2 ребенка) по сравнению с контрольной группой – 3,6% (1 ребенок), при этом минимально защитный титр антител к вирусу паротита был у 25% привитых по сравнению с 7% контрольной группы, что в 3,4 раза выше.

Таблица 15- Число серонегативных детей после ревакцинации против кори, эпидемического паротита, краснухи

Группа	IgG корь				IgG паротит			
	серонегативные		Минимально защитный титр 0,18-0,3		серонегативные		Минимально защитный титр 0,34-0,4	
	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч.	%	абс.ч	%
ВИЧ n=17	1	5,9	2	12,5	2	11,8	4	23,5
ГС n=28	1	3,6	1	3,7	1	3,6	2	7,1

p>0,05

Таким образом, ревакцинация способствует высокому уровню серопротекции и увеличивает число защищенных против кори до 94,1% в группе ВИЧ, до 96,4% в группе сравнения, в отношении эпидемического паротита до 88,2% в группе ВИЧ и 92,9% в ГС. К краснушному вирусу наблюдается 100% серопротекция в обеих группах привитых. Данное обстоятельство свидетельствует о наличии у большинства привитых, в том

числе в группе ВИЧ-инфицированных детей иммунной памяти, благодаря которой при повторной встрече с антигеном происходит интенсивный синтез антител.

Однако учитывая описанные ранее иммунологические особенности ВИЧ-инфицированных, у них может происходить утрата протективного иммунитета к вирусам кори, эпидемического паротита и краснухе и после ревакцинации быстрее, чем в группе сравнения, что определило необходимость оценки уровня антител в подростковом возрасте.

В указанном ранее мета-анализе [96], через 1-4 года после ревакцинации антитела к вирусу кори определяли у 73% - 85% детей, получавших эффективную ВААРТ, к краснухе у 79%, и эпидемическому паротиту у 61%. В другом исследовании [52] зафиксировано сохранение специфических антител к кори, эпидемическому паротиту и краснухе в течение 3 лет после ревакцинации ВИЧ-инфицированных детей, получивших ВААРТ.

При изучении сохранности специфического иммунитета после ревакцинации в рамках настоящей работы были обследованы 9 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте $14,04 \pm 0,55$ лет и 20 детей группы сравнения в возрасте $14,57 \pm 0,39$ лет соматически здоровые. Было выявлено, что через $7,34 \pm 1,0$ лет после ревакцинации 77,8% детей из группы ВИЧ вновь утрачивают антитела к эпидемическому паротиту, что в 1,7 раза выше, чем в ГС – 45,0%; 33,4% утрачивают антитела к вирусу кори (ГС-25,0%) и 11,0% детей серонегативны к краснухе (ГС-5,0%). Результаты лабораторного исследования специфических титров антител представлены в таблице 16 и рисунке 9.

Таблица 16 - Число серонегативных детей после ревакцинации против кори, эпидемического паротита, краснухи

Группа	IgG корь		IgG паротит		IgG краснуха	
	абс.ч.	%	абс.ч.	%	абс.ч.	%
ВИЧ n=9	3	33,4	7	77,8	1	11,0
ГС n=20	5	25,0	9	45,0	1	5,0

$p\chi^2$ (IgG паротит)=0,09

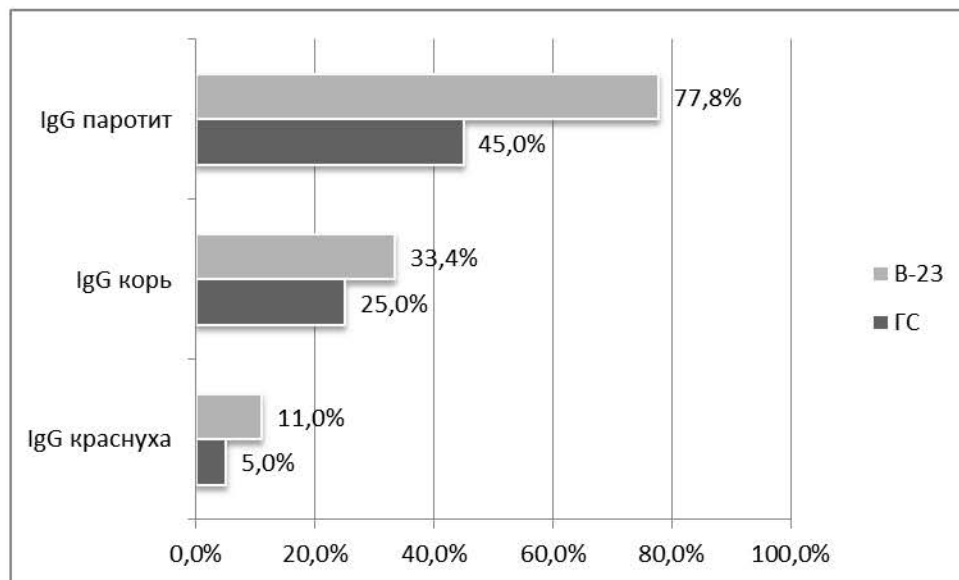


Рисунок 9 - Процент детей серонегативных к кори, эпидемическому паротиту и краснухе через $7,39 \pm 1,0$ лет после ревакцинации (в %)

Не смотря на больший процент серонегативных к кори в группе ВИЧ-инфицированных достоверных различий в среднегеометрической величине титров антител к коревому вирусу у них и в группе сравнения не было ($3,54 \pm 0,91 \log_2$ и $2,99 \pm 0,51 \log_2$ соответственно, $p \geq 0,05$). Среднегеометрическая титров к вирусу эпидемического паротита в группе

ВИЧ была ниже в 2 раза, чем в ГС ($0,74 \pm 0,48$ и $1,57 \pm 0,34 \log_2$, соответственно), но статистически также не различалась, (табл. 17).

Таблица 17 - Среднегеометрическая величина титров антител у детей двух групп через 7, $34 \pm 1,0$ лет после ревакцинации

Группа	IgG корь, $M \pm m$	IgG паротит $M \pm m$	IgG краснуха $M \pm m$
	$\log_2$	$\log_2$	$\log_2$
ВИЧ n=9	$3,54 \pm 0,91$	$0,74 \pm 0,48$	$5,06 \pm 0,85$
ГС n=20	$2,99 \pm 0,51$	$1,57 \pm 0,34$	$5,95 \pm 0,37$

p (IgG паротит)=0,25 Mann — Whitney U-test

Таким образом, оценка специфического иммунитета выявила существенные различия в числе серонегативных ВИЧ-инфицированных детей как при первичной иммунизации против кори, эпидемического паротита, краснухи, так и в динамике (к моменту ревакцинации и через 7 лет после нее). Серонегативными к вирусу кори после первой прививки остались 24% ВИЧ-инфицированных детей и 62% имели низкие уровни антител. Проведение повторной вакцинации против кори через 6 месяцев после первой привело к формированию защитных антител у всех детей и уровень среднегеометрической титров не отличался от такого в группе сравнения, что позволило предположить, что иммунный ответ при повторном введении у ВИЧ-инфицированных осуществляется по вторичному типу. Несмотря на проведенную повторную прививку, через $4,3 \pm 0,03$ года после первого введения 76,5% ВИЧ-инфицированных детей являются серонегативными к вирусу паротита и 41,2% детей – к вирусу кори, что достоверно выше, чем в группе сравнения. Ревакцинация, проведенная на фоне и после ВААРТ у ВИЧ-инфицированных, способствовала достоверно высокому приросту

специфических антител к кори, эпидемическому паротиту и краснухе. К 45 дню поствакцинального периода, среднегеометрическая величина титров не отличалась от группы сравнения, что также подтверждает факт наличия иммунной памяти (В-клеток памяти) у большинства детей, а также положительный эффект ВААРТ на антителообразование. Однако, после ревакцинации, остались серонегативными к кори 5,9% детей группы ВИЧ и минимально защитный титр коревых антител имели 12,5%. Серонегативными к эпидемическому паротиту остались 11,8% и четверть детей имели минимально защитный уровень антител, что значимо выше, чем в контрольной группе. Далее, в среднем через $7,34 \pm 1,0$ лет после ревакцинации к 14 годам вновь утрачивают антитела к вирусу эпидемического паротита 77,8% ВИЧ-инфицированных детей, 33,4% - к вирусу кори и 11,0% к вирусу краснухи, что значительно превышает число серонегативных детей в группе сравнения, (в 1,7 раза в отношении вируса паротита). Выявленная закономерность определяет необходимость сокращения сроков между первичной вакцинацией и ревакцинацией до 4 лет, а также свидетельствует о целесообразности контроля специфического антителообразования у привитых ВИЧ-инфицированных к кори, эпидемическому паротиту регулярно и после ревакцинации (через 4-5 лет), а при утрате антител - проводить повторное введение вакцины. Несмотря на имеющиеся косвенные доказательства наличия В-клеток памяти (по приросту антител при повторной антигенной стимуляции) в условиях эпидемической ситуации этот механизм защиты может оказаться неэффективным из-за короткого инкубационного периода заболевания. Поэтому, при контакте с диким вирусом, с учетом тяжести течения и высоким уровнем летальности от кори у ВИЧ-инфицированных, при отсутствии экстренного контроля титров антител, им необходимо введение иммуноглобулина человеческого нормального вне зависимости от вакцинального статуса.

Теоретически, для некоторых антигенов, таких как корь, ветряная оспа, желтая лихорадка, важнейшим фактором, определяющим защиту является Т-

клеточный иммунитет, поэтому без количественного определения cell-mediated immunity (CMI), ориентируясь только на уровень антител, можно прийти к ошибочному выводу, что неоднократная бустерная вакцинация является обязательной для всех антигенов. В тоже время, потеря антител не подразумевает потерю специфической Т-клеточной памяти (супрессорно-цитотоксических клеток) и, следовательно, защиты от инфекции (эффективности вакцинации), так как она может сохраняться даже у людей с низкими концентрациями антител или их отсутствием [96, 171]. Однако, учитывая то, что ВИЧ-инфицированные дети являются группой риска по заражению и тяжелому течению инфекционных заболеваний, в частности коревой инфекции, игнорировать отсутствие специфического гуморального иммунитета нельзя и, до настоящего времени, определение гуморального иммунитета является маркером наличия защиты от инфекции.

ГЛАВА 5. КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И СПЕЦИФИЧЕСКОЕ АНТИТЕЛООБРАЗОВАНИЕ ПРИ ВАКЦИНАЦИИ ЖИВОЙ ВАКЦИНОЙ ПРОТИВ ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ДЕТЕЙ

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

При изучении анамнеза 22 детей (10 ВИЧ-инфицированных и 12 группы сравнения - R-75), привитых против ветряной оспы, существенных различий в структуре сопутствующей патологии выявлено не было. Как видно из таблицы 18 в структуре сопутствующей патологии преобладали резидуально-органические поражения центральной нервной системы (ВИЧ – 8 детей, ГС - 12 детей), в том числе смешанные специфические расстройства психического и речевого развития, задержка психического и моторного развития, в сочетании с гипотрофией 1-3 степени, атопическим дерматитом, вирусным гепатитом С, двое детей ГС были с диагнозом ДЦП и один ребенок из группы ВИЧ с хроническим облитерирующим бронхиолитом. В группе ВИЧ 9 из 10 детей (90%) получали ВААРТ, один ребенок имел законченный курс терапии.

Таблица 18 - Анамнез детей, вакцинированных против ветряной оспы

Патология	ВИЧ, n=10	ГС, n=12	Все, n=22
Н	4	2	6
Н + гипотрофия		8	8
Н + хронический бронхиолит	1		1
Н + нос НСV + гипотрофия	2		2
Нос.НСV + гипотрофия	1		1
Н + А	1		1
ДЦП + Нос.НСV		2	2
А	1		1
Всего Н	8	12	20

Вакцинация против ветряной оспы проводилась по экстренным показаниям в условиях заноса инфекции в закрытый детский коллектив дома ребенка. Сравнительная характеристика клинического течения поствакцинального процесса представлена в таблице 19.

Таблица 19 - Характеристика поствакцинального процесса у детей в группах наблюдения после вакцинации против ветряной оспы

Группы	N	Течение поствакцинального периода							
		Гладкое		Осложненное		Бессимптомное		Общие реакции	
		абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%	абс.ч	%
ВИЧ	10	9	90,0	1	10,0	9	90,0	1	10,0
ГС	12	9	75,0	3	25,0	11	91,7	1	8,3

Анализ клинического течения поствакцинального периода у детей группы ВИЧ показал, что гладкое и бессимптомное течение регистрировали у 90% привитых. У одного ребенка (10,0%) отмечался кратковременный подъем температуры до 38°C на 5-й день поствакцинального периода без других клинических проявлений, что расценено как нормальная общая реакция средней силы. Местных реакций не наблюдалось. У одного ребенка (10,0%) на 18-й день после прививки зарегистрирован подъем температуры до 37,5°C, сопровождающийся ринитом и кашлем в течение 4-х дней. Данное состояние расценено как острая респираторная инфекция. Ребенок получал симптоматическую терапию. Низкая частота заболеваемости интеркуррентными инфекциями, вероятно, была обусловлена восстановлением иммунной системы на фоне ВААРТ.

В группе сравнения вакцинальный процесс был гладким у 66,7% и бессимптомным у 91,7% привитых. Общая слабая нормальная вакцинальная реакция отмечалась у одного ребенка (8,3%) на 5-й день после прививки, сохранялась на протяжении 2-х дней и проявлялись субфебрильной

температурой до 37,8°C без других клинических проявлений. Осложненное течение поствакцинального периода у детей ГС зарегистрировано в 25% случаев (3-е детей) и проявлялось развитием острого респираторного заболевания на 5-й, 7-й и 23-й день после прививки. Двое детей получали антибактериальную терапию. Серьезных нежелательных явлений, поствакцинальных осложнений не зарегистрировано. Высокая заболеваемость детей из группы сравнения может быть результатом нарушенной иммунокомпетентности детей с R-75, в результате перинатального контакта с ВИЧ, описываемой российскими авторами [21], что проявляется в повышенной инфекционной заболеваемости.

Как отмечено выше иммунизация против ветряной оспы проводилась по экстренным показаниям, все дети были привиты в первые 72-96 часов от момента выявления первого заболевшего. На 35 день поствакцинального периода у двоих привитых группы ВИЧ было отмечено появление везикулярной сыпи, что расценено как заболевание ветряной оспой, так как по данным литературы вакцинальная ветряночно-подобная сыпь развивается в более ранние сроки, в разгар вакцинального периода и, как правило, на 13-14 день [174]. Дети были в стадии А-1, получали ВААРТ. У одного из заболевших в качестве сопутствующего заболевания имела место гипотрофия 3 степени. В анамнезе он имел перенесенную внебольничную пневмонию, острый гнойный отит, фурункул волосистой части головы, повторные обструктивные бронхиты. Заболевание ветряной оспой протекало легко, с небольшим количеством высыпных элементов, не сопровождалось повышением температуры тела и развитием осложнений. В контрольной группе ни один из привитых по контакту не заболел. Клиническая эффективность экстренной вакцинации против ветряной оспы составила 80,0% в группе ВИЧ, 91,0% в целом у привитых по контакту обеих групп и 100% эффективность в отношении среднетяжелой и тяжелой ветряной оспы. По данным литературы клиническая эффективность 1 дозы вакцины против ветряной оспы оценивается в 85-88% против ветряной любой степени тяжести

у здоровых детей в исследованиях случай-контроль в неевропейских странах. В очагах эффективность была продемонстрирована на более низком уровне [104].

С целью оценки иммунологической безопасности и влияния иммунизации живой ветряночной вакцины на исходный иммунологический статус у детей с ВИЧ инфекцией было проведено лабораторное обследование CD3+ и CD4+ статуса, вирусной нагрузки до прививки и на 30-й день после. Результаты представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Динамика некоторых иммунологических показателей и вирусной нагрузки при вакцинации против ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей (n=10)

Показатели	Динамика иммунологических показателей	
	До прививки	30-й день
CD3+ %	67,6±2,12	68,6±1,57
CD3+ $\times 10^9/\mu$	3356,6±308,73	3897,2±466,07
CD4+ %	35,4±2,48	34,2±3,20
CD4+ $\times 10^9/\mu$	1759,2±170,38	1994,9±255,48
ВН	64523,71±40419,81	41608,0±26,467

$p \geq 0,05$ (между соответствующими показателями в динамике исследования)

В ходе вакцинального процесса в группе детей с ВИЧ количество лимфоцитов в процентном и абсолютном содержании не имело значимых колебаний: число CD3+ лимфоцитов несколько увеличивалось к концу разгара поствакцинального периода (67,6±2,23% - 3356±325,42 $\times 10^9/\mu$ и 68,6±1,65% - 3897±491,27 $\times 10^9/\mu$) как и абсолютное число CD4+ клеток (1759±179,59 $\times 10^9/\mu$ и 1994±255,47 $\times 10^9/\mu$); процентное содержание CD4+ лимфоцитов незначительно сократилось (35,4±2,61% и 34,2±3,20%). Выявленные изменения не имеют статистической значимости, вероятно, отражают неспецифическую активацию иммунной системы в ответ на вакцинацию и свидетельствуют об отсутствии негативного влияния вакцинного вируса

ветряной оспы на иммунный статус привитых ВИЧ-инфицированных. При изучении вирусной нагрузки выявлено даже некоторое снижение числа копий вируса после проведенной вакцинации, что может быть результатом проводимой ВААРТ.

5.2. Специфическое антителообразование при вакцинации против ветряной оспы у ВИЧ инфицированных детей и перенесших ветряную оспу в анамнезе

При вакцинации против ветряной оспы изучение специфического антителообразования проводилось через 30 дней после вакцинации, и было выявлено, что среднеарифметическое значение титров антител к вирусу ветряной оспы в группе ВИЧ было в 4,7 раза ниже по сравнению с группой контроля ($70 \pm 30,0$ мМЕ/мл и $333,4 \pm 192,9$ мМЕ/мл, соответственно). Результаты лабораторного исследования титров антител представлены в таблице 21.

Таблица 21 - Число серонегативных детей после вакцинации против ветряной оспы и среднеарифметическое значение титров анти-VZV антител

группы	Число детей с соответствующими титрами антител на 30 день после прививки		
	Незащитные-0		Среднеарифметические титров антител
	абс.ч	%	мМЕ/мл
ВИЧ n=10	6	60,0	$70 \pm 30,0$
ГС n= 12	8	66,7	$333,4 \pm 192,9$

$p \geq 0,05$ Mann — Whitney U-test

При этом 60,0% привитых детей из группы ВИЧ не имели специфических антител к вирусу ветряной оспы, так же как 66,7% из группы сравнения остались серонегативными после однократной вакцинации. Тот факт, что клиническая эффективность превысила иммунологическую (имели защитные титры антител 40% и 33,3%, а не заболели 80% и 100% привитых

групп ВИЧ и ГС, соответственно) свидетельствует о сохранном синтезе специфических супрессорно-цитотоксических Т-клеток, которые согласно литературным данным образуются уже на второй-третий день после вакцинации.

Традиционно эффективность прививки оценивается по выработке специфических антител, однако известно, что при вирусных заболеваниях высока значимость специфического клеточного иммунитета. Кроме того, отмечено, что далеко не у всех вакцинированных удается обнаружить специфические антитела. При этом часть серонегативных привитых лиц болеет при контакте с источником инфекции, тогда как другие, также серонегативные, не болеют. Очевидно, существует необходимость оценки специфического клеточного иммунитета, однако отсутствует единый методологический подход и методы трудоемки. На сегодняшний день оценка специфического антителообразования является актуальным методом диагностики уровня защиты против вакциноуправляемых инфекций.

Таким образом, течение вакцинального процесса при иммунизации против ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей протекало гладко и бессимптомно в 90% случаев. В контрольной группе отмечалась повышенная частота интеркуррентных заболеваний, 25% привитых перенесли ОРЗ в разгар вакцинального периода. Частота поствакцинальных реакций в ГС была на уровне 8,3%. Достоверных различий в частоте наложения сопутствующих заболеваний не выявлено. Экстренная вакцинация против ветряной оспы имела клиническую эффективность 80% в группе ВИЧ, 91% в целом у привитых по контакту обеих групп и 100% эффективность в отношении среднетяжелой и тяжелой ветряной оспы. Двое заболевших детей имели легкое течение ветряной оспы. Изучение CD3+ и CD4+ статуса не выявило значимых отклонений, было в рамках неспецифического ответа на вакцинацию и свидетельствовало о безопасности иммунизации против ветряной оспы. Иммунологическая эффективность вакцинации в группе ВИЧ была на уровне 40% и 33% в ГС, при этом среднеарифметическая титров

антител у ВИЧ-инфицированных была почти в 5 раз ниже. Высокий процент серонегативных лиц после однократного введения подтверждает необходимость двукратной вакцинации против ветряной оспы.

Также, в рамках исследования был проведен анализ сохранности специфического иммунного ответа у детей с ВИЧ инфекций, перенесших ветряную оспу в анамнезе. Средний возраст заболевания $13,2 \pm 0,86$ месяцев, минимальный - 6 месяцев. На IgG-антитела к ветряной оспе исследованы 33 сыворотки крови детей с ВИЧ. Результаты представлены в таблице 22.

Таблица 22 - Структура титров ветряночных антител у детей, перенесших ветряную оспу в анамнезе

Группы, средний возраст, мес	Число детей с соответствующими титрами антител после перенесенной ветряной оспы					
	Незащитные-0		Низкие титры 150-800 мМЕ/мл		Титры более 800 мМЕ/мл	
	абс.ч	%	абс.ч.	%	абс.ч	%
ВИЧ (n=33) $13,2 \pm 0,86$	3	9,1	19	57,6	11	33,3

Анализ показал, что в случае перенесенной инфекции в возрасте $13,2 \pm 0,86$ месяцев к $6,7 \pm 0,25$ годам ($76,0 \pm 2,12$ мес) 9,1 % ВИЧ-инфицированных детей не имеют в крови определяемых титров VZV-антител, и 57,6% имеют низкие их значения (менее 800 мМЕ/мл). Среднеарифметическое значение титров специфических антител IgG-VZV $885,15 \pm 187,7$ мМЕ/мл.

Таким образом, у ВИЧ-инфицированных детей снижен специфический иммунный ответ и сохранность антител не только на вакцинные антигены, но и на дикий вирус ветряной оспы. Почти каждый одиннадцатый ребенок после перенесенной ветряной оспы имеет потенциальный риск повторного заболевания и более половины – имеют низкие титры антител. Возможно, на основании полученных данных по безопасности, это может служить основанием к введению вакцины против ветряной оспы по экстренным

показаниям в очаге всем ВИЧ-инфицированным детям, вне зависимости от факта перенесенной ветряной оспы в анамнезе

ГЛАВА 6. ТАКТИКА ПРОФИЛАКТИКИ КОРИ, ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПАРОТИТА, КРАСНУХИ И ВЕТРЯНОЙ ОСПЫ У ДЕТЕЙ С ВИЧ ИНФЕКЦИЕЙ

Проведенное исследование по изучению клинико-иммунологической безопасности, эффективности живых аттенуированных вакцин и длительности персистенции антител у детей с установленным диагнозом ВИЧ-инфицирование позволило выявить наиболее значимые факторы, определяющие тактику их иммунизации.

Как показала проведенная работа при иммунизации детей с диагнозом ВИЧ инфекция (В-23) необходимо учитывать стадию заболевания, наличие иммунодефицита, сопутствующие состояния, возраст ребенка и его вакцинальный анамнез. Важную роль играет цель иммунизации (плановая, по эпидемической ситуации, селективная).

В соответствии с данными факторами разработаны организационные клинические и лабораторные принципы.

Организационные принципы:

1. Вакцинацию ВИЧ-инфицированных детей осуществляют в медицинских учреждениях государственной и муниципальной систем здравоохранения или в детском учреждении, в том числе круглосуточного пребывания.
2. При проведении прививок необходимо соблюдение противоэпидемических мероприятий для предупреждения заражения ВИЧ-инфекцией лиц проводящих иммунизацию.
3. Медицинские документы ребенка (в том числе карта профилактических прививок - ф.063/у) маркируются установленным шифром: В-23 (ВИЧ-инфекция). Медицинские работники обязаны сохранять в тайне сведения о ВИЧ-статусе ребенка.

4. Для иммунизации используют отечественные и зарубежные вакцины, разрешенные для применения в России.
5. Наблюдение в поствакцинальном периоде осуществляет медицинская сестра в установленном для всех вакцинированных порядке. В случае развития поствакцинальных реакций дети должны быть проконсультированы специалистом по вакцинопрофилактике.
6. Все члены семьи в окружении ВИЧ-инфицированных, дети в учреждении круглосуточного пребывания должны быть планово привиты (вакцинированы и своевременно ревакцинированы) против всех инфекций, включенных в календарь прививок.

Клинические принципы:

1. График прививок составляется иммунологической комиссией на основании диагноза по основному заболеванию (ВИЧ-инфицирование, заболевание СПИДом) и с учетом сопутствующей патологии.
2. Введение живых вакцин ВИЧ-инфицированным детям проводят при отсутствии клинических признаков иммунодефицита (стадия N, A, B).
3. Обязательным является соблюдение сроков проведения прививок и ревакцинаций для формирования защитного титра антител. Схемы иммунизации требуют изменений по сравнению с рекомендуемыми сроками календаря: ревакцинация против кори, эпидемического паротита, краснухи должна проводиться через 4 года после первого введения. Определяющим является не возраст, а срок, прошедший после первого введения вакцины.
4. ВИЧ-инфицированным детям, привитым против кори, эпидемического паротита, краснухи необходимо контролировать уровень специфических антител через 6 месяцев после первой прививки, при отсутствии сероконверсии (при двукратном обследовании) проводить повторное введение вакцин/вакцины.
5. ВИЧ-инфицированным детям, привитым против кори, эпидемического паротита, краснухи необходимо контролировать уровень специфических

антител регулярно в течение жизни каждые 4-5 лет после ревакцинации и при отсутствии защитного титра проводить очередное введение вакцины/вакцин.

6. ВИЧ-инфицированным детям рекомендовано введение вакцины против ветряной оспы в возрасте 12-15 месяцев двукратно с интервалом 3 месяца.
7. При возникновении очага ветряной оспы, не привитые и дети с отсутствием указания в анамнезе на перенесенную ветряную оспу прививаются в экстренном порядке в первые 72-96 часов от момента выявления первого заболевшего.
8. При возникновении очага кори вне зависимости от вакцинального анамнеза ВИЧ-инфицированных детей необходимо введение иммуноглобулина нормального человеческого.

Лабораторные принципы:

1. Введение живых вакцин ВИЧ-инфицированным детям проводят после иммунологического обследования (определение основных субпопуляций лимфоцитов) для исключения иммунодефицита (число CD4+ клеток $\geq 15\%$ от возрастной нормы, для детей старшего возраста абсолютное число CD4+ клеток ≥ 200 в мкл).
2. Детям, имеющим иммунодефицит число (CD4+ клеток $< 15\%$ от возрастной нормы, для детей старшего возраста абсолютное число CD4+ клеток < 200 в мкл) в очаге ветряной оспы проводится иммуноглобулинопрофилактика.

Предложенная тактика иммунизации была апробирована при плановой вакцинации ВИЧ-инфицированных детей в отделе профилактики инфекционных заболеваний ФГБУ «НИИДИ ФМБА России».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последнее десятилетие ВИЧ инфекция характеризуется линейным увеличением числа новых выявленных случаев с 33,5 тыс. – в 2004 г. до 83 тыс. в 2014 г. и общего числа зарегистрированных случаев с 251 тыс. в 2004 г. до 907 тыс. в 2014 г. Как и во всем мире, растет число ВИЧ-инфицированных людей молодого возраста, из них доля женщин составляет 36,9% (на 2014 г.), что определяет вероятность инфицирования новорожденных детей [26]. До 98% случаев ВИЧ инфекции у детей является результатом перинатальной трансмиссии [32], вероятный риск ее может составлять до 40% при полном отсутствии профилактических мероприятий и снижаться до 0,8-1% при проведении полного цикла химиопрофилактики. Один из ведущих клинических симптомов у ВИЧ-инфицированных детей - повышенная восприимчивость к инфекционным заболеваниям, которые протекают тяжело, труднее поддаются лечению и становятся основными причинами смертности [33, 36, 30, 115]. Наиболее тяжело из вакциноуправляемых вирусных инфекций у ВИЧ-инфицированных детей протекают корь и ветряная оспа [48, 129, 136, 181]. Риск летального исхода при коревой инфекции достигает 28% [92], при ветряной оспе в 15 раз выше, чем в общей популяции [67, 158]. Для профилактики кори и ветряной оспы используются живые вакцины на основе аттенуированных штаммов вирусов. ВОЗ рекомендует вводить живые вакцины при ВИЧ инфекции при отсутствии иммунодефицита. В нашей стране вакцинация ВИЧ-инфицированных детей регламентируется Национальным календарем прививок. Сроки проведения прививок и рекомендованные вакцины не отличаются от таковых у здоровых детей. Однако в ряде исследований было показано, что ВИЧ-инфицированные способны вырабатывать специфические антитела, но титры могут быть низкими или быстро утрачиваются [7, 91, 184], что может служить основанием к разработке индивидуальных схем вакцинации, введению дополнительных ревакцинаций.

Отсутствие в нашей стране данных о длительности сохранения протективного иммунитета к коревому, паротитному, краснушному вирусам и отсутствие данных по безопасности и эффективности вакцины против ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей, как одной из наиболее актуальных прививок, определило цель и задачи данного исследования - разработать тактику вакцинации детей с ВИЧ инфекцией живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита, краснухи и ветряной оспы на основании оценки клинико-иммунологической эффективности и безопасности вакцинации. Этот вопрос является особенно актуальным в рамках стратегического плана ВОЗ по ликвидации кори и краснухи на 2011-2020 гг. и, соответственно, Национальной программы РФ на 2016 – 2020 гг. по «Элиминации кори и краснухи», которые предполагают обеспечение и поддержание высоких уровней охвата прививками (вакцинацией и ревакцинацией) против кори и краснухи детей в декретированных возрастах, включая группы повышенного риска, а также проведение подчищающей иммунизации.

Для реализации цели исследования в период с 2005 по 2015 гг. проведена иммунизация живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита/краснухи 156 детей: 66 ВИЧ-инфицированных, 90 группы сравнения с динамическим наблюдением и обследованием. Первичную вакцинацию против кори, эпидемического паротита/краснухи получили 82 ребенка в возрасте 1-4 года (40 – ВИЧ и 42 - ГС), ревакцинированы 45 детей в возрасте 6-7 лет (17 - ВИЧ и 28 - ГС) и обследованы на специфические титры антител к кори, эпидемическому паротиту, краснухе через $7,3 \pm 1,0$ лет после ревакцинации 29 детей (9 - ВИЧ и 20 - ГС). Привитые были в стадиях A1 и B1 (без иммуносупрессии) – 36 детей (55%), стадиях A2 и B2 (умеренная иммуносупрессия) – 26 детей, один ребенок из группы ревакцинированных в стадии B3 и трое детей из группы обследованных через $7,34 \pm 1,0$ лет после ревакцинации в стадии C3 по классификации CDC, 1994 г. Против ветряной оспы было привито 22 ребенка (10 - ВИЧ и 12 - ГС): 6 детей были в стадии А-

1, трое - в стадии В-2 и один ребенок с бессимптомной инфекцией N-1. Вакцинацию проводили в соответствии с наставлениями к МИБП и действующим Национальным календарем профилактических прививок (приказ №229 МЗ РФ, затем №51н от 31.01.2011). Использовали отечественные живую коревую (ЖКВ), живую паротитную (ЖПВ), дивакцину (корь-паротит), краснушную или Приорикс (корь-паротит-краснуха), вакцину против ветряной оспы на основе штамма *Oka*. Прививки проводили с предварительным иммунологическим обследованием при количестве CD4+ лимфоцитов > 15%. За всеми привитыми детьми осуществлено клиническое наблюдение до 30-45 дня после иммунизации. Наблюдение в катамнезе составило в дальнейшем от 2-х до 10 лет. Поствакцинальный период оценивали, как гладкий или осложненный. В соответствии с основными задачами проведено изучение антителиобразования и иммунологическое исследование до вакцинации и в динамике вакцинального процесса на 14 и 45 дни (при вакцинации против ветряной оспы – до и на 30 день); при ревакцинации – обследование на специфические антитела до прививки, на 45 день и через $7,34 \pm 1,0$ лет. Лабораторное обследование до прививки, на 14 и 45 дни включало: фенотипирование лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+) на цитометре Becton Dickinson FACSCalibur (USA), с использованием программного обеспечения MultiSET и CellQuestPro – по 201 исследованию каждого показателя; определение концентрации иммуноглобулинов А, М, G турбодиметрическим методом с набором реагентов фирмы «SENTINEL» (Italy) – по 138 исследований; определение противокоревых (n=319), противопаротитных (n=119), противокраснушных антител (n=77) методом ИФА с использованием диагностических наборов тест - систем фирмы «Вектор – Бест» (Новосибирск), с пересчетом в log2. Низким уровнем антител считали $2,32-4,32 \log_2$, средним – $5,32-7,32 \log_2$, высоким $\geq 8,32 \log_2$. Антитела к вирусу ветряной оспы определяли методом ИФА с использованием наборов реагентов EI2650-9601G Euroimmun AG (Germany) (n=77). Исследования проводили в ФГБУ НИИДИ ФМБА России совместно с сотрудниками отдела

вирусологии и молекулярно-биологических методов исследования (руководитель отдела - ведущий научный сотрудник, доктор биологических наук Мурина Е.А.). Иммунологические исследования в 2005 году - совместно с сотрудниками иммунологической лаборатории Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями (зав. Лисицына З.Н.).

В результате проведенного исследования было выявлено, что при вакцинации против кори, эпидемического паротита, краснухи, течение вакцинального процесса у детей с ВИЧ инфекцией существенно отличается по выраженности вакцинального процесса. Общее число средних и сильных реакций у детей с ВИЧ было достоверно выше, чем в группе сравнения (17,5 % и 2,4%, $p < 0,05$). Большая частота поствакцинальных реакций в этой группе могла быть обусловлена более выраженным, чем в группе сравнения, остаточным иммуносупрессивным действием коревого вакцинального вируса за счет имеющейся при ВИЧ инфекции сниженной функциональной активности Th [11] при нормальном их содержании (в наблюдаемой группе). Вакцинный вирус размножается, видимо, активнее, что приводит к клинически более выраженному вакцинальному процессу. В определенной степени это отражает установленное снижение CD4+ и увеличение числа CD8+ клеток у ВИЧ-инфицированных детей в динамике вакцинации. При этом частота и структура осложненного течения в группах не различалась.

В целом, было показано, что по клиническим проявлениям иммунизация живыми вакцинами против кори, эпидемического паротита/краснухи ВИЧ-инфицированных детей, в том числе повторные введения не менее безопасны, чем у детей с ВИЧ негативным статусом. Серьезных нежелательных явлений, поствакцинальных осложнений не зарегистрировано. Повторное введение вакцины (ревакцинация) характеризовалось выраженной тенденцией к снижению частоты интеркуррентных заболеваний как в группе детей с ВИЧ, так и у детей группы сравнения, а поствакцинальные реакции были менее выражены - преобладали реакции средней силы и слабые.

По результатам иммунологического обследования выявлено, что у детей обеих групп вакцинация живыми вакцинами приводит к изменениям некоторых показателей иммунного статуса, однако в группе сравнения к 45 дню после прививки эти изменения нивелируются. В группе ВИЧ динамика CD4+лимфоцитов характеризовалась повышением процентного и абсолютного содержания клеток к 14 дню ($1,51 \pm 0,06 \times 10^9/\mu$ и $1,70 \pm 0,1 \times 10^9/\mu$; $30,79 \pm 0,77\%$ и $33,4 \pm 0,59\%$ – до и на 14 день соответственно) с последующим достоверным снижением их процентного содержания к 45 дню ($30,79 \pm 0,77\%$ и $28,6 \pm 0,86\%$ соответственно, $p=0,03$); абсолютное количество также снижалось ($1,51 \pm 0,06 \times 10^9/\mu$ и $1,30 \pm 0,07 \times 10^9/\mu$), но без статистической значимости. Изменение числа CD4+ (Т-хелперов) на 45 день, возможно, связано с их миграцией в лимфоузлы, где они осуществляют активацию антигенспецифических В-лимфоцитов для их перехода в антителопродуценты (плазматические клетки). Динамика супрессорно-цитотоксической субпопуляции лимфоцитов была обратной. К 14 дню абсолютное и процентное число CD8+клеток снижалось ($1,51 \pm 0,06 \times 10^9/\mu$ и $1,30 \pm 0,07 \times 10^9/\mu$; $33,75 \pm 0,84\%$ и $26,43 \pm 0,49\%$ до и на 14 день соответственно) с последующим достоверным повышением относительного количества клеток на 45 день ($33,75 \pm 0,84\%$ и $40,0 \pm 1,3\%$ соответственно, $p=0,02$) и с тенденцией к увеличению абсолютного содержания клеток ($1,51 \pm 0,06 \times 10^9/\mu$ и $1,7 \pm 0,04 \times 10^9/\mu$). Это отражалось на соотношении иммунорегуляторных популяций KCD4+/CD8+ (на 14 день - $1,08 \pm 0,07$ и $0,9 \pm 0,04$ на 45 день), но без статистической значимости ($p=0,13$). В группе сравнения к 14 дню после прививки абсолютное число CD4+ клеток снижалось достоверно (с $1,75 \pm 0,11 \times 10^9/\mu$ до $1,18 \pm 0,06 \times 10^9/\mu$ и до $1,21 \pm 0,06 \times 10^9/\mu$ к 45 дню, $p<0,05$), число CD8+ имело тенденцию к снижению, но менее выраженную, в связи с чем, коэффициент CD4+/CD8+ также снижался. К 45 дню, в отличие от группы ВИЧ, число всех субпопуляций лимфоцитов увеличивалось практически до исходного уровня. Число В-клеток в динамике вакцинального процесса снижалось в обеих группах, в группе сравнения к 14 дню как в процентном (с

16,7±0,74% до 13,5±0,73%, $p<0,05$), так и в абсолютном значениях ($0,86\pm0,05 \times 10^9/\mu$ и $0,56\pm0,04 \times 10^9/\mu$, $p<0,05$), у ВИЧ-инфицированных – к 45 дню в относительном их количестве ($20,22\pm0,81\%$ и $15,84\pm0,77\%$, $p<0,05$). Такие изменения числа циркулирующих в периферическом русле В-клеток закономерны для реакций антителообразования, так как они также перемещаются в герминативные центры лимфатических узлов, где и осуществляется продукция антител. В группе сравнения максимальное снижение В-клеток происходило к 14 дню, а к 45 дню, в отличие от группы ВИЧ, число их увеличивалось практически до исходного уровня. Это отражается в динамике антителообразования в группе сравнения – более быстрый, и интенсивный прирост специфических антител уже к 14 дню. Общий пул иммуноглобулинов IgA, IgG и IgM практически не изменялся в обеих группах.

Таким образом, у детей обеих групп динамика иммунологических показателей при вакцинации живой коревой вакциной - сходна, однако в группе сравнения к 45 дню после прививки значения показателей возвращались к исходным значениям. Тогда как в группе ВИЧ-инфицированных - даже на 45 день сохранялось снижение числа CD4+клеток и В-клеток, что определяло замедленный характер специфического антителообразования, низкий иммунологический ответ.

Небольшая группа ВИЧ-инфицированных детей, оставшихся серонегативными после вакцинации (5 человек) были привиты повторно против кори через 6 месяцев после первой прививки. Для оценки иммунологической безопасности повторного введения живой вакцины с коротким интервалом времени им также было проведено иммунологическое обследование в динамике. Было выявлено, что повторное введение вакцины приводило к значительному приросту числа CD4+ клеток к 14-му дню после прививки, параллельно интенсивному приросту специфических антител, но к 45 дню число CD4+клеток достоверно снижалось, а CD8+ клеток увеличивалось, как и при первичной вакцинации. Прирост антител был менее

интенсивным с 14-го по 45-й дни после прививки. Значимых колебаний В-клеток при повторном введении коревой вакцины не происходило, и кривая абсолютного содержания CD20+ напоминала динамику числа клеток в группе сравнения: снижение на 14 день и возвращение к исходным значениям к 45 дню ($1,06 \pm 0,12 \times 10^9/\mu$ - $0,91 \pm 0,16 \times 10^9/\mu$ - $1,09 \pm 0,41 \times 10^9/\mu$). Учитывая изменения числа CD4+ клеток к 14 дню и активное антителообразование к этому же сроку, можно предполагать, что иммунный ответ при втором введении вакцины осуществлялся по вторичному типу с включением В-клеток памяти. По-видимому, первая встреча с антигеном вакцины у ВИЧ-инфицированных детей запускает специфический иммунный ответ, но синтез антител происходит на минимальном, не выявляемом данным методом уровне, а клетки памяти все же формируются.

В целом, ни при первом, ни при повторном введении коревой вакцины грубых изменений иммунного статуса выявлено не было (содержание основных субпопуляций лимфоцитов не выходило за пределы возрастной нормы). Это подтвердило иммунологическую безопасность, в том числе повторного применения живых вакцин, у детей с ВИЧ и позволило иммунологическое обследование в динамике вакцинального процесса при последующей ревакцинации не проводить.

При изучении специфического антителообразования при вакцинации против кори, эпидемического паротита/краснухи в группе ВИЧ среднеегеометрическая величина коревых титров антител была достоверно ниже, чем в группе сравнения, на все сроки обследования (на 14 день – $0,98 \pm 0,16$ и $2,52 \pm 0,2$, на 45 день - $2,55 \pm 0,12$ и $5,71 \pm 0,17 \log_2$, соответственно $p < 0,008$ и $p < 0,001$). На 14 день после вакцинации в группе ВИЧ не имели защитных титров антител 68,75% (11 детей из 16 обследованных), что в 2 раза выше, чем в группе сравнения - 34,3% (12 детей из 35 обследованных). При этом только 12,5% детей имели титры выше 0,5 Ме/мл, что в 2,7 раза меньше, чем в контрольной группе – 34,3%. К 45 дню после прививки в группе ВИЧ не выработали коревые антитела почти четверть привитых детей, что в десять раз

выше, чем в группе контроля (24,0% и 2,4%, $p\chi^2 < 0,05$) и более половины имели лишь минимальные защитные титры (62,0% и 9,5%, $p\chi^2 < 0,01$). Оценка специфического иммунитета у 5 детей, привитых повторно через 6 месяцев после первой прививки показала, что все дети выработали антитела, а среднегеометрическая величина титров была достоверно выше, чем у привитых однократно (14 день - $4,57 \pm 0,72$ и $1,0 \pm 0,16 \log_2$ и на 45 день - $6,52 \pm 0,65$ и $2,52 \pm 0,2 \log_2$, соответственно), и даже выше, чем в группе сравнения (14 день - $2,6 \pm 0,18$ и 45 день - $5,71 \pm 0,17 \log_2$). Таким образом, для увеличения иммунологической эффективности коревой вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей показано повторное введение вакцины.

В динамике дальнейшего наблюдения, через $4,3 \pm 0,3$ лет после первичной иммунизации, перед возрастной ревакцинацией обследовано 17 детей с ВИЧ инфекцией и 28 детей группы сравнения на содержание специфических IgG антител к вирусам кори, эпидемического паротита и к вирусу краснухи 13 детей группы ВИЧ и 11 детей группы сравнения. По результатам обследования процент серонегативных детей с ВИЧ к кори и эпидемическому паротиту был достоверно выше ($p < 0,05$), чем в группе сравнения: к вирусу паротита были серонегативными 76,5% детей (ГС - 42,9%), к вирусу кори 41,2% детей (ГС - 10,7%). Не смотря на повторное введение вакцины при первичной иммунизации против кори, утрата антител у ВИЧ-инфицированных к моменту ревакцинации более выражена, чем в группе сравнения. К вирусу краснухи процент серонегативных детей с ВИЧ инфекцией был выше в 2,4 раза, разница не имеет статистической значимости (18,2% и 7,6%, $p > 0,05$). Среднегеометрическая величина титров антител к кори и эпидемическому паротиту, за счет высокого процента серонегативных ВИЧ-инфицированных детей, была значительно меньше, чем в группе сравнения, но статистически не различалась. Полученные нами данные сходны с представленными в единственном, проведенном в мире мета-анализе 2014 года [96], в котором показано, что защитные уровни коревых антител в среднем сохраняются через 2 года после однократного введения вакцины у

68% (95% ДИ, 45% - 88%) ВИЧ инфицированных и у 40% (10% - 73%) через 5 лет, у детей, получавших ВААРТ, через 4 года после прививки антитела против эпидемического паротита сохраняются в 62% , против краснухи в 27% - 89% . Тот факт, что у значительной части детей отсутствуют определяемые специфические антитела к эпидемическому паротиту, может объясняться излишней аттенуацией (ослаблением) штамма вируса паротита в вакцине с целью снижения его реактогенности. Подтверждением гиператтенуации вакцинного штамма вируса паротита являются сообщения о вспышках заболеваний эпидемическим паротитом среди привитых детей [5,14]. Для получения паротитного компонента на основе штамма Jeryl Lynn вакцины Приорикс используют 17 пассажей, для отечественной живой паротитной вакцины из штамма Л-3 - 22 пассажа [43]. Несмотря на проводимую аттенуацию, клиническое наблюдение за детьми, привитыми вакциной штамма Л-3, подтвердило необходимость ограничения количественного содержания вируса в одной прививочной дозе не выше 5,0 lg ТЦД 50, т.к. при более высоком разведении возможно увеличение частоты развития серьезных нежелательных явлений в виде вакциноассоциированных менингитов [34]. Таким образом, особенности используемых вакцин против эпидемического паротита могут определять более быструю утрату специфических антител у привитых, особенно у лиц с иммунодефицитными состояниями.

Полученные данные о существенно большем числе незащищенных через 4 года после первичной иммунизации среди детей с ВИЧ инфекцией, свидетельствуют о необходимости сокращения для них сроков между первичной вакцинацией и ревакцинацией против кори, эпидемического паротита и краснухи до 4 лет, особенно в условиях реализации глобальной программы ликвидации кори и краснухи в мире и в нашей стране.

При проведении ревакцинации, лабораторное исследование титров антител проводилось до прививки и на 45 день после нее и далее через 7,34 + 1,0 лет. Все дети, ревакцинированные в рамках данного наблюдения, получали ВААРТ, 12 детей имели законченный курс, 5 детей продолжали

получать комбинированную терапию. После ревакцинации наблюдался достоверный прирост титров специфических антител к кори и эпидемическому паротиту на 45 день в обеих группах привитых. К краснухе достоверного прироста не выявлено в связи с исходно высоким титром антител. Быстрый прирост антител после ревакцинирующей дозы до высокого уровня свидетельствует о наличии у большинства привитых иммунной памяти (В-клеток памяти) и положительном эффекте проводимой ВААРТ, при которой происходит восстановление числа и функции CD4+ клеток. После ревакцинации защищены против кори 94,1% в группе ВИЧ, 96,4% в группе сравнения, против эпидемического паротита - 88,2% в группе ВИЧ и 92,9% в ГС. К краснушному вирусу наблюдается 100% сероконверсия в обеих группах привитых. В каждой группе осталось по одному ребенку серонегативному к кори. Однако оценка структуры титров показала, что минимально защитный титр коревых антител имели 12,5%, что в 3 раза выше, чем в контрольной группе. Серонегативными к эпидемическому паротиту остались 11,8% (2 ребенка) по сравнению с контрольной группой – 3,6% (1 ребенок), при этом минимально защитный титр паротитных антител был у 25,0% привитых по сравнению с 7,0% контрольной группы, что в 3,4 раза выше. Следовательно, для создания полноценной защиты против инфекций необходима двукратная первичная иммунизация, а ревакцинация должна осуществляться уже через 4 года.

Для оценки длительности сохранения специфических антител после ревакцинации были обследованы 9 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте $14,04 \pm 0,55$ лет и 20 детей группы сравнения в возрасте $14,57 \pm 0,39$ лет. Было выявлено, что через $7,34 \pm 1,0$ лет после ревакцинации 77,8% детей из группы ВИЧ вновь утрачивают антитела к эпидемическому паротиту, что в 1,7 раза выше, чем в ГС – 45,0%; 33,4% утрачивают антитела к вирусу кори (ГС - 25,0%) и 11,0% детей серонегативны к краснухе (ГС - 5,0%). Не смотря на большой процент серонегативных в группе ВИЧ-инфицированных достоверных различий в среднегеометрической величине титров антител к

коровому вирусу у них и в группе сравнения не было ($3,54 \pm 0,91 \log_2$ и $2,99 \pm 0,51 \log_2$ соответственно, $p \geq 0,05$). Среднегеометрическая титров к вирусу эпидемического паротита в группе ВИЧ была ниже в 2 раза, чем в ГС ($0,74 \pm 0,48$ и $1,57 \pm 0,34 \log_2$, соответственно), но статистически также не различалась.

Таким образом, оценка специфического иммунитета выявила существенные различия в его формировании и сохранности у ВИЧ-инфицированных детей. Число серонегативных в группе ВИЧ после проведения вакцинации и ревакцинации, утрата иммунитета через 4 года после вакцинации (даже при двукратном первичном применении вакцины) и через 7 лет после возрастной ревакцинации было существенно выше, чем в группе сравнения. В тоже время достаточно адекватный синтез защитных титров антител у ВИЧ-инфицированных детей при повторных введениях вакцины свидетельствует о формировании иммунологической памяти, определяющий ответ на антиген по вторичному типу. Выявленные закономерности динамики антителообразования и персистенции антител определяют необходимость изменения тактики вакцинации против кори и эпидемического паротита ВИЧ-инфицированных детей: двукратная первичная вакцинация, сокращение сроков между первичной вакцинацией и ревакцинацией до 4 лет; контроль титров после ревакцинации (через 4-5 лет), а при утрате антител – повторная ревакцинация. Несмотря на имеющиеся косвенные доказательства наличия В- клеток памяти (по приросту антител при повторной антигенной стимуляции) в условиях эпидемической ситуации этот механизм защиты может оказаться неэффективным из-за короткого инкубационного периода заболевания. Поэтому, при контакте с диким вирусом, с учетом тяжести течения и высоким уровнем летальности от кори у ВИЧ-инфицированных, при отсутствии экстренного контроля титров антител, им необходимо введение иммуноглобулина человеческого нормального вне зависимости от вакцинального статуса.

Вакцинация против ветряной оспы проводилась по экстренным показаниям в условиях заноса инфекции в закрытый детский коллектив дома ребенка. Вакцина вводилась однократно в течение 72-96 часов от момента выявления первого заболевшего. Поствакцинальный процесс при иммунизации против ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей протекал гладко и бессимптомно в 90% случаев и существенно не отличался от группы сравнения, несмотря на имеющуюся тенденцию к большей частоте интеркуррентных заболеваний (25% привитых перенесли ОРЗ в разгар вакцинального периода). Экстренная вакцинация против ветряной оспы имела высокую клиническую эффективность, которая определялась числом заболевших и составила 80% в группе ВИЧ и 100% в отношении среднетяжелой и тяжелой ветряной оспы. Двое заболевших детей на 35-й день после вакцинации имели легкое течение ветряной оспы. Изучение CD3+ и CD4+ статуса не выявило значимых колебаний и свидетельствовало о безопасности иммунизации против ветряной оспы ВИЧ-инфицированных детей. Иммунологическая эффективность вакцинации в группе ВИЧ была на уровне 40% и 33% - в ГС, при этом среднеарифметическая титров антител у ВИЧ-инфицированных, была почти в 5 раз ниже. Высокий процент серонегативных лиц в обеих группах после однократного введения подтверждает необходимость двукратного введения вакцины против ветряной оспы. Однако низкий процент детей с определяемыми титрами антител при высокой клинической эффективности подтверждает факт образования уже на ранних сроках специфических супрессорно-цитотоксических Т-лимфоцитов, участвующих в защите от инфекции и подтверждает эффективность вакцинации ВИЧ-инфицированных детей против ветряной оспы. Также, в ходе исследования было выявлено, что у ВИЧ-инфицированных детей снижен специфический иммунный ответ и сохранность антител не только на вакцинные антигены, но и на дикий вирус ветряной оспы. Из 33 ВИЧ-инфицированных детей, перенесших ветрянку в возрасте $13,2 \pm 0,86$ месяцев к $6,7 \pm 0,25$ годам ($76,0 \pm 2,12$ мес) 9,1% не имели в крови определяемых

титров VZV-антител, и 57,6% имели низкие их значения. Почти каждый одиннадцатый ребенок после перенесенной ветряной оспы имеет потенциальный риск повторного заболевания. Возможно, на основании полученных данных по безопасности вакцины, это может служить обоснованием к введению ветряночной вакцины по экстренным показаниям в очаге всем ВИЧ-инфицированным детям, вне зависимости от факта перенесенной ветряной оспы в анамнезе

ВЫВОДЫ

1. Вакцинальный процесс при введении живых вакцин у ВИЧ-инфицированных имеет более выраженные клинические проявления: число средних и сильных реакций при коревой вакцинации достоверно выше, чем в группе сравнения (17,5 % и 2,4%, $p < 0,05$). При ревакцинации частота поствакцинальных реакций снижается в 1,3 раза (17,6% и 22,5%), интеркуррентных заболеваний - в 3,4 раза (20,0% и 5,9%), что определяет безопасность повторных введений живых вакцин.
2. При введении живой коревой вакцины в группе ВИЧ, отличие от группы сравнения, и на 14 и на 45 дни отмечается снижение числа CD4+ и CD20+ клеток, достоверное для относительного числа CD4+ ($30,79\% \pm 0,77$ и $28,6\% \pm 0,86$, $p = 0,03$). Однако число всех субпопуляций лимфоцитов остается в пределах нормальных значений, что свидетельствует об иммунологической безопасности вакцинации.
3. Эффективность вакцинации к кори и эпидемическому паротиту по числу защищенных детей достоверно ниже в группе ВИЧ, чем в группе сравнения. После первичной вакцинации не имеют антител против кори 24,0% ВИЧ-инфицированных (ГС 2,4%, $p < 0,05$) и 62% вырабатывают коревые антитела в низких титрах (ГС 9,5%, $p < 0,01$). Через $4,3 \pm 0,3$ года после вакцинации серонегативны к кори 41,2% (ГС 10,7%, $p < 0,05$); через $7,34 \pm 1,0$ лет после ревакцинации - 33,4% (ГС-25%). К эпидемическому паротиту не защищено в эти сроки соответственно 76,2% (ГС- 42,9, $p < 0,05$), и 77,8% детей (ГС – 45%). Антитела к краснухе сохраняются без существенных различий с группой сравнения.
4. Вакцинальный процесс при иммунизации против ветряной оспы у ВИЧ-инфицированных детей протекает гладко и бессимптомно в 90% случаев. Оценка уровня антител не может служить показателем защищенности ВИЧ-инфицированных детей, несмотря на формирование защитного уровня антител лишь у 40% привитых, клиническая эффективность экстренной вакцинации

составила 80% в отношении всех случаев ветряной оспы и 100% в отношении среднетяжелой и тяжелой ветряной оспы.

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

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

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

А	Аллергические заболевания
В	Вакцинация
В-23	Болезнь, вызванная вирусом иммунодефицита человека
ВААРТ	Высокоактивная антиретровирусная терапия
ВИЧ	Вирус иммунодефицита человека
ВО	Ветряная оспа
ВУИ	Внутриутробные инфекции
ГС	Группа сравнения
ДЦП	Детский церебральный паралич
ЗПР	Задержка психического развития
ИЛ 1,2,6,4,8	Интерлейкин
ИФА	Иммуноферментный анализ
ИФН- α , γ	Интерферон альфа, гамма
ОКИ	Острая кишечная инфекция
ОРИ	Острая респираторная инфекция
ОРВИ	Острая респираторно вирусная инфекция
РВ	Ревакцинация
Н	Неврологические заболевания
ПЗ	Психические заболевания
РНК	Рибонуклеиновая кислота
СГТ	Среднегеометрическая величина титров антител
ТБ	Туберкулез
ФНО- α	Фактор некроза опухоли альфа
ЦИК	Циркулирующий иммунный комплекс
ЦНС	Центральная нервная система
CD 3+,4+,8+ ,20+	Субпопуляции лимфоцитов
НСV	Вирусный гепатит С
HBV	Вирусный гепатит В
MMR	Вакцина против кори, паротита, краснухи
MMRV	Вакцина против кори, паротита, краснухи, ВО
NK	Натуральные киллеры
Th	Т- лимфоцит-хелпер
Ig A,M,G,E	Иммуноглобулины А,М,Г,Е
VZV	Вирус ветряной оспы
χ^2	Пирсона – хи-квадрат

УАЗАТЕЛЬ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Афонина, Л.Ю. Пневмококковая инфекция. Вакцинация 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами / Л.Ю. Афонина, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин, Ю.В. Лобзин // Вопросы современной педиатрии – 2011. – Т.10, №4. – 36-40 с.
2. Балашов, Д.Н. Вакцинация против ветряной оспы иммунокомпрометированных пациентов (обзор литературы) // Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии. – 2011, № 6. – 10-16 с.
3. Бартлетт Дж., Редфилд Р., Фам П., Мазус А. И. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции. Российское издание. – М.: ГРАНАТ, 2013. – 696 с.
4. Беляков, Н.А. Вирус иммунодефицита человека – медицина / Под ред. Н.А. Белякова, А.Г. Рахмановой. – 3 изд. – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. – 656 с.
5. Брико, Н.И. Критерии оценки эффективности вакцинации / Н.И. Брико // Новости вакцинопрофилактики. Вакцинация: информационный бюллетень. – 2000. - №.5. – 3–5 с.
6. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья: руководство для врачей – 4 изд. / под ред. М.П. Костинова. – Москва: МПресс, 2013. – 286 с.
7. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство / Под. ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р. М. Хайтова - М.: Геотар-Медиа, 2011. – 880 с.
8. Ветряная оспа в современных условиях. / под ред. В. Ю. Лобзина. – СПб. : [б. и.], 2012. - 4–18 с.
9. ВИЧ-инфекция и СПИД: национальное руководство / Под ред. акад. РАМН В.В. Покровского. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 608 с.
10. ВОЗ. ВИЧ/СПИД [Электронный ресурс] // Информационный бюллетень № 360. – 2015. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs360>

11. Женщина, ребенок и ВИЧ / Под ред. Н.А. Белякова, Н.Ю. Рахманиной, А.Г. Рахмановой – СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2012. – 600 с.
12. Заргарьянц, А.И. Результаты серологического мониторинга за гуморальным иммунитетом к вирусам кори и эпидемического паротита в разные сезоны года / А.И. Заргарьянц, Т.С. Селезнева, И.В. Яковлева, А.А. Белевская // Эпидемиология и вакцинопрофилактики. – Т.59, №4. – 55-60 с.
13. Зверев В.В. Иммунная защита против кори / В.В. Зверев, Н.М. Юминова // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2002. - №6. – 28-32 с.
14. Зверев, В.В. Эффективность вакцинации против кори и эпидемического паротита / В.В. Зверев, Н.В. Юминова // Ежемесячный бюллетень «Вакцинация». – 2000. – Т.5., №11. – 6-12 с.
15. Иммунизация людей, живущих с ВИЧ и лиц с высоким риском ВИЧ инфекции [Электронный ресурс] // Клинический протокол для Европейского региона ВОЗ, 2007 г. Режим доступа – URL: http://www.vir-academy.ru/uploads/recommend/PROTOKOL_12.pdf.
16. Колышкин, В.М. Разработка и внедрение технологии промышленного производства и системы управления качеством ассоциированной паротитно-коревой вакцины: автореф. дисс. ... д-ра.биол.наук / В.М. Колышкин – М., 2010 г. - 40 с.
17. Костинов, М.П. Иммуномодуляторы и вакцинопрофилактика инфекционных болезней у пациентов с различной патологией. / М.П. Костинов, И.Л. Соловьева. — М.: МПРЕСС, 2012. - 172 с.
18. Ладная, Н.Н. ВИЧ инфекция у женщин и детей в Российской Федерации в 2013 году / Н.Н. Ладная, Е.В. Соколова, О.И. Тушина, Н.В. Козырина, В.В. Покровский // Дети и ВИЧ: проблемы и перспективы: Материалы научно-практической конференции с международным участием, - СПб, 2014 год / Человек и его здоровье, 2014. – 3-6 с.
19. Либман Г., Макадон Х. Дж. ВИЧ-инфекция / пер. с англ. под ред. А. И. Мазуса, Т. П. Бессараба – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 656 с

20. Лянко, Л. М. Клинико-иммунологическая характеристика АКДС и коревого вакцинального процесса у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л.М. Лянко – Спб., 2006. - 22 с.
21. Ляшенко, В.А. Влияние миелопептида 2 на результаты иммунизации морских свинок живой коревой вакциной / В.А. Ляшенко, А.А. Михайлова, С.К. Александер, Н.В. Юминова, Л.А. Фомина, В.М. Колышкин // Вопросы вирусологии. - 2004, № 2. - 18-20 с.
22. Ляшенко, В.А. Коревая иммуносупрессия в условиях инфекции и вакцинации // Иммунология. – 1996, №1. – 100-103 с.
23. Мац, А.Н. Иммунизабельность ВИЧ-контактных детей и ее коррекция / А.Н.Мац, М.Н.Кузьмина, Е.В.Чепрасова: - М: - LAP LAMBERT, 2013. - 180с.
24. Медуницын Н.В. Вакцинология / Н.В.Медуницын - М.: Триада-Х., 2010.- 506 с.
25. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2013 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2014. [Электронный ресурс] – Режим доступа: – URL: www.rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/3b8/gd_2013_dlya-sayta.pdf
26. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2014 году: Государственный доклад. – М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2015. [Электронный ресурс] – Режим доступа: – URL: http://rospotrebnadzor.ru/upload/iblock/22c/gd_2014_seb_dlya-sayta.pdf
27. Об утверждении национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: Приказ Минздрава России от 21 марта 2014 г. № 125н. // Российская газета от 19.05.2014 г.

28. Озерецковский, Н.А. Вакцинация ВИЧ-инфицированных детей и взрослых / Озерецковский Н.А., Озерецковская М.Н. // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2014. – Т.76, № 3. - 56-62 с.
29. Плавинский, С. Л. Вакцинация ВИЧ-инфицированных лиц. – М.: УКИОИ, 2009. – 56 с.
30. Покровский В.В. ВИЧ-инфекция: Клиника, диагностика и лечение / В.В. Покровский, Т.Н. Ермак, В.В. Беляева [и др.] - М.:ГЭОТАР. Медицина, 2000.- 496 с.
31. Последние эпидемиологические данные по ВИЧ-инфекции в Российской Федерации (по состоянию на 31.12.2014 г.). [Электронный ресурс] / Федеральный центр СПИД. Режим доступа – URL: <http://www.hivrussia.org>
32. Проведение профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку. Клинические рекомендации. [Электронный ресурс] / Под. ред. Академика РАН Н.Н. Володина. –М., 2015 Режим доступа - URL: <http://www.raspm.ru/files/profilaktikaVICH.pdf>
33. Рахманова, А. Г. ВИЧ-инфекция у детей / А.Г. Рахманова, Е.Е. Воронин, Ю.А. Фомин. - СПб.: Питер, 2003. – 448 с.
34. Россошанская Н.В. Эпидемиологическая и иммунологическая эффективность отечественной ассоциированной паротитно-коревой вакцины на территории Московской обл: автореф. дис. ... канд.мед.наук / Н.В.Россошанская - М., 2006. – 23 с.
35. Снегова, Н.Ф. Вакцинопрофилактика контролируемых инфекционных заболеваний у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами: автореф. дис. ... канд.мед.наук / Н.Ф.Снегова - М., 2006.- 21с.
36. Таточенко, В.К. Иммунопрофилактика – 2014: (справочник) - 12 изд. доп. / В.К.Таточенко, Н.А.Озерецковский, А.М.Федоров // Союз педиатров России, Науч. Центр Здоровья детей РАМН.– М.: Педиатръ, 2014. – 218 с.
37. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза у ВИЧ-инфицированных / И.А. Васильева, В.А.

Аксенова, В.В.Покровский [и др.]. – М: ООО Российское общество фтизиатров, 2014. [Электронный ресурс]. Режим доступа: - URL: <http://arvt.ru/sites/default/files/rof-clin-rec-diag-treat-HIV-TB-2014.pdf> (

38. Фомина, М.Ю. Когнитивные нарушения у детей с перинатальной ВИЧ инфекцией / М.Ю. Фомина, Ю.А. Щербук, Е.Е. Воронин // Вестник Санкт-Петербургского университета. - 2009. – Т.11, №3. - 110-114 с.

39. Хаитов Р.М. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 1999, №1. - 1-14 с.

40. Харит С.М. Вакцинопрофилактика. Лекции для практических врачей / С.М. Харит, Т.В.Черняева, Т.С.Дрозденко, А.А.Рулева // Под редакцией Ю.В. Лобзина. - СПб.: ООО «Литография», 2012. - 285 с.

41. Хоффманн, К. ВИЧ 2014/2015. [Электронный ресурс] / К. Хоффманн, Ю.К. Рокштро. – Берлин: Medizin Fokus, 2014. – 942 р. Режим доступа – URL: http://hivlife.info/files/HAART/hivbook_2015_RUS.pdf

42. Чернова, Т.М. Особенности вакцинопрофилактики детей с ВИЧ инфекцией / Т.М. Чернова, В.Н. Тимченко // Педиатр. - 2013. - Т. 4, № 1. - 128-133 с.

43. Эпидемический паротит. Современные представления о возбудителе, клиника, диагностика, профилактика / под ред. А. П. Агафонова. - Новосибирск: ЗАО «Медико-биологический Союз», 2007. - 82 с.

44. Юминова, Н. В. Вакцинопрофилактика кори, эпидемического паротита и краснухи: задачи, проблемы и реализация / Н. В. Юминова, Е. О. Контарова, Н. В. Балаев //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. - 2011. – Т.59, №4 - 40-44 с.

45. Юминова, Н.В. Научные основы совершенствования вакцинопрофилактики кори и эпидемического паротита: Автореф. дисс. на соиск. уч. ст. докт.биол.наук. – М. - 1998г. - 311с.

46. AAP. Measles immunization in HIV-infected children. Committee on Infectious Diseases and Committee on Pediatric AIDS // Pediatrics. – 1999. – Vol.103, №5 - 1057–1060 p.

47. AAP. Recommendations for the prevention of *Streptococcus pneumoniae* infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23) // Pediatrics. – 2010. – Vol.126. - 186–190 p.

48. AAP. Varicella-Zoster Infections. In: Pickering LK, editor. Red Book: report of the Committee on Infectious Diseases. - 29th ed. Elk Grove Village, 2012. - 774-789 p.

49. Abzug, M.J. Immunogenicity, immunologic memory, and safety following measles re-vaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy / M.J. Abzug, M. Qin, M.J. Levin, T. Fenton, J.A. Beeler, W.J. Bellini, S. Audet, S.B. Sowers, W. Borkowsky, S.A. Nachman, S.I. Pelton, H.M. Rosenblatt // J. Infect. Dis. - 2012. – Vol.206. - 512–522 p.

50. Aronsson, B. Increase of circulating CD8+ CD57+ lymphocytes after measles infection but not after measles vaccination / B. Aronsson, M. Troye-Blomberg, L. Smedman // J. Clin. Lab. Immunol. - 2004-2005. - Vol.53. – 1-12 p.

51. Atkinson, W. Varicella. Chapter 22. - 13th ed. / W. Atkinson, C. Wolfe, J. Hamborsky // Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. – 2015.

Available at – URL:<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html>

52. Aupibul, L. Persistence of measles, mumps, and rubella protective antibodies 3 years after revaccination in HIV-infected children receiving antiretroviral therapy / L. Aupibul, T. Puthanakit, T. Sirisanthana, V. Sirisanthana // Clin. Infect. Dis. – 2010. – Vol.50, №1. - 1415–1418 p.

53. Aupibul, L. Response to measles, mumps, and rubella revaccination in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy / L. Aupibul, T. Puthanakit, T. Sirisanthana, V. Sirisanthana // Clin. Infect. Dis. – 2007. – Vol.45, №1. - 637–642 p.

54. Bekker, V. 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 / V. Bekker, H. Scherpbier, D. Pajkrt [et al.] // *Pediatrics*. – 2006. – Vol.118. - 315–322 p.
55. Bekker, V. Varicella vaccine in HIV-1-infected after immune reconstitution / V. Bekker, G.H. Westerlaken, H. Scherpbier, S. Jurriaans, H. Zaaijer, T.W. Kuijpers // *AIDS*. - 2006. - Vol. 20. - 2321–2329 p.
56. Berkelhamer, S. Effect of highly active antiretroviral therapy on the serological response to additional measles vaccinations in human immunodeficiency virus-infected children / S. Berkelhamer, E. Borock, C. Elsen, J. Englund, D. Johnson // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Vol.32, №7. - 1090–1094 p.
57. Bialek, S.R. Impact of a routine two-dose varicella vaccination program on varicella epidemiology / S.R. Bialek, D. Perella, J. Zhang, L. Mascola, K. Viner, C. Jackson, A.S. Lopez, B. Watson // *Pediatrics*. – 2013. – Vol.132, №5. - 1134–1140 p.
58. British HIV Association guidelines for immunization of HIV-infected adults // *HIV Medicine*. – 2008. – Vol.9, №10. - 795 – 848 p.
59. Canadian Immunization Guide. - 7th ed. Part 3. Vaccination of Specific Populations. - 2013. Available at: – URL: <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-eng.php>
60. Castilla, J. Effectiveness of Jeryl Lynn-containing vaccine in Spanish children / J. Castilla // *Vaccine*, - 2009. – Vol.27, №15 - 2089–2093 p.
61. CDC. General recommendations on immunization recommendations of ACIP and Morbidity Mortality Weekly Report // *MMWR*. – 2011. – Vol.60, №2. - 1 - 61 p
62. CDC. Measles pneumonitis following Measles-Mumps-Rubella vaccination of a patient with HIV infection, 1993 // *MMWR*. – 1996. - Vol.45, №28 - 603–606 p. Available at: – URL: www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00043110.htm

63. CDC. Prevention of herpes zoster: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. - 2008. - Vol.57, №5.- 1-30 p.
64. CDC. Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome and mumps. Summary recommendation of advisory committee on immunization practices (ACIP) // MMWR. – 2013. - Vol.62, №4. - 1 – 33 p.
65. CDC. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps: Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. - 2013.- Vol.62, №4. - 1-34 p.
66. CDC. Prevention of varicella. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. – 2007. -Vol.82, №4. - 1 – 40 p.
67. CDC. Prevention of varicella: updated recommendations of the Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP) // MMWR.- 1998.- Vol. 48, №6.- 1-5 p.
68. CDC. Recommendations for the use of live attenuated varicella vaccine // Pediatrics. - 1995. - Vol.95.- 791-796 p.
69. CDC. Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less Than 13 Years of Age // MMWR. – 1994. – Vol. 43, №12. - 1-10 p.
70. CDC. Use of combination measles, mumps, rubella, and varicella vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // MMWR. - 2010. - Vol.59, №3.- 1–12 p.
71. Chandwani, S. Safety and immunogenicity of early measles vaccination in children born to HIV-infected mothers in the United States: results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) / S. Chandwani, J. Beeler, H. Li, S. Audet, B. Smith, J. Moye, D. Nalin, K. Krasinski // J. Infect. Dis. – 2011. – Vol.204, № 1. - 179-189 p.
72. de Cunha, S.S. Outbreak of aseptic meningitis and mumps after mass vaccination with MMR vaccine using Leningrad-Zagreb mumps strain / S.S. de

Cunha, L.C. Rodrigues, M.L. Barreto, I. Dourado // *Vaccine* – 2002 – Vol. 20 – 1106-1112 p.

73. De Milito, A. Mechanisms of hypergammaglobulinemia and impaired antigen-specific humoral immunity in HIV-1 infection / A. De Milito, A. Nilsson, K. Titjani, R. Thorstensson, E. Reizenstein, M. Narita, S. Grutzmeier, A. Sönnernborg, F. Chiodi // *Blood*. – 2004. – Vol.103, №6. - 2180-2186 p.

74. Farquhar, C. 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 / C. Farquhar, D. Wamalwa, S. Selig, G. John-Stewart, J. Mabuka, M. Majiwa, W. Sutton, N. Haigwood, G. Wariua, B. Lohman-Payne. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2009. – Vol.28, №4 - 295–299 p

75. Fowlkes, A. Persistence of vaccine-induced measles antibody beyond age 12 months: a comparison of response to one and two doses of Edmonston-Zagreb measles vaccine among HIV-infected and uninfected children in Malawi / A. Fowlkes, D. Witte, J. Beeler, S. Audet, P. Garcia, A. Curns, C. Yang, R. Fudzulani, R. Broadhead, W.J. Bellini, F. Cutts, R.F. Helfand // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol.204, №1. - 149-157 p.

76. Fugier-Vivier, I. Measles Virus Suppresses Cell-mediated Immunity by Interfering with the Survival and Functions of Dendritic and T Cells / I. Fugier-Vivier, C. Servet-Delprat, P. Rivaller, M.C. Rissoan, Y.J. Liu, C. Rouboudin-Combe // *J. Experimental Medicine*. – 1997. – Vol.186, №6. – 813 - 823 p.

77. Galea, S.A. The safety profile of varicella vaccine: a 10-year review / S.A. Galea, A. Sweet, P. Beninger, S.P. Steinberg, P.S. Larussa, A.A. Gershon, R.G. Sharrar // *J. of Inf. Dis.* - 2008. – Vol.197, № 2. – 165 - 169 p.

78. Gans, H.A. Deficiency of humoral immune response to measles vaccine in infant immunized at age 6 months / H.A. Gans, A.M. Arvin, J. Galinus, L. Logan, R. DeHovitz, Y. Maldonado // *JAMA*. – 1998. – Vol.280, №6. - 527-532 p.

79. Gans, H.A. Effect of interleukin-12 and interleukin – on measles-specific T-cell responses in vaccinated infants / H.A. Gans, L.L. Yasukawa, C.Z.

Zhang, R.H. Wakim, M. Rinki, R. Dehovitz, A.M. Arvin //Viral Immunology. - 2008. - Vol.21, №2. - 163-172 p.

80. Gans, H.A. IL 12, IFN – gamma and T cell proliferation to measles in immunized infants / Y. Maldonado, L.L. Yasukawa, J. Beeler, S. Audet, M.M. Rinki, R. DeHovitz, A.M. Arvin //J Immunology. - 1999. – Vol. 162, №9. – 5569 - 5575 p.

81. Gans, H.A. Measles humoral and cell-mediated immunity in children aged 5-10 years after primary measles immunization administered at 6 or 9 months of age / H.A. Gans, L.L. Yasukawa, P. Sung, B. Sullivan, R. Dehovitz, S. Audet, J. Beeler, A.M. Arvin // J. Infect. Dis. – 2013. - Vol.207, №4. – 574 - 582 p.

82. Gans, H.A. T-cell immunity to measles viral proteins in infants and adults after measles immunization / H.A. Gans, L.L. Yasukawa, A.A. Alderson // Viral Immunology. - 2004. -Vol.17, №2. – 298 - 307 p.

83. Geretti, A.M. Immunization for HIV-positive individuals / A.M. Geretti, T. Doyle // Curr. Opin. Infect. Dis. – 2010. – Vol.23, 32 - 38 p.

84. Geretti, A.M. British HIV Association guidelines for immunization of HIV-infected adults 2008 // HIV Medicine. – 2008. – Vol.9. - 795–848 p.

85. Ghosh, S. Memory B-cell function in HIV-infected children – decreased memory B cells despite ART / S. Ghosh, O. Feyen, A.F. Jebran, K. Huck M. Jetzek-Zader, M. Bas, T. Niehues. // Pediatr. Res. – 2009. – Vol.66., №2 - 185–190 p.

86. Global Advisory Committee on Vaccine Safety: report of meeting held 17–18 June 2009 // Weekly Epidemiol. Rec. – 2009. –Vol.84, №32. - 325–332 p. Available at: – URL: http://www.who.int/vaccine_safety/Jun_2009/en/

87. Good, R.A. Disturbances in gamma globulin synthesis as "experiments of nature" / R.A. Good, S.J. Zak // Pediatrics. – 1956 – Vol.18. - 109-149 p.

88. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections In HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Summary. – 2013. Available at: – URL: <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=47539>

89. Helfand, R.F. Evaluating the impact of the HIV pandemic on measles control and elimination / R.F. Helfand, W.J. Moss, R. Harpaz, S. Scott, F. Cutts // *Bull. World Health Organ.* - 2005. - Vol.83, N.5. - 329-337 p.
90. Jacobsen, M.C. Pediatric human immunodeficiency virus infection and circulating IgD+memory B cells / M.C. Jacobsen, R. Thiebaut, C. Fisher, D. Sefe, M. Clapson, N. Klein, H.E. Baxendale. // *J. Infect. Dis.* - 2008. - Vol.198, №4 - 481-485 p.
91. Jones, C. Specific antibodies against vaccine-preventable infections: a mother-infant cohort study / C. Jones, L. Pollock, S.M. Barnett, A. Battersby, B. Kampmann // *BMJ Open.* - 2013. - Vol.3, №4. - 24-73 p.
92. Kaplan, J.E. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC / J.E. Kaplan, C. Benson, K.H. Holmes, J.T. Brooks, A. Pau, H. Masur // *MMWR. Rec. and Rep.* - 2009. - Vol.58, №4. - 201-207 p.
93. Kaplan, L.J. Severe measles in immunocompromised patients / L.J. Kaplan, R.S. Daum, M. Smaron, C.A. McCarthy // *JAMA.* - 1992. - Vol.267. - 1237-1241 p.
94. Kayhty, H. Pneumococcal vaccines / H. Kayhty, A. Nurkka, A. Soininen, M. Vakevainen // *The Immunological basis for immunization series. Module 12.* - 2009. Available at: - URL: http://www.who.int/immunization/sage/module_on_measles_immunology_26aug08.pdf
95. Kernéis, S. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis / S. Kernéis, O. Launay, C. Turbelin, F. Batteux, T. Hanslik, P.Y. Boëlle // *Clin Infect Dis.* - 2014. - Vol.58, №8. - 1130-1139 p.
96. Kernéis, S. Long-term immune responses to vaccination in HIV-infected patients: a systematic review and meta-analysis / S. Kernéis, O. Launay, C. Turbelin, F. Batteux, T. Hanslik, P.Y. Boëlle // *Clin. Infect. Dis.* - 2014. - Vol.58, №8. - 1130-1139 p.

97. Klein, N.P. Measles-containing vaccines and febrile seizures in children age 4 to 6 years / N.P. Klein, E. Lewis, R. Baxter, E. Weintraub, J. Glanz, A. Naleway, L.A. Jackson, J. Nordin, T. Lieu, E.A. Belongia, B. Fireman // *Pediatrics*. – 2012. – Vol.129, №5. - 809-814 p.
98. Klugman, K.P. HIV and pneumococcal disease / K.P. Klugman, S.A. Madhi, C. Feldman // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol.20, №1. - 11-15 p.
99. Knuf, M. Antibody persistence for 3 years following two doses of tetravalent measles-mumps-rubellavaricella vaccine in healthy children / M. Knuf, F. Zepp, K. Helm, H. Maurer, A. Prieler, D. Kieninger-Baum, M. Douha, P. Willems // *European journal of pediatrics*. - 2012. – Vol.171, №3. - 463-470 p.
100. Kroon, F.P. Antibody response to influenza, tetanus and pneumococcal vaccines in HIV-seropositive individuals in relation to the number of CD4 lymphocytes / F.P. Kroon, J.T. van Dissel, J.C. De Jong, R.V. Furth // *AIDS*. – 1994. – Vol.8. - 469–476 p.
101. Levin, M.J. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4 T cells / M.J. Levin, A.A. Gershon, A. Weinberg, L.Y. Song, T. Fentin, B. Nowak // *J. Inf. Dis.*- 2006.- Vol.194, №2 - 247–255 p.
102. Levin, M.J. Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine / M.J. Levin, A.A. Gershon, A. Weinberg, S. Blanchard, B. Nowak, P. Palumbo, Y. Chan // *J. Pediatr.*- 2001.- Vol.139.- 305–310 p.
103. Levin, M.J. Varicella vaccination of immunocompromised children // *The Journal of infectious diseases*. – 2008. – Vol.197, №2. -200-206 p.
104. Liese J.G. The effectiveness of varicella vaccination in children in Germany: a case-control study / J.G. Liese, C. Cohen, A. Rack, K. Pirzer, S. Eber, M. Blum, M. Greenberg, A. Streng // *The Pediatric infectious disease journal*. – 2013. – Vol.32, №9. - 998-1004 p.
105. Liese, J.G. The burden of varicella complications before the introduction of routine varicella vaccination in Germany / J.G. Liese, V. Grote, E.

Rosenfeld, R. Fischer, B.H. Belohradsky, R. Kries // *Pediatr. Infect. Dis.* – 2008. – Vol. 27, №2. - 119–124 p.

106. Lima, M. Rubella immunization in human immunodeficiency virus type 1-infected children: cause for concern in vaccination strategies / M. Lima, R.C. De Menezes Succi, A.M. Nunes Dos Santos, L.Y. Weckx, M.I. De Moraes-Pinto // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2004. - Vol.23, №7. - 604–607 p.

107. Lopez, A.S. Varicella-related hospitalizations in the United States, 2000-2006: the 1-dose varicella vaccination era / A.S. Lopez, J. Zhang, C. Brown, S. Bialek // *Pediatrics.* – 2011. – Vol.127, №2. - 238-245 p.

108. Lopez, N.B. Development and durability of measles antigen-specific lymphoproliferative response after MMR vaccination / N.B. Lopez, B.I. Ward, D. McCormik, N. Martel, S. Rotman // *Vaccine.* - 2000. - Vol.18, №14. - 1393-1401 p.

109. Mahamud, A. Challenges in confirming a varicella outbreak in the two-dose vaccine era / A. Mahamud, R. Wiseman, S. Grytdal, C. Basham, J. Asghar, T. Dang, J. Leung, A. Lopez, D.S. Schmid, S.R. Bialek // *Vaccine.* – 2012. – Vol.30, №48. - 6935-6939 p.

110. Marin, M. Near elimination of varicella deaths in the US after implementation of the vaccination program / M. Marin, J.X. Zhang, J.F. Seward // *Pediatrics.* – 2011. – Vol.128, №2. - 214-220 p.

111. Marin, M. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / M. Marin, D. Guris, S.S. Chaves, S. Schmid, J.F. Seward // *MMWR.* - 2007. - Vol.56, №4. - 1-40 p.

112. McLaughlin, M. Live virus vaccines in human immunodeficiency virus-infected children: a retrospective survey / M. McLaughlin, P. Thomas, I. Onorato, A. Rubinstein, J. Oleske, S. Nicholas, K. Krasinski, P. Guigli, W. Orenstein // *Pediatrics.* – 1988. - Vol.82. - 229-233 p.

113. McLean, H.Q. Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps: Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Recommendations and Reports / H.Q. McLean,

A.P. Fiebelkorn, J.L. Temte, G.S. Wallace. // MMWR. – 2013. – Vol.62, №4. - 1-34 p.

114. Melvin, A.J. 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 / A.J. Melvin, K.M. Mohan // Pediatrics. - 2003. - Vol.111, №6. - 641–644 p.

115. Menson, E.N. Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe / E.N. Menson, M.J. Mellado, A. Bamford, G. Castelli, D. Duiculescu, M. Marczyńska, M.L. Navarro, H.J. Scherpbieret // HIV Med. – 2012. – Vol.13, №6. - 333-336 p.

116. Merkel, M. Seroprevalence of measles IgG among HIV-1-infected and uninfected Kenyan adults. / M. Merkel, L. Ben-Youssef, L.P. Newman, V. Gitome, A. Gataguta, B. Lohman-Payne, R. Bosire, C. Farquhar // Int. J. Infect. Dis. – 2014. – Vol. 19. – 103-105 p.

117. Mohseni-Zadeh, M. Inadequate vaccination coverage in a French cohort of HIV positive patients / M. Mohseni-Zadeh, D. Rey, M.L. Batard, G. Beck Wirth, M.L. Partisani, J.M. Lang // HIV Med. – 2011. – Vol.12, №1. - 323-333 p.

118. Molton, J. Seroprevalence of common vaccine-preventable viral infections in HIV-positive adults / J. Molton, C. Smith, S. Chaytor, P. Maple, K. Brown, M. Johnson, A.M. Geretti // J. of Infect. - 2010. –Vol.61, №1. - 73-80 p.

119. Moss, W. J. Vaccination of human immunodeficiency virus–infected persons / W.J. Moss, C.G. Sutcliffe, N.A. Halsey // Vaccines. - 6th Ed. – 2013. - 1257–1269 p.

120. Moss, W.J. Immunogenicity of standard-titer measles vaccine in HIV-1-infected and uninfected Zambian children: an observational study / W.J. Moss, S. Scott, N. Mugala, Z. Ndhlovu, J.A. Beeler, S.A. Audet, M. Ngala, S. Mwangala, C. Nkonga-Mwangilwa, J.J. Ryon, M. Monze, F. Kasolo, T.C. Quinn, S. Cousens, D.E. Griffin, F.T. Cutts // J. Infect. Dis. – 2007. – Vol.196, №3 - 347- 355 p.

121. Moss, W.J. Differential regulation of interleukin (IL)-4, IL-5, and IL-10 during measles in Zambian children / W.J. Moss, J.J. Ryon, M. Monze, D.E. Griffin // *J. Infect. Dis.* – 2002. – Vol.186. - 879-887 p.
122. Moss, W.J. Implications of the human immunodeficiency virus epidemic for control and eradication of measles / W.J. Moss, F. Cutts, D.E. Griffin // *Clin. Infect. Dis.* - 1999. – Vol.29, №1 - 106-112 p.
123. Moss, W.J. Measles: module 7 / W.J. Moss, S. Scott // *The Immunological basis for immunization series.* – 2009. – 1-51 p. Available at: – URL:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44038/1/9789241597555_eng.pdf.ua=1
124. Moss, W.J. Measles: immune suppression and immune responses / W.J. Moss, M.O. Ota, D.E. Griffin // *Int. J. Biochem. Cell. Biol.* - 2004. – Vol.36 - 1380-1385 p.
125. NACI. Update recommendation for the use of varicella and MMR vaccines in HIV-infected individuals // *Canada Communicable Disease Report.* – 2010. – Vol.36, №8. - 1 – 26 p.
126. NACI. Updated Recommendations for the use of varicella and MMR vaccines in HIV-infected individuals. – 2010. - Vol.36. Available at: – URL:
<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/ccdr-rmtc/10vol36/acs-7/index-eng.php>
127. Nguyen, H.Q. Decline in mortality due to varicella after implementation of varicella vaccination in the United States / H.Q. Nguyen, A.O. Jumaan, J.F. Seward // *N. Engl. J. Med.* - 2005. - Vol.352. - 450–458 p.
128. Nicholson, J.K. The effect of measles-rubella vaccination on lymphocyte populations and subpopulations in HIV-infected and healthy individuals / J.K. Nicholson, R.C. Holman, B.M. Jones, J.S. McDougal, M.A. Sprauer, L.E. Markowitz // *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* – 1992. – Vol.5, №5. - 528-529 p.
129. Nilsson, A. Measles Outbreak in Africa - Is There a Link to the HIV-1 Epidemic? / A. Nilsson, F. Chiodi // *PLoS Pathog.* - 2011. - Vol. 7, №2. – 1001-1241 p.

130. Nuttall, J.C. BCG Vaccination in HIV-Infected Children. / J.C. Nuttall, B.S. Eley // *Tuberculosis Research and Treatment*. - 2011. Available at: – URL: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/712736>
131. Obaro, S.K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children / S.K. Obaro, D. Pugatch, K. Luzuriaga // *Lancet Infect. Dis.* – 2004. – Vol.4. - 510–518 p.
132. Okada, H. Comparative analysis of host response related to immunosuppression between measles patients and vaccine recipients with live attenuated vaccines / H. Okada, T.A. Sato, A. Katayama, K. Higuchi, K. Shichijo, T. Tsuchiya, N. Takayama, Y. Takeuchi, T. Abe, N. Okabe, M. Tashiro // *Arch. Vir.* - 2001. - Vol.146, №5 - 859- 874 p.
133. Onorato, I.M. Childhood immunization, vaccine-preventable diseases and infection with human immunodeficiency virus / I.M. Onorato, L.E. Markowitz, M.J. Oxtoby // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1988. – Vol.6. - 588-595 p.
134. Palumbo, P. Population-based study of measles and measles immunization in human immunodeficiency virus-infected children / P. Palumbo, L. Hoyt, K. Demasio, J. Oleske, E. Connor // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1992. – Vol.11. - 1008-1014 p.
135. Pickering, L.K. Immunization in special clinical circumstances / L.K. Pickering, C.J. Baker, S.S. Long, D.Kimberlin // *Red book: 2009 report of the Committee on Infectious Diseases*. - 28th ed. - 2009. – 74–75 p.
136. Polonsky, J.A. Exploring HIV infection and susceptibility to measles among older children and adults in Malawi: a facility-based study / J.A. Polonsky, B. Singh, C. Masiku, C. Langendorf, M. Kagoli, N. Hurtado, M. Berthelot, A. Heinzelmann, A. Puren, R.F. Grais // *International Journal of Infectious Diseases*. - 2015. - Vol.31. - 61–67 p. Available at: – URL: <http://fieldresearch.msf.org/msf/bitstream/10144/338916/3/Polonsky.pdf>

137. Popara, M. Varicella, pneumonia in patients with HIV/AIDS / M. Popara, S. Pendle, L. Sacks, R.A. Smego, M. Mer // *Int. J. Inf. Dis.* - 2002. - Vol.6. - 6–8 p.
138. Pukhalsky, A.L. Cytokine profile after rubella vaccine inoculation: evidence of the immunosuppressive effect of vaccination / A.L. Pukhalsky, G.V. Shmarina, M.S. Bliacher, I.M. Fedorova, A.P. Toptygina, J.J. Fisenko, V.A. Alioshkin // *Mediators of Inflammation*. – 2003. – Vol.12, №4. - 203-207 c.
139. Rager-Zisman, B. Differential immune responses to primary measles-mumps-rubella vaccination in Israeli children / B. Rager-Zisman, E. Bazarsky, A. Skibin, G. Tam, S. Cham-ney, I. Belmaker, I. Shai, E. Kordysh, D.E. Griffin // *Clin. Diagn. Lab. Immunol.* – 2004. – Vol.11. – 913-918 p.
140. Recommendations of the Standing Committee on Vaccination (STIKO) at the Robert Koch Institute // *Epidemiologische Bulletin*. – 2012. – Vol.3.- 283 – 302 p.
141. Redfield, R.R. Disseminated vaccinia in a military recruit with human immunodeficiency virus disease / R.R. Redfield, D.C. Wright, W.D. James, T.S. Jones, C. Brown, D.S. Burke // *N. Engl. J. Med.* – 1987. – Vol. 316. - 673—676 p.
142. Reikie, B.A. Antibody responses to vaccination among South African HIVexposed and unexposed uninfected infants during the first 2 years of life / B.A. Reikie, S. Naidoo, C.E. Ruck, A.L. Slogrove, C. de Beer, H. la Grange, R.C. Adams, K. Ho, K. Smolen, D.P. Speert, M.F. Cotton, W. Preiser, M. Esser, T.R. Kollmann // *Clin. Vaccine Immunol.* - 2013. - Vol.20, №1 - 33-38 p.
143. Rigaud, M. Impaired immunity to recall antigens and neoantigens in severely immunocompromised children and adolescents during the first year of effective highly active antiretroviral therapy / M. Rigaud, W. Borkowsky, P. Muresan [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2008. – Vol.198. - 1123–1130 p.
144. Roilides, E. Helper T-cell responses in children infected with human immunodeficiency virus tipe 1 / E. Roilides, M. Clerici, L. De Palma, M. Rubin, P.A. Pizzo, G.M. Shearer // *J. Pediatr.* – 1991. – Vol.118. - 724-730 p.

145. Rosenblatt, H.M. Tetanus immunity after diphtheria, tetanus toxoids, and acellular pertussis vaccination in children with clinically stable HIV infection / H.M. Rosenblatt, L.Y. Song, S.A. Nachman, K.E. Stanley, P.A. Krogstad, G.M. Johnson, A.A. Wiznia // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2005. – Vol.116. - 698–703 p.
146. Rubin, L.G. IDSA. Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host / L.G. Rubin, M.J. Levin, P. Ljungman, E.G. Davies, R. Avery, M. Tomblyn, A. Bousvaros, S. Dhanireddy, L. Sung, H. Keyserling, I. Kang // *Clin. Infect. Dis.* – 2014. Vol.59, №1. - 44-100 p.
147. Ruel, Th. HIV RNA Suppression Among HIV-Infected Ugandan Children With Measles / Th. Ruel, J. Achan, A. Gasasira, E.D. Charlebois, T. Mehbratu, P.J. Rosenthal, G. Dorsey, M.R. Kamya, A. Kekitiinwa, J. Wong, D.V. Havlir // *JAIDS.* – 2008. –Vol.48, №2. - 225-227 p.
148. Scott, P. Safety and immunogenicity of measles vaccine in HIV-infected children: systematic review and meta-analysis / P. Scott, W.J. Moss, Z. Gilani, Z. Gilani, N. Low // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol.204, №1. - 164 – 178 p.
149. Scott, S. The influence of HIV-1 exposure and infection on levels of passively acquired antibodies to measles virus in Zambian infants / S. Scott, W. J. Moss, S. Cousens, J. A. Beeler, S. A. Audet, N. Mugala, T. C. Quinn, D. E. Griffin and F. T. Cutts // *Clin. Infect. Dis.* – 2007. – Vol.45. - 1417–1424 p.
150. Sengupta, N. Varicella vaccination in Europe: are we ready for a universal childhood programme / N. Sengupta, R. Booy, H.J. Schmitt, H. Peltola, P. Van-Damme, R.F. Schumacher, M. Campins, C. Rodrigo, T. Heikkinen, J.A. Seward, A. Finn, P. Olcen, N. Thiry, C. Weil-Olivier, J. Breuer // *Eur. J. Pediatr.* - 2008.- Vol.167.- 47–55 p.
151. Serpe, J.N. Vaccinations in HIV-infected children / J.N. Serpe, V. Schmitz, P. Lepage // *Rev. Med. Liege.* – 2005. – Vol.60. - 923–930 p.
152. Seward, J.F. Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995–2000 / J.F. Seward, B.M. Watson, C.L. Peterson, L. Mascola, J.W. Pelosi, J.X. Zhang, T.J. Maupin, G.S. Goldman, L.J. Tabony, K.G. Brodovicz, A.O. Jumaan, M. Wharton // *JAMA.* - 2002.- Vol.287.- 606–611 p.

153. Sheikh, A.M. Measles in HIV-infected children in southern Africa // *S. Afr. Fam. Pract.* – 2012. – Vol.54, №2. - 163-166 p.
154. Siberry, G.K. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections In HIV-Exposed and HIV-Infected Children / G.K. Siberry, M.J. Abzug, Sh. Nachman, M.T. Brady, K.L. Dominguez, E.Handelsman, L. M. Mofenson, S.Nesheim // *J. Ped. Inf. Dis.* – Vol.32 – 2013. Available at: – URL: http://www.idsociety.org/uploadedfiles/idsa/guidelines-patient_care/pdf_library/pediatric%20oi%20guidelines%20november%206%202013.pdf
155. Simani, O.E. Effect of HIV-1 exposure and antiretroviral treatment strategies in HIV-infected children on immunogenicity of vaccines during infancy / O.E. Simani, A. Izu, A. Violari, M.F. Cotton, N. van Niekerk, P.V. Adrian, S.A. Madhi // *AIDS.* – 2014. - Vol.28, №4. - 531-541 p.
156. Skull, S.A. Varicella vaccination – a critical review of the evidence / S.A.Skull, E.E. Wang // *Archives of Disease in Childhood.* – 2001. – Vol. 85, №1. - 83-90 p.
157. Smedman, L. Immunosuppression after measles vaccination / A. Joki, A.P. da Silva, M. Troye-Blomberg, B. Aronsson, P. Perlmann // *Acta Paediatric.* - 1994. - Vol.83, №2.- 164-168 p.
158. Son, M. Effectiveness of varicella vaccine in children infected with HIV / M. Son, E.D. Shapiro, P. LaRussa, N. Neu, D.E. Michalik, M. Meglin, A. Jurgrau, W. Bitar, M. Vasquez, P. Flynn, A.A. Gershon // *J. Inf. Dis.* - 2010. - Vol.201. - 1806 –1810 p.
159. Sticchi, L. Seroprevalence and vaccination coverage of vaccine-preventable diseases in perinatally HIV-1-infected patients / L. Sticchi, B. Bruzzone, P. Caligiuri, E. Rappazzo, M. Lo Casto, L. De Hoffer, G. Gustinetti, C. Viscoli, A. Di Biagio // *Hum. Vaccin. Immunother.* – 2015. Vol.11, №1. - 263-269 p.

160. Stowe, J. No evidence of an increase of bacterial and viral infections following Measles, Mumps and Rubella vaccine / J. Stowe, N. Andrews, B. Taylor, E. Miller // *Vaccine*. – 2009. – Vol.27. - 1422–1425 p.
161. Stratton, K. Adverse events of vaccines: evidence and causality / K. Stratton, A. Ford, E. Rusch, E.W. Washington (DC): National Academies Press (US) - 2011 Available at: – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
162. Strebel, P.M. Measles vaccine / P.M. Strebel, M.J. Papania, G.H. Dayan, N.A. Halsey // *Vaccines*. - 6th ed. - Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2012. – 1570 p. (44)
163. Sullivan, P.S. Effect of influenza vaccination on disease progression among HIV-infected persons / P.S. Sullivan, D.L. Hanson, M.S. Dworkin, J.L. Jones, J.W. Ward // *AIDS*. – 2000. – Vol.14. - 2781–2785 p.
164. Sutcliffe, C.G. Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? / C.G. Sutcliffe, W.J. Moss // *Lancet Infect Dis*. – 2010. – Vol.10. - 630–642 p.
165. Takahashi, M. A live varicella vaccine: it's protective effect and immunological aspects of varicella-zoster virus infection. In: de la Maza L.M., Peterson E.M. editors / M. Takahashi, K. Baba // *Medical Virology*. – 1984. - 255-278 p.
166. Taweessith, W. The immunogenicity and safety of live attenuated varicella-zoster virus vaccine in human immunodeficiency virus-infected children / W. Taweessith, T. Puthanakit, E. Kowitdamrong, T. Bunupuradah, W. Wongngam, C. Phasomsap, T. Apornpong, C. Bouko, C. Pancharoen // *The Ped. Inf. Dis. J*. – 2011. – Vol.30, №4. - 320-324 p.
167. The Australian immunization handbook. - 10th ed. Last updated: 16.07.2015. Available at: – URL: <http://www.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook10-home~handbook10part3~handbook10-3-3>

168. The Pink Book: course textbook. Varicella. - 12th Ed. - 2012. Available at: – URL: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/varicella.html>.
169. Thomas, P. Tuberculosis in human immunodeficiency virus-infected and human immunodeficiency virus-exposed children in New York City. The New York City Pediatric Spectrum of HIV Disease Consortium / P. Thomas, K. Bornschlegel, T.P. Singh, E.J. Abrams, J. Cervia, S. Fikrig, G. Lambert, H. Mendez, K. Kaye, J. Bertolli // *Pediatr. Infect. Dis. J.* - 2000. – Vol.19. – 700 - 706 p.
170. Vaccination of HIV-infected children (UK vaccination schedule). Last updated: 01.09.2015. Available at: – URL: <http://www.ovg.ox.ac.uk/uk-schedule>
171. Vandermeulen, C. Evaluation of cellular immunity to mumps in vaccinated individuals with or without circulating antibodies up to 16 years after their last vaccination / C. Vandermeulen // *Infectious Diseases.* - 2009. - Vol.199, №10. - 1457-1460 p.
172. von Mollendorf, C. Risk factors for invasive pneumococcal disease among children less than 5 years of age in a high HIV prevalence setting, South Africa, 2010 to 2012 / C. von Mollendorf, C. Cohen, L. de Gouveia, N. Naidoo, S. Meiring, V. Quan, S. Lindani, D.P. Moore, G. Reubenson, M. Moshe, B. Eley, U.M. Hallbauer, H. Finlayson, S.A. Madhi, L. Conklin, E.R. Zell, K.P. Klugman, C.G. Whitney, A. von Gottberg. // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 2015. – Vol.34, №1. - 27-34 p.
173. Watson, J.C. Measles, mumps, and rubella – vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) / J.C. Watson, S.C. Hadler, C.A. Dykewicz, S. Reef, L. Phillips // *MMWR. Rec. and Rep.* – 1998. – Vol.47. - №8. - 1-57 p.
174. Wattanee, T. The Immunogenicity and Safety of Live Attenuated Varicella-zoster Virus Vaccine in Human Immunodeficiency Virusinfected Children / T. Wattanee, B. Torsak, A. Tanakorn // *The Pediatric Infectious Disease Journal.* - 2011.- Vol.30.- 320-324 p.

175. Weinmann, S. Incidence and clinical characteristics of herpes zoster among children in the varicella vaccine era, 2005-2009 / S. Weinmann, C. Chun, D.S. Schmid, M. Roberts, M. Vandermeer, K. Riedlinger, S.R. Bialek, M. Marin // The Journal of infectious diseases. – 2013. – Vol.208, №11. - 1859-1868 p.
176. WHO. Catalogue of immunization policy recommendations. – 2011. Available at: URL: www.who.int/immunization/policy/en
177. WHO. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. - 2013. Available at: – URL: http://www.who.int/vaccine_safety/committee/reports/wer8829.pdf
178. WHO. Information sheet observed rate of vaccine reactions measles, mumps and rubella vaccines/ Global vaccine safety essential medicines and health products. – 2014. Available at: – URL: http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/MMR_vaccine_rates_information_sheet.pdf
179. WHO. Measles vaccines: WHO position paper // Weekly epidemiological record. – 2009. – Vol.84, №35. - 349 – 360 p.
180. Wiegering, V. Varicella-zoster virus infections in immunocompromised patients - a single centre 6-years analysis / V. Wiegering, J. Schick, M. Beer, B. Weissbrich, S. Gattenlohner, H.J. Girschick, J. Liese, P.G. Schlegel, M. Eyrich // BMC pediatrics. – 2011. – 11-31 p. Available at: – URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
181. Wirth, K.E. Risk Factors for Measles in HIV-infected Children and Adolescents in Botswana / K.E. Wirth, E.R. Wolf, D.M. Goldfarb, A. Ho-Foster, M. Tolle, C. Jacovides, B. Kirk, M. Chise, A.P. Steenhoff // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2015. – Vol.34, №10. - 1093-1095 p.
182. Wood, S.M. Primary varicella and herpes zoster among HIV-infected children from 1989 to 2006 / S.M. Wood, S.S. Shah, A.P. Steenhoff, R.M. Rutstein // Pediatrics. - 2008. - Vol.121, №1. - 150-156 p.

183. Zhou, F. Impact of varicella vaccination on health care utilization / F.Zhou, R. Harpaz, A.O. Jumaan, C.A. Winston, A.I. Shefer // JAMA.- 2005.- Vol.294.- 797–802 p. (81)
184. Zinna, S. Immunization status of children with HIV: failure to protect a vulnerable population / S. Zinna, A. Bamford, A. Cunningham, B. Kampmann, G.H. Lyall, E. Menson // HIV Med. - 2011. - Vol.12, №7. - 447–448 p.