

ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 616.98:578.828.6]-06:616.98:579.862.1]-085.371.-078.33
DOI 10.17816/pmj36170-76

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ И НАПРЯЖЕННОСТЬ ПОСТВАКЦИНАЛЬНОГО ПНЕВМОКОККОВОГО ИММУНИТЕТА У ВИЧ-ПОЗИТИВНЫХ ПАЦИЕНТОВ

В.В. Николенко, И.В. Фельдблум, Н.Н. Воробьева,*

А.В. Николенко, О.Н. Сумливая, М.А. Окишев

Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера, Россия

DURATION AND TENSION OF POSTVACCINAL PNEUMOCOCCAL IMMUNITY IN HIV-POSITIVE PATIENTS

V.V. Nikolenko, I.V. Feldblyum, N.N. Vorobyova,*

A.V. Nikolenko, O.N. Sumliyaya, M.A. Okishev

E.A. Vagner Perm State Medical University, Russian Federation

Цель. Изучение продолжительности и напряженности поствакцинального пневмококкового иммунитета у ВИЧ-позитивных пациентов, привитых полисахаридной вакциной.

Материалы и методы. Проведена иммунизация 100 ВИЧ-инфицированных пациентов полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакциной с 3-й и 4А-стадиями заболевания, возраст от 20 до 50 лет, имеющих количество CD_4^+ -Т-лимфоцитов в крови не ниже 440 мкл^{-1} .

Результаты. Установлен максимальный эффект от вакцинации полисахаридной пневмококковой вакциной ВИЧ-позитивных лиц, имеющих 3-ю стадию заболевания. При иммунизации ВИЧ-позитивных пациентов с 4А-стадией болезни и снижением CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови до $310 [300; 330]$ клеток в мкл^{-1} эффект от иммунизации уменьшается.

Выводы. С учетом выявленного максимального эффекта от вакцинации полисахаридной пневмококковой вакциной ВИЧ-позитивных лиц с 3-й стадией заболевания следует иммунизировать данную группу риска в более ранние сроки развития инфекционного процесса. ВИЧ-позитивным пациентам с

© Николенко В.В., Фельдблум И.В., Воробьева Н.Н., Николенко А.В., Сумливая О.Н., Окишев М.А., 2019
тел. +7 (342) 236 45 66
e-mail: vvn73@yandex.ru

[Николенко В.В. (*контактное лицо) – доктор медицинских наук, профессор кафедры инфекционных болезней; Фельдблум И.В. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эпидемиологии; Воробьева Н.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней; Николенко А.В. – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи; Сумливая О.Н. – доктор медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней; Окишев М.А. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней].

4А-стадий болезни и снижением CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови до 310 [300; 330] клеток в mcl^{-1} требуется проведение антиретровирусной терапии с последующей ревакцинацией.

Ключевые слова. ВИЧ-позитивные пациенты, продолжительность, напряженность поствакцинального пневмококкового иммунитета.

Aim. To study the duration and tension of the postvaccinal pneumococcal immunity in HIV-positive patients, immunized with polysaccharide vaccine.

Materials and methods. One hundred HIV-infected patients (age range 20 to 50 years) with stages 3 and 4 A of disease, having the number of CD_4^+ T-lymphocytes in blood not less than $440 mcl^{-1}$, were immunized with polysaccharide 23-valent pneumococcal vaccine.

Results. The maximum effect regarding polysaccharide pneumococcal vaccine immunization of HIV-positive persons was established at the stage 3 of disease. When immunizing HIV-positive patients with stage 4 A and decrease in CD_4^+ T-lymphocytes to 310 [300; 330] cells per mcl^{-1} , the effect resulting from immunization reduced.

Conclusions. Taking into account the revealed maximum effect of immunization of HIV-positive patients with polysaccharide pneumococcal vaccine at the stage 3 of disease, this risk group should be immunized at the earlier periods of infectious process development. HIV-positive patients with the stage 4 A and decrease in CD_4^+ T- blood lymphocytes to 310 [300;330] cells per mcl^{-1} should receive antiretroviral therapy followed by revaccination.

Key words. HIV-positive patients, duration, tension of postvaccinal pneumococcal immunity.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальной группой риска по пневмококковой нозологии являются пациенты с ВИЧ-инфекцией, что связано с их высокой заболеваемостью, превышающей данный показатель в популяции в десятки раз [1, 2, 6, 8, 12].

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных авторов указывают на то, что самым доступным и экономически выгодным методом, приводящим к снижению заболеваемости патологиями, вызванными *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*), является внедрение в практическое здравоохранение вакцинопрофилактики [11]. Однако в глобальном масштабе отсутствует единое мнение о тактике иммунизации взрослых пациентов с ВИЧ-инфекцией. Длительность поствакцинального пневмококкового иммунитета у взрослых ВИЧ-инфицированных пациентов, привитых полисахаридной вакциной, является дискуссионным вопросом. По данным отечественной и зарубежной литературы, после вакцинации взрослых полисахаридной вакциной формирующиеся IgG-

антитела сохраняются от 8 до 10 лет, после чего постепенно снижаются, возвращаясь к исходному уровню [3, 4]. Однако при иммунизации иммунокомпрометированных лиц рядом авторов отмечается недостаточная эффективность вакцинации полисахаридной вакциной [5].

В свете вышеизложенного целью настоящего исследования явилось изучение продолжительности и напряженности поствакцинального пневмококкового иммунитета у ВИЧ-позитивных пациентов, привитых полисахаридной вакциной.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Иммунизация ВИЧ-инфицированных пациентов проводилась в 2012–2013 гг. на базе краевого центра СПИД г. Перми полисахаридной 23-валентной пневмококковой вакциной («Пневмо 23», «Санofi Пастер», Лион, Франция) однократно внутримышечно, в дозе 0,5 мл, после получения информированного согласия. Вакцинировано 100 взрослых

ВИЧ-инфицированных пациентов с 3-й и 4А-стадиями заболевания, в возрасте от 20 до 50 лет, имеющих количество CD_4^+ -Т-лимфоцитов в крови не ниже 440 мкл^{-1} . У 52 ВИЧ-позитивных пациентов ($52,0 \pm 4,9 \%$) с 4А-стадией длительность заболевания превышала 6 лет, у 48 ($48,0 \pm 4,9 \%$) с 3-й стадией заболевания была менее продолжительной – до 6 лет.

Иммуногенность вакцины оценивали путем определения в сыворотке крови IgG-антител (IgG-АТ) к СП *S. pneumoniae*, входящих в состав вакцины «Пневмо 23» методом иммуноферментного анализа на твердофазном носителе до иммунизации, спустя 28 дней и в последующие через 6, 12, 18 и 24 месяца после введения вакцины. Исследования выполнены на базе лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова» РАМН (г. Москва). Одновременно с показателями концентрации IgG-антител проводилось исследование уровня CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови.

Для обработки результатов исследования использованы встроенный пакет анализа MS Excel, статистическая программа Statistica 6. Для описания количественных

признаков использовали значения среднего (M) и ошибки репрезентативности (m) при нормальном распределении, а также медианы (Me) и квартилей $[Q_1, Q_3]$ – при несоответствии данных нормальному распределению. Для описания качественных признаков применяли абсолютные значения встречаемости, показатели частоты (на 100) и распределения (%) с ошибкой (m). Оценку статистической достоверности различий (p) средних (M) и процентов (%) проводили с помощью непараметрических критериев (Манна – Уитни). Различия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Зависимость количественных признаков оценивалась с помощью коэффициента корреляции (r), зависимости считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ содержания IgG-антител к СП *S. pneumoniae* в группе вакцинированных ВИЧ-позитивных пациентов показал высокую иммуногенность вакцины при иммунизации СГА к ПС – *S. pneumoniae* после иммунизации увеличилась в 2,8 раза и достигла протективного уровня (рис. 1).

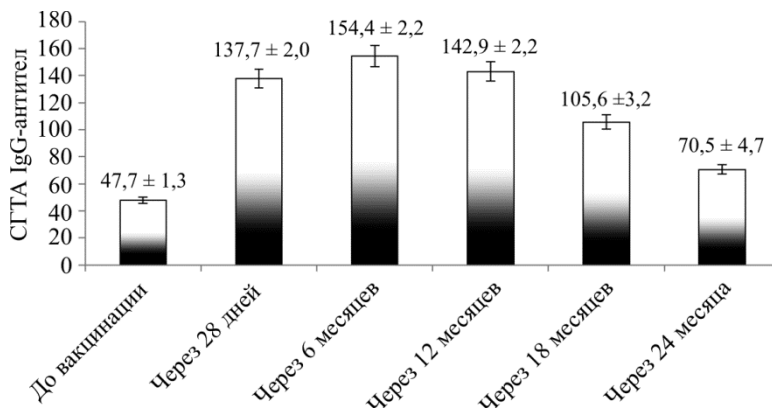


Рис. 1. Динамика СГА IgG-антител (YE/мл ± m) у ВИЧ-позитивных пациентов в течение двух лет после иммунизации пневмококковой полисахаридной вакциной

Динамика показателей СГТА IgG-антител (УЕ/мл) и CD_4^+ -Т-лимфоцитов в течение двух лет у ВИЧ-инфицированных пациентов с 3-й и 4А-стадиями заболевания, иммунизированных пневмококковой вакциной

Срок обследования	3-я стадия ВИЧ-инфекции			4А-стадия ВИЧ-инфекции		
	CD_4^+ -Т-лимфоциты		СГТА IgG-антител	CD_4^+ -Т-лимфоциты		СГТА IgG-антител
	Me	[Q_1 ; Q_3]		Me	[Q_1 ; Q_3]	
До иммунизации	610	590; 630	49,8 ± 2,3	510	500; 520	45,8 ± 1,2
Через 28 дней	570	550; 592,5	141,5 ± 3,4*	420	400; 430	134,3 ± 2,2*
Через 6 месяцев	590	590; 610	166,5 ± 2,9*	500	500; 510	144,0 ± 2,6*
Через 12 месяцев	555	550; 572,5	147,8 ± 3,3*	450	420; 450	138,4 ± 2,7*
Через 18 месяцев	545	530; 560	129,5 ± 2,9*	360	350; 370	83,5 ± 1,4*
Через 24 месяца	540	520; 550	116,1 ± 2,2*	310	300; 330	39,7 ± 1,7*

Примечание: * – значимые различия ($p < 0,05$) СГТА IgG-антител с довакцинальными показателями у ВИЧ-инфицированных пациентов с 3-й и 4А-стадиями.

Исследование сывороток крови привитых в динамике установило нарастание концентрации специфических IgG-антител к СП *S. pneumoniae* в течение 6 месяцев после осуществления специфической профилактики, спустя 12 месяцев уровень специфических антител стабилизировался, СГТА составила $142,9 \pm 2,2$ УЕ/мл, превышая показатели, полученные при тестировании сывороток до иммунизации ($p = 0,001$), что указывает на сохранение высокого уровня специфического иммунитета в течение первого года после вакцинации (см. рис. 1). При оценке показателей CD_4^+ -Т-лимфоцитов у лиц с 3-й и 4А-стадиями заболевания было установлено достоверное снижение их количества к 28-му дню после вакцинации (таблица), при этом одинаковые значения вирусной нагрузки до и после иммунизации ($\log_{10} 4,82 \pm 0,1$ и $\log_{10} 4,87 \pm 0,1$ копий/мл соответственно) указывали на отсутствие прогрессирования основного заболевания.

Примечательно, что в отличие от иммунокомпromетированных лиц (длительно и часто болеющих детей) [9] у больных ВИЧ-инфекцией, привитых на фоне содержания

CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови более $500 \text{ кл в } 1 \text{ мкл}^3$, напряженность иммунитета не снижается к 12-му месяцу, и они не нуждаются в проведении ревакцинирующих прививок [7].

Анализ значений СГТА у ВИЧ-позитивных пациентов в зависимости от стадии инфекции выявил достоверные отличия в продолжительности поствакцинального иммунитета. У пациентов с 3-й и 4А-стадиями ВИЧ-инфекции до проведения иммунизации отсутствовали статистически достоверные различия в показателях СГТА, содержание IgG-антител к СП *S. pneumoniae* составило $49,8 \pm 2,3$ и $45,8 \pm 1,2$ УЕ/мл соответственно (см. таблицу).

Достоверно более высокий уровень серопротекции был выявлен при иммунизации лиц с 3-й стадией ВИЧ-инфекции – $141,5 \pm 3,4$ против $134,3 \pm 2,2$ УЕ/мл у лиц с 4А-стадией.

Установлена сильная корреляционная зависимость концентрации IgG-антител от количества CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови ($r = 0,70$ и $r = 0,96$). Так, при 4А-стадии ВИЧ-инфекции поствакцинальный иммунитет регрессировал при снижении количества CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови до 310 [300; 330] клеток в мкл^{-1} (см. таблицу).

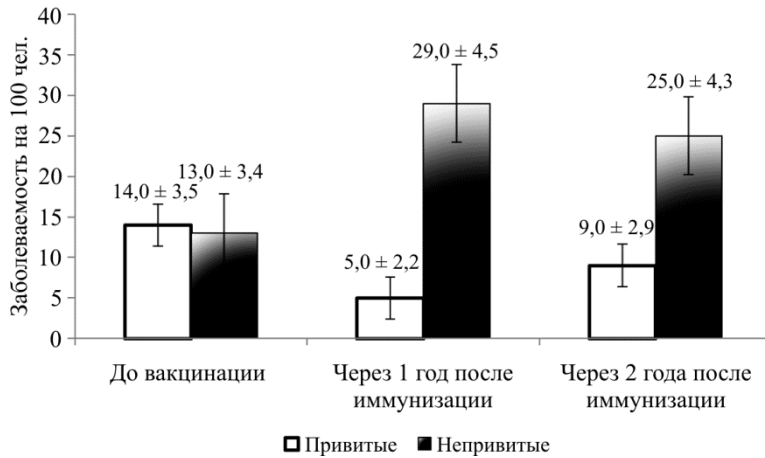


Рис. 2. Профилактическая эффективность пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-инфицированных пациентов через 1 и 2 года после вакцинации в сравнении с довакцинальными показателями (на 100 ± т)

Установлена высокая профилактическая эффективность и через два года после иммунизации (рис. 2). Индекс профилактической эффективности к 24-му месяцу после вакцинации у ВИЧ-позитивных пациентов оставался высоким и составлял 2,7, а относительный риск заболевания – 0,09 против 0,25 в контрольной группе ($p < 0,05$).

У $2,0 \pm 1,4$ % пациентов с 4А-стадией ВИЧ-инфекции были диагностированы острый бронхит и внебольничная пневмония пневмококковой этиологии, осложнившие течение острых респираторных заболеваний, при этом количество CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови соответствовало 290 и 240 кл⁻¹, а концентрация IgG-антител – 30,4 и 28,3 УЕ/мл соответственно.

У пациентов с 3-й стадией ВИЧ-инфекции отмечен напряженный поствакцинальный иммунитет с высоким уровнем серопротекции и значимым профилактическим эффектом, $2,0 \pm 1,4$ на 100 привитых против $7,0 \pm 2,8$ у пациентов с 4А-стадией заболевания, что указывает на целесообразность проведения иммунизации ВИЧ-инфицированных

в более ранние сроки. К вопросу ревакцинации необходимо подходить индивидуально, учитывая уровень CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови.

Таким образом, результаты проведенного исследования указывают на достаточно высокую напряженность и продолжительность противопневмококкового иммунитета, а также на высокую профилактическую эффективность в течение 24 месяцев после однократной иммунизации полисахаридной вакциной взрослых ВИЧ-позитивных пациентов с 3-й стадией заболевания.

У ВИЧ-позитивных пациентов с 4А-стадией заболевания поствакцинальный иммунитет и выраженный профилактический эффект пневмококковой полисахаридной вакцины наблюдается лишь в течение 12 месяцев, к 24-му месяцу после однократной иммунизации показатели IgG-антител к СП *S. pneumoniae* возвращаются к исходному уровню. Полученные результаты указывают на необходимость ревакцинации данной группы пациентов после стабилизации уровня CD_4^+ -Т-лимфоцитов. Полученные результаты подтверждают мнение зарубежных

авторов о вакцинации ВИЧ-положительных пациентов от различных патогенных агентов, где указывается, что при прогрессировании инфекции концентрация поствакцинальных антител значительно снижается, т.е. исчезает поствакцинальный иммунитет [9, 10]. Также имеются работы, в которых отмечается снижение эффекта от иммунизации, если пациент с ВИЧ-инфекцией злоупотребляет алкоголем или никотином [11]. Следует напомнить, что в нашей группе привитых 96,0 % ВИЧ-положительных больных являлись никотинопотребителями.

Учитывая более быстрое нарастание защитных антител у пациентов с меньшими сроками течения ВИЧ-инфекции и их более поздний регресс, предпочтение по времени

иммунизации следует отдавать пациентам, находящимся на 3-й стадии ВИЧ-инфекции.

Выводы

Таким образом, с учетом выявленного максимального эффекта от вакцинации полисахаридной пневмококковой вакциной ВИЧ-положительных лиц с 3-й стадией заболевания следует иммунизировать данную группу риска в более ранние сроки развития инфекционного процесса. При иммунизации ВИЧ-положительных пациентов с 4А-стадией болезни и снижением CD_4^+ -Т-лимфоцитов крови до 310 [300; 330] клеток в $мкл^{-1}$ эффект от иммунизации уменьшается, что требует проведения антиретровирусной терапии с последующей ревакцинацией данных лиц.

Библиографический список

1. Барлетт Д., Галлант Д., Фам П. Клинические аспекты ВИЧ-инфекции 2009–2010. М.: Р. Валент 2010; 490.

2. Брико Н.И., Симонова Е.Г., Костинов М.П., Жирова С.Н., Козлов Р.С., Муравьев А.А. Иммунопрофилактика пневмококковых инфекций: учеб. пособие. М. 2013; 250.

3. Гудзь П.А., Хруцкий К.С. Значение пневмококковых вакцин в современных условиях: анализ по данным литературы. Вестник Новгородского государственного университета 2015; 2(85): 71–75.

4. Игнатова Г.Л., Федосова Н.С., Степанищева Л.А. Профилактическое и терапевтическое использование пневмококковой вакцины у работающих на промышленном предприятии пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями. Пульмонология 2007; 3: 81–86.

5. Костинов М.П. Иммунокоррекция вакцинального процесса у лиц с нарушенным состоянием здоровья. М.: МДВ 2006; 176.

6. Николенко В.В., Воробьева Н.Н., Наумова Л.М., Солодникова Е.А., Бондаренко В.В., Абросимова О.В., Нагаенко А.В., Голикова Е.В., Миникеева М.Р. Поражение дыхательной и нервной систем *Streptococcus pneumoniae* у ВИЧ-положительных пациентов. Эпидемиология и инфекционные болезни 2013; 4: 23–27.

7. Фельдблом И.В., Николенко В.В., Воробьева Н.Н., Иванова Э.С., Шмагель Н.Г., Хафизов К.М., Юрганова Г.А., Зверев С.Я. Реактогенность, безопасность, иммуногенность и профилактическая эффективность полисахаридной пневмококковой вакцины при иммунизации ВИЧ-инфицированных. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии 2013; 3: 52–60.

8. Feldman C., Anderson R. Recent advances in our understanding of *Streptococcus*

pneumoniae infection. F1000-Prime Rep 2014; 6(82): 1–10.

9. Fischer L., Gerstel P.F., Poncet A., Siegrist Claire-Anne, Laffitte E., Gabay C., Seebach J.D., Ribi C. Pneumococcal polysaccharide vaccination in adults undergoing immunosuppressive treatment for inflammatory diseases – a longitudinal study. Arthritis Research Therapy 2015; 17: 151–162.

10. Jackson L.A., Gurtman A., Cleff M., Frenck R.W., Treanor J., Jansen K.U., Scott D.A., Emini E.A., Gruber W.C., Schmoele-Thoma B. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-

pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. Vaccine 2013; 13: 3594–3602.

11. Mucher D.M., Goover J.E., Rowland J.M., Watson D.A., Struwing J., Baughn R.E., Mufson M.A. Antibody to capsular polysaccharides of *Streptococcus pneumoniae*: prevalence, persistence, and response to revaccination. Clin Infect Dis 1993; 17: 67–73.

12. WHO position paper on pneumococcal vaccines. Weekly epidemiological record 2012; 14: 129–144.

Материал поступил в редакцию 25.12.2018