

Вакцинация ВИЧ- инфицированных лиц



ФНИИ
ИПК

С. Л. Плавинский

Вакцинация
ВИЧ-инфицированных лиц

Москва
2009

Рост количества ВИЧ-инфицированных лиц и значительное увеличение продолжительности их жизни на фоне высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) остро ставят вопрос о вакцинации этих пациентов по клиническим и эпидемиологическим показаниям. Имеющиеся данные показывают, что у лиц с ВИЧ-инфекцией часто наблюдается потеря иммунологической памяти о предшествующих иммунизациях и менее эффективный ответ на вакцинацию даже после восстановления иммунной системы на фоне ВААРТ, что может потребовать таких дополнительных мер, как оценка уровня специфических антител, ревакцинация, введение большей дозы вакцины или использование адьювантов.

Общей точкой зрения относительно возможности применения различных типов вакцин у ВИЧ-инфицированных лиц является безопасность для таких пациентов инактивированных вакцин. Лицам с ВИЧ-инфекцией противопоказана вакцинация живой полиовакциной и БЦЖ, а вакцинация другими живыми вакцинами должна проводиться после восстановления функции иммунной системы и оценки соотношения возможной пользы и вреда вакцинации.

Многие ВИЧ-инфицированные лица, а также представители смежных групп риска могут получить существенную пользу от вакцинации против гепатитов А и В. Кроме того, необходимо рассмотреть вопрос о сезонной вакцинации ВИЧ-инфицированных лиц против гриппа (в сочетании с химиопрофилактикой) и вакцинации от пневмококковой инфекции. У ВИЧ-инфицированных потребителей инъекционных наркотиков необходимо убедиться в наличии противостолбнячного иммунитета.

Учитывая частую корреляцию эффективности иммунизации с числом CD4+ Т-лимфоцитов, проведение вакцинации у ВИЧ-инфицированных лиц требует мониторинга состояния иммунной системы. Кроме того, при использовании некоторых вакцин необходимо помнить о возможности такого специфического поствакцинального осложнения, как транзиторный рост вирусной нагрузки в краткосрочном периоде после вакцинации.



ГЛОБУС

ГЛОБАЛЬНОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ УСИЛИЙ
ПРОТИВ СПИДА

Данный документ разработан и издан по заказу Учебно-Консультационного Центра Открытого Института Здоровья в рамках проекта ГЛОБУС.

Плавинский С. Л.

Вакцинация ВИЧ-инфицированных лиц. — М., 2009. — 56 с.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Вакцины и ВИЧ-инфекция	4
Общие принципы вакцинации при ВИЧ-инфекции	5
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	7
РЕЗУЛЬТАТЫ	8
Вакцинация от заболеваний, риск которых повышен у ВИЧ-инфицированных	8
Грипп	8
Пневмококковая инфекция	11
Папилломавирусная инфекция	14
Гепатит А	15
Гепатит В	18
Вакцинация против <i>H.zoster</i>	24
Вакцинация против других инфекций	26
Вакцинация против «детских» инфекций	26
Вакцинация против <i>H.influenza</i>	27
Вакцинация против полиомиелита	28
Вакцинация БЦЖ	30
Вакцинация против оспы	31
Вакцинация против столбняка	32
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	33
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	36

ВВЕДЕНИЕ

Вакцины и ВИЧ-инфекция

Вакцинация является одним из наиболее мощных средств, имеющих в распоряжении современной медицины для борьбы с инфекционными заболеваниями. Именно массовая иммунизация населения привела к эрадикации оспы, позволила поставить задачи повсеместного искоренения полиомиелита и кори. Вместе с тем, в отличие от антибиотиков и других химиопрепаратов, эффективность вакцинации как средства защиты от возбудителей заразных инфекций сильно зависит от состояния иммунной системы. В общем, клеточный и гуморальный иммунные ответы на антиген коррелируют с количеством CD4+ Т-лимфоцитов у пациента, поэтому не удивительно, что иммуносупрессивные состояния, такие как при ВИЧ-инфекции, после пересадки органов и др., способны оказывать серьезное влияние на эффективность вакцинации.

Следует также иметь в виду, что вакцинация человека может проводиться как для защиты его самого (вакцинация лиц, имеющих высокий риск заражения), так и для создания коллективного иммунитета (вакцинация всех жителей данного региона или страны). Исходя из этого, Reinert (1998) предлагает называть вакцины эгоистичными¹, альтруистичными² или одновременно эгоистичными и альтруистичными. В последнем случае отказ от вакцинации одного человека не нанесет ему вреда, если все остальные будут вакцинированы, поскольку вероятность контакта с возбудителем для этого человека достаточно мала. В случае вакцинации для защиты самого пациента (эгоистичные вакцины) решение о ее необходимости должно приниматься в первую очередь с учетом возможных последствий для пациента в случае отказа от вакцинации. В таких случаях зачастую побочные эффекты вакцинации и ее возможно сниженная эффективность перевешиваются пользой от защиты пациента в случае контакта с возбудителем. В случае вакцинации для создания коллективного иммунитета (эгоистично/альтруистичные вакцины) пациент не выигрывает от проведения иммунизации, поскольку вероятность контакта с возбудителем мала и поэтому количество противопоказаний к иммунизации возрастает. Более того, если вакцина у этого пациента является менее эффективной, то это также является причиной для отказа от вакцинации, поскольку тогда баланс пользы (увеличения коллективного иммунитета) и вреда (побочные эффекты у пациента) меняется в неблагоприятную сторону. Базируясь на этих рассуждениях, для лиц с иммуносупрессией в качестве показаний для вакцинации может

¹ Наиболее ярким примером является антирабическая вакцина, использование которой не влияет на общественное здоровье.

² Сам Reinert (1998) считает таковой вакцину от краснухи, которая предназначена для предотвращения патологии развития плода.

служить только высокая вероятность контакта с возбудителем (т.е. показанными, в первую очередь, будут эгоистичные вакцины), и в этом случае должна проводиться индивидуальная оценка выгод и рисков от такой вакцинации. Вместе с тем, появление высокоактивной антиретровирусной терапии (ВААРТ) и ее все большее распространение приводит к увеличению прослойки лиц, страдающих ВИЧ-инфекцией, но имеющих относительно интактную иммунную систему. Это увеличение прослойки лиц с ВИЧ-инфекцией и относительно нормальной иммунной системой теоретически меняет баланс пользы и вреда от вакцинации на индивидуальном уровне. Кроме того, рост невакцинированной по причине ВИЧ-инфекции прослойки населения может привести к снижению уровня коллективного иммунитета ниже порога, необходимого для обеспечения эпидемического благополучия. Ряд детских инфекций требуют достаточно высокого уровня коллективного иммунитета для предотвращения вспышки (например, для кори — 93,5–96% (Herold и соавт., 1993)), и в условиях генерализованной эпидемии ВИЧ-инфекции исключение из программ вакцинации всех ВИЧ-инфицированных может привести к исчезновению коллективного иммунитета и вспышкам заболеваний, которые нанесут вред, в первую очередь, самим ВИЧ-инфицированным. Аналогичный результат может наблюдаться при снижении уровня коллективного иммунитета в результате исчезновения иммунологической памяти у пациентов с ВИЧ-инфекцией, описанного ниже. Более того, обычно определение необходимого уровня вакцинации населения предполагает равномерное распределение невакцинированных по всем слоям и группам общества. Если же лица, не имеющие иммунитета, имеют тенденцию более тесно взаимодействовать друг с другом, нежели с остальной частью населения (как, например, в группах риска ВИЧ-инфекции), то риск возникновения вспышек заразных заболеваний увеличивается (May and Silverman, 2003). Таким образом, вакцинация пациентов с ВИЧ-инфекцией становится по мере развития эпидемии все большей проблемой для общественного здоровья (O'Connor, 1991).

Общие принципы вакцинации при ВИЧ-инфекции

Очевидно, что иммунный ответ на вакцину варьирует в зависимости от типа вакцины и индивидуального иммунного статуса пациента. Недоедание, сопутствующие инфекции и иные заболевания у пациентов с ВИЧ-инфекцией оказывают негативное воздействие на состояние иммунной системы и могут влиять на то, как пациенты реагируют на вакцину (Kroger и соавт., 2006). В ряде случаев, как описано ниже, могут потребоваться большие дозы вакцины или ревакцинация. Общим для всех вакцин также является исчезновение иммунного ответа у больных с ВИЧ-инфекцией (исчезновение иммунологической памяти) по мере прогрессирования заболевания,

причем после восстановления иммунного статуса возможность приобретения иммунитета частично восстанавливается. Например, анализ иммунного ответа у детей с ВИЧ-инфекцией, находящихся на ВААРТ, которые были ранее иммунизированы против японского энцефалита, показал, что иммунный ответ сохранился только у 46% из них. Через месяц после ревакцинации протективные антитела появились у 88% детей (Puthanakit и соавт., 2007). Другие аналогичные примеры будут приведены позднее. Поскольку ВААРТ приводит к восстановлению функций иммунной системы, иногда следует дожидаться этого восстановления до начала иммунизации.

Относительно безопасности вакцинации ВИЧ-инфицированных существует общая точка зрения, что введение инактивированных вакцин является безопасным, а вот живые вакцины могут оказаться опасными для лиц с выраженным иммунодефицитом (Kroger и соавт., 2006; Masug и соавт., 2002). Аналогичная точка зрения отражена в Приказе Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации, где указывается, что «живые вакцины вводятся детям с установленным диагнозом “ВИЧ-инфекция” после иммунологического обследования для исключения иммунодефицитного состояния... При наличии иммунодефицита введение живых вакцин противопоказано» (Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Приказ № 673 от 30 октября 2007).

Еще одним вопросом является возможность ухудшения течения ВИЧ-инфекции на фоне вакцинации за счет активации CD4+ Т-лимфоцитов и роста репликации ВИЧ. Некоторые вакцины способны активировать репликацию вируса, транзиторно снижать количество CD4+ Т-лимфоцитов и увеличивать вирусную нагрузку. Пока неизвестно, могут ли эти эффекты оказать воздействие на долгосрочный прогноз течения ВИЧ-инфекции, однако очевидно, что ВААРТ позволяет справиться с этими последствиями вакцинации. Более того, при оценке рисков и выгоды вакцинации нельзя забывать, что заражение теми возбудителями, против которых проводится вакцинация, тоже будет приводить к стимулированию вирусной репликации, и даже в большей степени. С практической точки зрения для клиницистов очень важно помнить про возможность подобных поствакцинальных реакций и не менять терапию на основании результатов измерения вирусной нагрузки в краткосрочном периоде после вакцинации. Имеющиеся данные показывают, что этот транзиторный рост не имеет клинической значимости и не должен сам по себе являться причиной отказа от использования вакцин (Rivas и соавт., 2007).

В целом общие положения относительно вакцинации ВИЧ-инфицированных, особенно детей, хорошо отражены в документах Министерства Здравоохранения РФ относительно национального календаря прививок

(Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации (Приказ № 673 от 30 октября 2007), примечания 6–10):

Иммунизация детей, родившихся от ВИЧ-инфицированных матерей, осуществляется в рамках Национального календаря профилактических прививок (по индивидуальному графику прививок) и в соответствии с инструкциями по применению вакцин и анатоксинов.

Иммунизация детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, проводится с учетом следующих факторов: вида вакцины (живая, инактивированная), наличия иммунодефицита с учетом возраста ребенка, сопутствующих заболеваний.

Все инактивированные вакцины (анатоксины), рекомбинантные вакцины вводятся детям, рожденным ВИЧ-инфицированными матерями, в том числе ВИЧ-инфицированным детям, вне зависимости от стадии заболевания и числа CD4+ лимфоцитов.

Живые вакцины вводятся детям с установленным диагнозом «ВИЧ-инфекция» после иммунологического обследования для исключения иммунодефицитного состояния. При отсутствии иммунодефицита живые вакцины вводятся в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. При наличии иммунодефицита введение живых вакцин противопоказано.

Через 6 месяцев после первичного введения живых вакцин против кори, эпидемического паротита, краснухи ВИЧ-инфицированным осуществляют оценку уровня специфических антител и при их отсутствии вводят повторную дозу вакцины с предварительным лабораторным контролем иммунного статуса.

Вместе с тем не все важные для ведения ВИЧ-инфицированных пациентов вакцины включены в Национальный календарь прививок, остаются вопросы по поводу использования вакцин у взрослых пациентов и ревакцинации после восстановления иммунной системы под действием ВААРТ. Поэтому основное внимание в данном обзоре уделяется опубликованным в последнее время данным об эффективности вакцинации у пациентов с ВИЧ-инфекцией и возможным направлениям совершенствования вакцинопрофилактики у этого контингента лиц.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В последнее время было опубликовано несколько работ, посвященных вакцинации ВИЧ-инфицированных, включая обзоры Rivas и соавт. (2007) и Nakashima and Onorato (2004). Поэтому результаты, суммированные в этих работах, были дополнены анализом данных, опубликованных

в 2006–2008 годах путем поиска литературы в системе PubMed со следующей стратегией поиска: Vaccination AND HIV AND 2006:2008[DP] AND hasabstract. Всего был выявлен 571 источник, большая часть которых были посвящены созданию вакцины против ВИЧ. Посвященные вакцинации пациентов с ВИЧ-инфекцией статьи были скопированы в отдельную базу данных и подвергнуты детальному анализу. Кроме того, был проведен поиск рандомизированных контролируемых исследований вакцинации у ВИЧ-инфицированных, и полученные данные также были использованы в анализе. Суммирование данных носило качественный характер за исключением случаев испытания одинаковых вакцин, когда возможность позволяла проводить мета-анализ (например, Anema и соавт. (2008)).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Вакцинация от заболеваний, риск которых повышен у ВИЧ-инфицированных

Как указывалось выше, для пациентов с ВИЧ-инфекцией наиболее важными являются вопросы вакцинации против заболеваний, которые часто встречаются в группах риска ВИЧ-инфекции (гепатиты А и В, столбняк), или вероятность заражения которыми повышается у пациентов с ВИЧ-инфекцией вследствие нарушений функционирования иммунной системы (грипп, пневмококковая пневмония и т.п.). Поэтому в данном обзоре наибольшее внимание будет уделено именно этим заболеваниям и вакцинам против них.

Грипп

Несмотря на то, что грипп является одной из самых распространенных инфекций, дебаты относительно его значимости у ВИЧ-инфицированных продолжаются. Существует по крайней мере одно исследование (Madhi и соавт., 2002b), которое показало, что исходы тяжелой гриппозной инфекции у детей с ВИЧ-инфекцией не отличаются от таковых у детей без ВИЧ-инфекции даже в отсутствие антиретровирусной терапии. С другой стороны, снижение количества госпитализаций с осложнениями гриппозной инфекции среди лиц с ВИЧ-инфекцией в США после внедрения ВААРТ (Neuzil и соавт., 2003) позволяет предположить, что лица с этим заболеванием чаще страдают от осложнений гриппа. В настоящий момент для профилактики гриппа используется убитая гриппозная вакцина, вводимая парентерально, и живая вакцина. Систематический обзор исследований, анализировавших эффективность иммунизации пациентов с ВИЧ-инфекцией против гриппа (Anema и соавт., 2008), продемонстрировал относительное снижение риска развития гриппа после иммунизации

на 66% (95%ДИ=36%-72%). Исследование с наивысшим качеством (рандомизированное контролируемое исследование с истинными (заболеваемость), а не иммунологическими конечными точками) продемонстрировало снижение риска развития гриппозной инфекции на 41% (95%ДИ=2%–64%). В этом исследовании (Tasker и соавт., 1999) 102 пациента с ВИЧ-инфекцией были рандомизированы для получения вакцины (55 человек) или плацебо (47 человек). Было отмечено выраженное снижение частоты респираторной симптоматики среди вакцинированных пациентов (29% против 49% в контроле). Лабораторно подтвержденный грипп был установлен у 10 человек в группе плацебо и ни у одного в группе вакцинации (протективный эффект 100%, 95%ДИ=73%–100%).

Высказывались опасения, что вакцинация может приводить к ухудшению течения ВИЧ-инфекции, например, на основании данных рандомизированного контролируемого исследования (Tasker и соавт., 1998), где было установлено, что иммунизация против гриппа пациентов с ВИЧ-инфекцией приводит к росту вирусной нагрузки и снижению количества CD4+ Т-лимфоцитов. Однако в рамках другого рандомизированного контролируемого исследования (Glesby и соавт., 1996) было установлено, что иммунизация противогриппозной вакциной не приводит к росту вирусной нагрузки у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Skiest and Machala (2003) не нашли различий в эффектах вакцинации и гриппозной инфекции на вирусную нагрузку или количество CD4+ Т-лимфоцитов. A Sullivan и соавт. (2000) не нашли в долгосрочной перспективе влияния вакцинации на вирусную нагрузку, количество клеток CD4+ Т-лимфоцитов или скорость прогрессирования заболевания к развитию СПИД или смерти в группе 36 050 пациентов с ВИЧ-инфекцией. Таким образом, если вакцинация и приводит к изменению иммунологических параметров, они не отражаются на течении ВИЧ-инфекции.

Вместе с тем, несмотря на вакцинацию, грипп продолжает оставаться серьезным заболеванием для ВИЧ-инфицированных пациентов. В группе ВИЧ-инфицированных с фебрильными заболеваниями верхних дыхательных путей, 76% которых были вакцинированы против гриппа, у 40% был выявлен грипп (Klein и соавт., 2007). Частично это связано с тем, что эффективность противогриппозной вакцины у ВИЧ-инфицированных пациентов с низким количеством CD4+ Т-лимфоцитов ниже, чем у здоровых лиц (Fowke и соавт., 1997). Проведенные исследования продемонстрировали, что ВААРТ приводит к восстановлению реакции на антиген гриппозной вакцины (Kroon и соавт., 1998), однако, как показано Montoya и соавт. (2007), восстановление иммунной системы является неполным и ответ на антигены вакцины остается дефективным. Это поддерживает точку зрения Nakashima and Onorato (2004), что в дополнение к вакцинации ВИЧ-инфицированным лицам необходимо проводить химиопрофилактику гриппа.

Очень важные данные были получены в исследовании Feola и соавт. (2007), что применение у ВИЧ-инфицированных пациентов зидовудина в сочетании с триметопримом и сульфаметоксазолом приводит к подавлению гуморального иммунного ответа на гриппозную вакцину. Возможное взаимодействие между антиретровирусными препаратами и вакцинами требует дальнейшего исследования.

Относительно невысокая общая эффективность противогриппозной вакцины³ заставляет искать пути ее повышения, например, путем использования адъювантов для усиления иммунного ответа. В исследовании Durando и соавт. (2008) была проанализирована сравнительная эффективность двух вакцин против гриппа (с и без адъюванта) у 256 пациентов с ВИЧ-инфекцией. Обе вакцины оказались безопасными, не было отмечено нарастания вирусной нагрузки или снижения количества CD4+ Т-лимфоцитов, при этом иммунный ответ был значительно более выражен при использовании вакцины с адъювантом. Использование витамина А в дополнение к противогриппозной иммунизации у детей с ВИЧ-инфекцией не усиливало иммуногенности вакцины, однако уменьшало прирост вирусной нагрузки через 14 дней после иммунизации (Hanekom и соавт., 2000).

Живая вакцина, на основании упоминавшихся выше принципов, противопоказана пациентам с ВИЧ-инфекцией. Однако в исследовании King и соавт. (2000) 57 пациентов с ВИЧ-инфекцией и 54 пациента контрольной группы были иммунизированы живой вакциной против гриппа в сравнении с плацебо. У пациентов с ВИЧ не было отмечено побочных эффектов и не отмечалось пролонгированного выделения штаммов гриппозной вакцины, роста уровня ВИЧ РНК и снижения количества CD4+ Т-лимфоцитов. В другом исследовании 24 ребенка с ВИЧ-инфекцией и 21 без нее были иммунизированы живой вакциной против гриппа. Положительная серологическая реакция на вакцинацию была отмечена у 83% детей группы контроля и 77% детей с ВИЧ-инфекцией, а серьезных побочных эффектов зарегистрировано не было (King и соавт., 2001). Следует, правда, отметить, что обе публикации вышли из одной лаборатории, и поэтому лучше всего относиться к иммунизации живой противогриппозной вакциной ВИЧ-инфицированных пациентов так, как это сделали авторы вышеупомянутого исследования: «В случае случайного применения живой противогриппозной вакцины у ВИЧ-инфицированных вероятность серьезных осложнений невелика» (King и соавт., 2000), однако рекомендовать ее применение пока не следует.

Таким образом, пациентам с ВИЧ-инфекцией показана вакцинация инактивированной противогриппозной вакциной в предэпидемический пе-

³ У лиц с уровнем CD4+ Т-лимфоцитов менее 100 клеток/мкл вообще не наблюдалось образования антител после иммунизации (Koop и соавт., 1994).

риод, при этом необходимо проанализировать риски вакцинации (аллергические реакции), возможные сочетания с приемом других препаратов, оценить состояние иммунной системы и продумать дополнение вакцинации химиопрофилактикой.

Пневмококковая инфекция

Пневмококковая инфекция является важной причиной заболеваемости и смертности среди ВИЧ-инфицированных лиц (Klugman и соавт., 2007). Частота инвазивных пневмококковых заболеваний остается достаточно высокой даже после внедрения ВААРТ, при этом летальность составляет до 21% (Jordano и соавт., 2004). Основными факторами риска тяжелых пневмококковых инфекций у пациентов с ВИЧ-инфекцией являются те же факторы, которые играют важную роль в развитии заболевания у не инфицированных ВИЧ лиц — алкоголизм, частые госпитализации, сопутствующие заболевания, курение и количество CD4+ Т-лимфоцитов, не превышающее 100 клеток/мкл (Grau и соавт., 2005).

В настоящий момент для иммунизации против пневмококковой инфекции существуют два основных типа вакцины — полисахаридная пневмококковая вакцина и конъюгированная пневмококковая вакцина. Сравнение этих вакцин показывает, что хотя у лиц без ВИЧ конъюгированная пневмококковая вакцина дает более высокий уровень антител, чем полисахаридная, у пациентов с ВИЧ-инфекцией подобные различия отсутствовали (Ahmed и соавт., 1996). Интересно, что среди ВИЧ-инфицированных пациентов с количеством CD4+ Т-лимфоцитов более 500 клеток/мкл уровень антител был аналогичным таковому у не инфицированных пациентов, соответственно, разность в реакции на иммунизацию зависит от функции иммунной системы.

Как и в отношении других вакцин, иммунный ответ на пневмококковую вакцину у пациентов с ВИЧ-инфекцией снижен. Так, например, было установлено, что иммунный ответ на пневмококковую вакцинацию (9-валентная конъюгированная вакцина) у детей без ВИЧ сохранялся в течение 6,2 лет практически без изменений (через 2 года после иммунизации он сохранился у 83% детей, а через 6,2 года — у 78%). В то же время у детей с ВИЧ-инфекцией наблюдалась быстрая потеря иммунитета — через 2 года после вакцинации он снижался с 65% до 38,8% (Madhi и соавт., 2007). В другом исследовании было показано, что дети с ВИЧ-инфекцией имеют более низкий титр антител против дифтерии, столбняка и пневмококка (Kamchaisatian и соавт., 2006). Аналогично ситуации с противогриппозной вакциной, добавление витамина А и цинка у потребителей инъекционных наркотиков не меняло иммуногенности 7-валентной пневмококковой вакцины и не способствовало лучшему иммунному ответу (Deloria-Knoll и со-

авт., 2006). С другой стороны, анализ результатов вакцинации 23-валентной полисахаридной вакциной 89 пациентов, получающих ВААРТ, 24 пациентов с ВИЧ-инфекцией, не получающих ВААРТ, и 30 контролей продемонстрировал одинаковый иммунный ответ на вакцину во всех трех группах на протяжении года. Ни уровень CD4+ Т-лимфоцитов при вакцинации, ни минимально зарегистрированный уровень в анамнезе не влияли на ответ на вакцинацию (Falco и соавт., 2006). Вместе с тем, поскольку большинство экспертов сходятся во мнении о более низкой иммуногенности пневмококковой вакцины у лиц с ВИЧ-инфекцией (в особенности при снижении количества CD4+ Т-лимфоцитов ниже 500 клеток/мкл), предлагаются дополнительные стратегии по усилению ее иммуногенности, в частности, вакцинация разными типами вакцин, поскольку у лиц, не отвечающих на стандартную дозу вакцины, ревакцинация двойной дозой не стимулирует иммунного ответа (Rodriguez-Barradas и соавт., 1996).

Поэтому была проанализирована возможность совместного назначения семивалентной конъюгированной пневмококковой вакцины и 23-валентной полисахаридной вакцины у 212 пациентов с ВИЧ-инфекцией (Lesprit и соавт., 2007). Схема с первоначальной иммунизацией конъюгированной вакциной с дальнейшим применением полисахаридной вакцины позволяла в два раза увеличить количество пациентов со значительным ростом специфических антител, что дало авторам возможность рекомендовать для иммунизации схему иммунизации конъюгированной вакциной с реиммунизацией полисахаридной. Похожее исследование было проведено на детях, когда 225 детей с ВИЧ-инфекцией были подвергнуты вакцинации двумя дозами конъюгированной пневмококковой вакцины и одной дозой полисахаридной вакцины (Abzug и соавт., 2006). У 7% детей возникли осложнения после вакцинации, протективный иммунитет развился более чем у двух третей вакцинированных. Однако существуют данные, что наличие антител к пневмококку не всегда является маркером защиты от инфекции. Например, было показано, что антитела пациентов с ВИЧ-инфекцией имеют качественные отличия от таковых у неинфицированных лиц. В частности, они обладают меньшей антипневмококковой опсонической функцией (Eagan и соавт., 2007). Поэтому эффективность вакцинации должна быть доказана на основании измерения заболеваемости и смертности пациентов, а не по иммунологическим показателям.

В настоящий момент единого мнения по поводу эффективности пневмококковой вакцины с точки зрения снижения заболеваемости и смертности пациентов с ВИЧ-инфекцией нет. Так, исследование по типу случай-контроль в Бразилии показало, что эффективность полисахаридной пневмококковой вакцины у ВИЧ-инфицированных лиц низкая и составляет всего лишь 18% (95%ДИ=0%-62%) (Veras и соавт., 2007). В исследовании в Уганде (French и соавт., 2000) было проведено сравнение эффекта

от вакцинации пневмококковой вакциной (23-валентная полисахаридная вакцина) 697 ВИЧ-инфицированных пациентов в сравнении с 695 ВИЧ-инфицированными, получившими плацебо. Не было выявлено положительного эффекта вакцинации. Наоборот, наблюдалась тенденция к большему количеству в группе вакцинированных пневмоний и некоторое повышение количества инфекций, вызванных пневмококком (бактериемий и пиомиозитов). В рандомизированном контролируемом исследовании 30 детей с ВИЧ были иммунизированы семивалентной конъюгированной пневмококковой вакциной, а 15 — плацебо. В группе вакцинации был отмечен выраженный иммунологический ответ. Однако это не привело к различиям в заболеваемости до двухлетнего возраста, а среди детей с проявлениями ВИЧ-инфекции первый случай инфекции чаще наблюдался в группе вакцинации (Nachman и соавт., 2003). В литературе описан случай пневмококкового сепсиса у пациента с ВИЧ-инфекцией, иммунизированного за два года до его развития и вызванного штаммом пневмококка, включенным в вакцину (Begemann and Policar, 2001). Аналогичный случай неспособности вакцины предотвратить рецидивирующую пневмококковую бактериемию описан и у ребенка (Schutze и соавт., 2001). Lindenbурg и соавт. (2001) делают вывод, что нет данных, позволяющих заключить, что полисахаридная пневмококковая вакцина защищает потребителей инъекционных наркотиков от пневмонии.

С другой стороны, исследование по типу случай-контроль в Испании показало, что вакцинация пневмококковой полисахаридной вакциной ВИЧ-инфицированных пациентов способствует снижению заболеваемости (ОШ=0,44, 95%ДИ=0,22-0,88) (Penaranda и соавт., 2007). Было проведено наблюдение за 692 ВИЧ-инфицированными и 934 неинфицированными лицами, 59% которых были вакцинированы 23-валентной полисахаридной вакциной (Rodriguez-Barradas и соавт., 2008). Среди ВИЧ-инфицированных пациентов, после контроля основных факторов риска, вакцинация была связана со значительным снижением риска развития пневмонии (отношение риска 0,65, 95%ДИ=0,42-1,00). Риск повышался, если пациент курил, имел низкий уровень гемоглобина или малое количество CD4+ Т-лимфоцитов. В крупном исследовании в США, включившем 39 086 человек, было показано достоверное, в два раза, снижение частоты пневмококковой инфекции у вакцинированных лиц, если пациенты имели более 500 CD4+ Т-лимфоцитов/мкл. При более выраженной иммуносупрессии подобный эффект не наблюдался (Dworkin и соавт., 2001). Анализ совместного назначения гриппозной вакцины и 23-валентной полисахаридной пневмококковой вакцины продемонстрировал, что в группе вакцинированных (90 человек) наблюдалась низкая заболеваемость гриппом (13,3%) и не было случаев пневмококковой пневмонии. В противоположность этому среди 60 невакцинированных пациентов с ВИЧ-инфекцией, 62% перенесли грипп

и у двоих (3,3%) развилась пневмококковая пневмония. Эти данные, считают авторы исследования, показывают, что вакцинация эффективна, особенно если идет в сочетании с вакцинацией против гриппа (Ranieri и соавт., 2005).

Таким образом, вакцинация является менее эффективной у пациентов с низким количеством CD4+ Т-лимфоцитов (у которых риск пневмококковой инфекции максимален), и большинство экспертов рекомендуют вакцинацию одиночной дозой полисахаридной вакцины у пациентов с количеством CD4+ Т-лимфоцитов более 200 клеток/мкл (Всемирная организация здравоохранения, 2006; Masur и соавт., 2002; Geretti и соавт., 2008).

Папилломавирусная инфекция

Персистирующая инфекция онкогенными типами вируса папилломы человека (ВПЧ) приводит к развитию рака шейки матки, ануса, влагалища и полового члена. Рак шейки матки, несмотря на внедрение скрининговых программ, продолжает оставаться одной из ведущих причин смерти в мире и вторым по частоте злокачественным новообразованием у женщин (уступая только раку молочных желез).

У пациентов, инфицированных ВИЧ, ко-инфекция ВПЧ приводит к значительной заболеваемости и смертности (Cameron and Hagensee, 2007). С началом эпидемии ВИЧ-инфекции в мире резко выросла заболеваемость раком прямой кишки, и частота его прямо зависит от иммунного статуса индивида (Palefsky, 2007). Можно напомнить, что рак шейки матки является одним из СПИД-индикаторных заболеваний. В настоящий момент выявлено более 100 генотипов ВПЧ. Почти 70% злокачественных новообразований, однако, вызываются только двумя генотипами — 16 и 18 (Smith и соавт., 2007). Менее вирулентные формы ВПЧ (типы 6 и 11) ассоциированы с менее злокачественными изменениями клеток шейки матки и 90% бородавок (Bagg and Tamms, 2007). К настоящему моменту разработаны два типа вакцины против инфекции ВПЧ — бивалентная вакцина против типов 16/18 и квадριвалентная вакцина против типов 6/11/16/18. На здоровых людях эти вакцины продемонстрировали высокую эффективность и безопасность у женщин с нормальной шеечной цитологией и отсутствием ВПЧ-инфекции до вакцинации. Однако в проведенные исследования не включались женщины с ВИЧ-инфекцией или другими формами иммунодефицита, поэтому эффективность и безопасность вакцины у этого контингента остается неизвестной (Joua и соавт., 2007; Palefsky, 2007; De Vuyst and Franceschi, 2007). Американский комитет по иммунизации рекомендует рутинную вакцинацию всех девочек в возрасте 11–12 лет тремя дозами квадριвалентной вакцины. Вакцинация также рекомендуется девушкам и женщинам в возрасте 13–26 лет, которые ранее не вакцинировались или не завершили

курс вакцинации. Если женщины еще не инфицированы ВПЧ, то уровень защиты при этом будет высоким. Однако, если они уже инфицированы одним или более из четырех типов ВПЧ, входящих в вакцину, эффективность вакцинации значительно снижается (Markowitz и соавт., 2007). Поскольку вакцина против ВПЧ не включает живого вируса, то женщины с ВИЧ могут следовать описанным выше рекомендациям, и при этом серьезных побочных эффектов ожидать не следует. Следует, однако, подчеркнуть, что вакцинация не исключает необходимости постоянного наблюдения у гинеколога с регулярным скринингом на рак шейки матки. Риск раков, связанных с инфекцией ВПЧ, также повышен у мужчин, которые занимаются сексом с мужчинами, и мужчин, инфицированных ВИЧ, однако пока вакцина против ВПЧ была проверена и лицензирована для использования только у женщин (по крайней мере, в США). В настоящий момент проводятся исследования, которые позволят оценить эффективность вакцины у мужчин (Markowitz и соавт., 2007).

Гепатит А

Частота обнаружения антител к вирусу гепатита А (ВГА) у лиц, имеющих высокий риск заражения ВИЧ, таких, как потребители инъекционных наркотиков, мужчины, имеющие секс с мужчинами, и больные гемофилией, очень высока⁴ (Villano и соавт., 1997; Ochnio и соавт., 2001; Wells и соавт., 2006). Вспышки гепатита А среди потребителей инъекционных наркотиков нередко сопровождаются высокой летальностью (Spada и соавт., 2005). Кроме того, суперинфекция ВГА связана с высокой вероятностью печеночной недостаточности и смерти у пациентов, уже имеющих хроническую патологию печени, которая может чаще встречаться у ВИЧ-инфицированных лиц вследствие гепатита С, алкоголизма и т.п. (Shim и соавт., 2005). После инфицирования ВГА скорость нормализации содержания печеночных ферментов (АлАТ и АсАТ) ниже у ВИЧ-инфицированных (Fonquernie и соавт., 2001). Более того, вирусная нагрузка ВГА и продолжительность ВГА-вирусемии выше у инфицированных ВИЧ пациентов в сравнении с неинфицированными (Ida и соавт., 2002). У ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов медианная продолжительность ВГА-вирусемии составила 53 дня по сравнению с 22 днями у пациентов без ВИЧ-инфекции. Большая длительность ВГА-вирусемии позволяет объяснить характерную большую продолжительность вспышек ВГА в группах ВИЧ-инфицированных гомосексуалистов (Ida и соавт., 2002). В настоящий момент неизвестно, не приводят ли большая вирусная нагрузка и более длительная вирусемия к большей вероятности тяжелого поражения печени, включая развитие фульминантного гепатита.

⁴ До 66% у потребителей инъекционных наркотиков, при распространенности среди доноров 14% (Villano и соавт., 1997).

С другой стороны, острый гепатит А может стимулировать репликацию ВИЧ (Ridolfo и соавт., 2000), однако другие исследования не нашли выраженных изменений в уровнях CD4+ Т-лимфоцитов и вирусной нагрузке ВИЧ через шесть месяцев после появления симптомов гепатита (Fonquernie и соавт., 2001; Ida и соавт., 2002). Опасения за функцию печени при гепатите А иногда приводят к перерывам в ВААРТ, однако доказательств вреда этой терапии при гепатите нет, и поэтому перерывы в лечении не обоснованы (Laurence, 2005).

Для борьбы с инфекцией ВГА были разработаны и апробированы в клинических испытаниях инактивированные и живые ослабленные вакцины. Однако в адекватно контролируемых клинических испытаниях были проверены только инактивированные вакцины (Fiore и соавт., 2006). Большинство вакцин, которые сейчас производятся в мире, являются инактивированными одноантигенными вакцинами, создаваемыми похожими способами. Вакцина против гепатита А является безопасной и достаточно иммуногенной, она предоставляет хорошую защиту вакцинированному здоровому человеку против возможного будущего заражения. В течение месяца после иммунизации одной дозой у 97% детей и подростков и 95% взрослых появляется протективный иммунитет. В течение месяца после введения второй дозы практически все реципиенты приобретают протективный иммунитет (Davis, 2005). Взрослые, инфицированные ВИЧ, с меньшей вероятностью приобретают протективный иммунитет и имеют более низкий титр защитных антител. Частота положительного ответа на иммунизацию составляет 50%–94% (см. таблицу 1).

Таблица 1. Эффективность вакцины против гепатита А у ВИЧ-инфицированных

Исследование	Количество CD4+ Т-лимфоцитов	Количество испытуемых	Эффективность
Santagostino и соавт. (1994)	32% менее 200	47	77%
Hess и соавт. (1995)	495	14	79%
Tilzey и соавт. (1996)	н.д.	17	76,5%
Neilsen и соавт. (1997)	515	76	88%
Wallace и соавт. (2004)	50% менее 300	49	94%
Valdez и соавт. (2000)	372	15	73%

Окончание таблицы 1

Исследование	Количество CD4+ Т-лимфоцитов	Количество испытуемых	Эффективность
Kemper и соавт. (2003)	376	39	51%
Weissman и соавт. (2006)	424	138	48,5%
Overton и соавт. (2007)	438	235	49,6%
Rimland and Guest (2005)	н.д.	214	61%
Loutan и соавт. (2007)	557	13	91,7%

Мета-анализ восьми исследований, включивших 485 человек, показал, что защиту от ВГА в результате вакцинации приобретают только 64% (95%ДИ=52%–75%) ВИЧ-инфицированных (Shire и соавт., 2006). Интересно, что оценки эффективности вакцинации не зависели от того, получает ли пациент ВААРТ. С другой стороны, большинство исследований, изучавших состояние иммунной системы, пришли к выводу, что реакция на вакцину зависит от количества CD4+ Т-лимфоцитов. Так, Kemper и соавт. (2003) установили, что при количестве клеток менее 200/мкл ответ на вакцинацию наблюдался только у 9% иммунизированных в сравнении с 68% — в группе с более высоким количеством CD4+ Т-лимфоцитов. В группе 49 пациентов с ВИЧ, получавших ингибиторы протеаз, сероконверсия после вакцинации наблюдалась у всех пациентов с количеством CD4+ Т-лимфоцитов более 300 клеток/мкл, однако у лиц с более низким их количеством положительная реакция на вакцинацию была отмечена только у 87% (Wallace и соавт., 2004). Weissman и соавт. (2006) обнаружили, что количество CD4+ Т-лимфоцитов в момент вакцинации определяет ответ на вакцину. В исследовании, выполненном в Индии на 40 ВИЧ-инфицированных, было установлено, что даже при значительном количестве CD4+ Т-лимфоцитов уровень протективных антител почти в два раза ниже, чем в контроле, а у пациентов с количеством CD4+ Т-лимфоцитов менее 200 клеток/мкл титр был в четыре раза ниже, чем в контроле (Pasricha и соавт., 2006), а единственным фактором формирования иммунитета в исследовании Overton и соавт. (2007), включившем 238 пациентов с ВИЧ-инфекцией, был уровень вирусной нагрузки, который для формирования протективного иммунитета должен был быть менее 1000 копий/мл.

На основании этих данных были сделаны предположения, что пациенты, получающие антиретровирусную терапию, должны дождаться более полного восстановления функции иммунной системы, прежде чем получать

вакцинацию против гепатита А (Weissman и соавт., 2006; Rimland and Guest, 2005). Вместе с тем Laurence (2005) считает, что необходимо вакцинировать всех ВИЧ-инфицированных, у которых нет антител к ВГА, поскольку даже при количестве CD4+ Т-лимфоцитов менее 300 клеток/мкл возникает достаточно адекватный иммунный ответ на вакцину. Вакцина против ВГА у ВИЧ-инфицированных безопасна и не приводит к ухудшению течения ВИЧ-инфекции, в особенности на фоне антиретровирусной терапии (Rimland and Guest, 2005; Wallace и соавт., 2004; Shire и соавт., 2006). Поэтому вакцинация против гепатита А должна быть предложена всем ВИЧ-инфицированным, а лица, у которых не сформировался иммунный ответ, должны быть ревакцинированы после более полного восстановления функции иммунной системы, когда количество CD4+ Т-лимфоцитов превысит 500 клеток/мкл (Bodsworth и соавт., 1997; Laurence, 2005).

Гепатит В

Контакт с вирусом гепатита В крайне часто встречается у лиц, относящихся к группе риска заражения ВИЧ-инфекцией. Пути передачи обеих инфекций совпадают практически полностью (гепатит В считается более заразным) и поэтому распространенность гепатита В в группах риска ВИЧ-инфекции одна из самых высоких. В Западной Европе и США распространенность хронической инфекции вирусом гепатита В (ВГВ) составляет 9–17% среди гомосексуалистов, 7–10% среди потребителей инъекционных наркотиков и 4–6% среди лиц, инфицированных половым путем (Maida и соавт., 2007). Течение гепатита В крайне сильно ухудшается при наличии ВИЧ-инфекции, которая способствует прогрессированию цирроза печени и развитию печеночной недостаточности. В группах, инфицированных гепатитом В и ВИЧ-инфекцией, наблюдается увеличение пропорции лиц с носительством ВГВ, больший уровень вирусной нагрузки ВГВ, более быстрое исчезновение анти-НвS антител и большая частота реактивации латентного гепатита В (Horvath and Raffanti, 1994). В этой группе пациентов карцинома печени развивается в более раннем возрасте и является более агрессивной (Puoti и соавт., 2004). В исследовании Thio и соавт. (2002) было установлено, что коинфицированные пациенты подвержены более высокому риску смерти от печеночных причин в сравнении с лицами, инфицированными только ВИЧ, особенно если у пациентов в анамнезе было резкое снижение количества CD4+ Т-лимфоцитов. Влияние инфекции ВГВ на прогрессирование ВИЧ-инфекции и смертность было детально изучено в исследовании EuroSIDA (Konopnicki и соавт., 2005). В него были включены 5728 ВИЧ-инфицированных, из которых 498 имели анти-НвS антитела. Риск заболеваний печени среди лиц, имевших антитела к НвS-антигену, был в три раза выше, чем в контроле. Однако на смертность

от СПИД это влияния не оказывало, и на фоне ВААРТ количество случаев заболеваний печени снижалось.

Эффективная и безопасная вакцина против гепатита В существует с 1982 года. В первое время она готовилась путем извлечения HbS-антигена из плазмы хронически инфицированных лиц с гепатитом В (сывороточная вакцина). Однако затем, на фоне предположений о роли этой вакцины в распространении ВИЧ-инфекции, были разработаны рекомбинантные вакцины, которые не требуют для своего изготовления продуктов крови лиц высокого риска. В настоящий момент сывороточная вакцина не производится в США и Западной Европе, будучи полностью замещенной в этих регионах рекомбинантной вакциной. Ряд азиатских производителей продолжают выпускать сывороточную вакцину, которая используется во многих странах в программах иммунизации. Интересно, что есть данные, указывающие на большую эффективность сывороточной вакцины. Так, среди 186 гомосексуалистов после вакцинации тремя дозами вакцины против гепатита В частота сероконверсии составляла 88% для вакцины, полученной из плазмы, в сравнении с 74% в группе, получившей рекомбинантную вакцину (Odaка и соавт., 1988).

При вакцинации среди лиц, инфицированных ВИЧ, не описано серьезных побочных эффектов, возникающих со сколько-нибудь значительной частотой. Ряд авторов выявили транзиторное повышение вирусной нагрузки после вакцинации, однако оно не продолжалось более чем несколько недель. Не было также описано снижения количества CD4+ Т-лимфоцитов или ускорения прогрессирования ВИЧ-инфекции после иммунизации против гепатита В (Laurence, 2005). Вакцинация против гепатита В обычно проводится тремя или более дозами вакцины, вводимой внутримышечно⁵ согласно схеме 0-1-6 (т.е. вторая и третья доза даются через месяц и полгода после первой, соответственно). Обычно у здоровых молодых людей протективный иммунитет возникает в 30–55% случаев после первой дозы, 75% после второй дозы и более чем у 90% после третьей дозы. В возрасте старше 40 лет протективного иммунитета при трехступенчатой иммунизации удастся добиться уже менее чем у 90%, а к возрасту 60 лет протективные антитела вырабатываются только у 75% вакцинированных (Mast и соавт., 2006). У лиц с ВИЧ-инфекцией иммунный ответ на ВГВ-вакцину нарушен. Ответ на вакцину хуже, чем в случае вакцины против гепатита А, поскольку иммунный ответ на ВГВ более чувствителен к количеству CD4+ Т-лимфоцитов (Laurence, 2005). При использовании вакцины против гепатита В у ВИЧ-

⁵ Следует заметить, что возможность интрадермальной иммунизации против гепатита В пациентов с ВИЧ-инфекцией была изучена в рандомизированном контролируемом испытании Ristola и соавт. (2004). После трех доз вакцины протективный иммунитет был получен у 39% пациентов с ВИЧ-инфекцией, что аналогично уровню протективного иммунитета достигаемого после внутримышечной иммунизации.

инфицированных удастся добиться протективного иммунитета только в 17–56% случаев (см. таблицу 2). Суммарно можно считать, что пациенты с ВИЧ-инфекцией имеют в 12–14 раз большие шансы не дать ответа на вакцинацию против гепатита В⁶. Даже при наличии иммунного ответа на вакцину титр протективных антител у лиц с ВИЧ-инфекцией ниже, чем у неинфицированных пациентов. Более того, у лиц с ВИЧ-инфекцией чаще наблюдается потеря защитного иммунитета по мере прохождения времени после иммунизации (Gandhi и соавт., 2005).

Таблица 2. Эффективность вакцины против гепатита В у ВИЧ-инфицированных

Исследование	Количество испытуемых	Эффективность	Примечания
Collier и соавт. (1988)	16	56%	
Keet и соавт. (1992)	32	28%	
Bruguera и соавт. (1992)	21	24%	
Tayal and Sankar (1994)	12	17%	
Wong и соавт. (1996)	14	43%	
Rey и соавт. (2000)	20	55%	
Ahuja и соавт. (2005)	116	53%	
Pasricha и соавт. (2005)	40	47%	если CD4<200
Overton и соавт. (2005)	194	17,5%	
Fonseca и соавт. (2005)	210	34%	47% при дозе 40 мкг
Cornejo-Juarez и соавт. (2006)	79	61,5%	60% при дозе 40 мкг
Veiga и соавт. (2006)	55	59%	

У здоровых лиц после иммунизации титр антител начинает быстро снижаться, а затем, спустя примерно год после иммунизации, процесс быстрой потери антител прекращается и продолжается со значительно меньшей скоростью. Через 10–15 лет после иммунизации 17–50% здоровых лиц теряют анти-HbS антитела. Интересно, что при наличии интактной иммунной системы резкое снижение титра антител не приводит к потере иммунной за-

⁶ Низкий уровень ответа на вакцину также наблюдается и у лиц, находящихся на гемодиализе. Частота сероконверсии в исследовании 83 пациентов составила 64,6%, а протективный уровень антител был достигнут только у 38% пациентов (Shatat и соавт., 2000).

щиты от ВГВ (Mast и соавт., 2006). Механизм этой защиты до конца не ясен, однако предполагается, что в его основе лежит клональная экспансия клеток иммунологической памяти, которые затем способны быстро стимулировать выработку антител при контакте с вирусом. У лиц с иммунодефицитом наличие высокого титра антител защищает от инфицирования ВГВ, однако исчезновение антител приводит к частичному исчезновению защиты. В большинстве случаев инфицирование в таких условиях является краткосрочным и асимптоматическим. Следует также отметить, что у лиц с иммунодефицитом, вызванным не ВИЧ-инфекцией, были описаны случаи инфицирования ВГВ и при достаточно высоком уровне защитных антител (Mast и соавт., 2006). Если наличие или отсутствие эффекта от вакцинации не было задокументировано, отличить пациента с истинным отсутствием реакции на вакцину от пациента с исчезновением антител сложно, однако для решения этого вопроса может оказаться полезным введение однократной дозы вакцины. Через 4–12 недель после этой дозы те, у кого ответа на вакцину не было, дадут лишь небольшое повышение титра анти-HbS антител, тогда как у лиц с исчезнувшими антителами реакция будет значительно более выраженной с восстановлением протективного титра антител (более 10 мЕД/мл) (Sjogren, 2005). Для лиц, которые не отвечают на вакцину, было предложено несколько модификаций схемы иммунизации. У лиц с ВИЧ-инфекцией предлагались следующие: увеличение количества вакцинаций и дозы, вводимой однократно, использование адъювантов и повышение количества CD4+ Т-лимфоцитов антиретровирусной терапией. Так, например, результаты наблюдения за группой ВИЧ-инфицированных пациентов, у которых ответ на вакцину был усилен олигонуклеотидным адъювантом СРГ 7909, в течение 5 лет продемонстрировали улучшенный ответ на иммунизацию и более высокий титр антител (Соорег и соавт., 2008).

Ревакцинация также может оказаться эффективной стратегией. В исследовании de Vries-Sluijs и соавт. (2008) было показано, что ревакцинация двойной дозой вакцины против гепатита В дает положительный эффект у 50,7% тех, кто ранее не сформировал иммунного ответа после вакцинации стандартными дозами вакцины. В исследовании 54 ВИЧ-инфицированных пациентов было установлено, что стандартная трехразовая схема вакцинации приводила к формированию протективного иммунитета у 93% здоровых контролей в сравнении с 63% ВИЧ-инфицированных. В том же случае, если количество CD4+ Т-лимфоцитов не превышало 200 кл/мкл, только 14,3% пациентов ответили на иммунизацию. Вместе с тем, ревакцинация каждый месяц на протяжении 3 месяцев приводила к формированию протективного иммунитета у 91% ВИЧ-инфицированных (Kalinowska-Nowak и соавт., 2007).

Однако самым важным фактором, влияющим на эффективность вакцинации и, соответственно, тем фактором, устранение которого может улучшить исходы вакцинации, является иммунодефицит. В исследовании Pasricha и соавт. (2005) 40 человек с ВИЧ-инфекцией были разделены на две группы в зависимости от количества CD4+ Т-лимфоцитов (более и менее 200 кл/мкл) и вакцинированы. В группе с большим числом клеток CD4+ сероконверсия наблюдалась у всех пациентов, тогда как среди лиц с низким уровнем CD4+ Т-лимфоцитов протективный иммунитет сформировался только у 47%. Анализ данных вакцинации 55 ВИЧ-инфицированных пациентов в сравнении с 20 контролями продемонстрировал, что частота сероконверсии составляет 59%. Детальная оценка факторов успешности вакцинации показала, что наиболее эффективной стратегией является вакцинация лиц с уровнем CD4+ Т-лимфоцитов более 450 клеток/мкл. (Veiga и соавт., 2006). Вне зависимости от дозы вакцины (10 мкг в сравнении с 40 мкг), из 79 пациентов с ВИЧ-инфекцией сероконверсия наблюдалась у 61%. Основным фактором, определявшим вероятность сероконверсии, был иммунный статус (количество CD4+ Т-лимфоцитов). При количестве клеток более 200/мкл сероконверсия наблюдалась у 87% вакцинированных, а при количестве менее 200 клеток/мкл ответ на вакцинацию наблюдался только у 37% вакцинированных (Cornejo-Juarez и соавт., 2006). Поэтому не удивительно, что проведение ВААРТ улучшает ответ на вакцинацию. В исследовании Paitoonpong and Suankratay (2008) группа из 28 пациентов со СПИД, получающая ВААРТ, была иммунизирована против гепатита В (3 дозы). Протективный уровень иммунитета был достигнут у 71,4% пациентов. Более хороший ответ на вакцинацию был отмечен у пациентов, дольше находившихся на ВААРТ и получавших эфавиренц.

Отдельного упоминания заслуживает вакцинация против гепатита В детей. Несмотря на успешную иммунизацию против гепатита В, большинство детей теряют антитела по мере прогрессирования заболевания. В исследовании, выполненном в Бразилии, была отмечена высокая частота отсутствия длительного ответа на вакцинацию против гепатита В. Иммунный ответ сохранился только у 24 вакцинированных детей с ВИЧ-инфекцией в сравнении с 87. Даже у детей, у которых наблюдался сохранившийся ответ, титр антител был в два раза ниже (сравнивались геометрические средние) (Fernandes и соавт., 2008). Поэтому после восстановления функции иммунной системы на фоне ВААРТ требуется иммунизация, которая, согласно данным этого исследования, оказывается эффективной в 92,1% при использовании ревакцинации тремя дозами по схеме 0-2-6 (Lao-araуа и соавт., 2007). Кроме того, следует учитывать, что ВААРТ повышает вероятность приобретения защитного иммунитета после вакцинации. Так, после иммунизации 84 ВИЧ-инфицированных детей в возрасте от года до 10 лет частота сероконверсии составила 59,5%. Среди детей, получавших ВААРТ, сероконверсия наблюда-

лась в 70,8% случаев, а среди не лечившихся только в 44,4%. Как вероятность сероконверсии, так и титр анти-ВГВ-антител был выше у получавших ВААРТ и имевших большое количество CD4+ Т-лимфоцитов (Pipri и соавт., 2008).

Таким образом, вакцинация против гепатита В является важным компонентом профилактики этого заболевания у пациентов с ВИЧ-инфекцией. Рекомендуется проводить вакцинацию лицам с низкой вирусной нагрузкой (менее 1000 копий/мл) и высоким количеством CD4+ Т-лимфоцитов (более 500 кл/мкл). Если наблюдается потеря антител, то необходима ревакцинация, однако в ряде случаев необходимо добиться вначале увеличения количества CD4+ Т-лимфоцитов до уровня более 500 кл/мкл (Laugence, 2005). Следует заметить, что вакцинация должна проводиться не только ВИЧ-инфицированным, но и лицам группы риска по ВИЧ-инфекции, например, потребителям инъекционных наркотиков. Анализ данных, полученных в США, показывает, что иммунизация против гепатита В в центрах, осуществляющих тестирование и консультирование на ВИЧ, является экономически эффективным подходом (Kim и соавт., 2006).

Надо отметить, что в Российской Федерации прививки против гепатита В лицам, потребляющим наркотики инъекционным путем, внесены в национальный календарь прививок. Соответственно, все лица, группы риска, контактирующие с системой здравоохранения, должны быть обеспечены вакцинопрофилактикой. Невыполнение этого требования может привести к наложению санкций, как было показано в деле № А60-6417/2007-С6 17АП-4671/2007-АК, рассмотренном семнадцатым арбитражным апелляционным судом 19 июля 2007 года по жалобе ГУЗ Свердловской области «Н» на Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Свердловской области. ГУЗ «Н» просило, в частности, признать неправомерным пункт 2 предписания о необходимости «заявителю ... обеспечить проведение вакцинопрофилактики гепатита В контингентам из “группы риска”, в том числе контактными в очагах всех форм вирусных гепатитов, наркозависимым пациентам, поступающим на стационарное лечение в плановом порядке». Анализируя эту жалобу, суд отказал в требовании заявителя, мотивировав это следующим образом:

«Согласно ч. 1 ст. 9 Федерального закона от 17.09.1998 № 157-ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней», в национальный календарь профилактических прививок, который утверждается федеральным органом исполнительной власти в области здравоохранения, включена прививка против гепатита В. В национальном календаре профилактических прививок устанавливаются сроки проведения указанных прививок и категории граждан, подлежащих обязательной вакцинации.

В соответствии с календарем профилактических прививок по эпидемиологическим показаниям (приложение № 2 к Приказу Минздрава РФ от 27.06.2001 № 229 «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям») к контингентам, подлежащим обязательной вакцинации против гепатита В по эпидемическим показаниям в любом возрасте, отнесены лица, употребляющие наркотики инъекционным путем, а также лица, у которых произошел контакт с материалом, инфицированным вирусом гепатита В.

Вышеуказанные категории лиц, подлежащих вакцинации против гепатита В, перечислены также в п. 8.2 СП 3.1.958-00 «Профилактика вирусных гепатитов. Общие требования к эпидемиологическому надзору за вирусными гепатитами».

Это решение означает, что учреждения здравоохранения несут ответственность за выполнение Национального календаря прививок, в котором пациентам, потребляющим наркотики, рекомендовано проводить вакцинопрофилактику гепатита В. Хотя ВИЧ-инфицированных в этом списке нет, две основные группы риска ВИЧ-инфекции (ПИН и больные гемофилией) вакцинопрофилактику получать должны. Учитывая же общность путей распространения ВГВ и ВИЧ, рекомендовать вакцинацию против гепатита В и другим контингентам ВИЧ-инфицированных пациентов (например, лицам, заразившимся половым путем), тоже является разумным.

Вакцинация против *H.zoster*

Инфекция *H.zoster* является одной из оппортунистических инфекций при СПИД, однако вирус обычно является эндогенным, сохраняющимся в организме после перенесенной в детстве ветряной оспы. Ввиду крайней контагиозности возбудителя большинство людей в мире болели ветряной оспой. В начале 1990-х годов (до появления вакцины) в США ежегодно возникало четыре миллиона случаев ветряной оспы, из которых около 10 тысяч требовали госпитализации и 100 человек умирали (Bhave, 2003). Данные из Южной Африки показывают, что ВИЧ-инфекция утяжеляет течение ветряной оспы. В 1994–1996 годах 15,3% всех случаев ветряной оспы и 75% всех смертей от нее наблюдались у ВИЧ-инфицированных детей (Jeena и соавт., 1998). В другом исследовании 58% госпитализированных с ветряной оспой ВИЧ-инфицированных пациентов имели вирусную пневмонию, летальность составила 43% (Pорага и соавт., 2002). В 1997 году была описана вспышка ветряной оспы в лагере для ВИЧ-инфицированных детей, в котором заразились 36% уязвимых детей, источником послужил ребенок с опоясывающим лишаем (Winqvist и соавт., 2001).

Вакцина против *H.zoster*, возбудителя ветряной оспы и опоясывающего лишая, является относительно новой. Поскольку вакцина является живым ослабленным штаммом, то существовали опасения относительно ее применения у ВИЧ-инфицированных. В США вакцина была разрешена в 1995 году, а уже в 2001 году был описан случай диссеминированной инфекции вакцинальным штаммом у ребенка с ВИЧ-инфекцией (Kramer и соавт., 2001).

С другой стороны, применение живой вакцины против *H.zoster* у 10 детей с ВИЧ-инфекцией не привело к серьезным осложнениям и привело к формированию специфического иммунитета, который определялся у 90% вакцинированных спустя год после иммунизации (Armenian и соавт., 2006). Вакцинация детей с ВИЧ-инфекцией, имеющих более 200 кл/мкл CD4+ Т-лимфоцитов и более 15% клеток CD4+ живой вакциной оказалась достаточно безопасной, протективный иммунитет наблюдался у 79% вакцинированных через 2 месяца после введения двух доз вакцины и у 83% после введения трех доз (схема введения 0-1-12 у детей, не давших ответ после двух доз) (Levin и соавт., 2006). Оценка эффекта от введения живой вакцины у 15 детей с ВИЧ-инфекцией и количеством лимфоцитов более 700/мкл продемонстрировала, что частота сероконверсии составила 60% (против 100% в контрольной группе не инфицированных ВИЧ братьев и сестер). Контакт с возбудителем у трех детей, которые выработали иммунитет, защитил их от инфекции (Vekker и соавт., 2006b). Поэтому было рекомендовано расширить вакцинацию ВИЧ-инфицированных детей (Marin и соавт., 2007).

Однако следует иметь в виду, что обычно считается, что эффективность вакцины составляет 71–100% против заражения вообще и 95–100% против тяжелых форм заболевания. В 2002 году было показано, что в реальности во время вспышки эффективность вакцины составляет 44% против заражения и 86% против тяжелых форм заболевания. Дети, которые были вакцинированы более чем за три года до вспышки, имели в два с половиной раз более высокий риск, чем те, кто был вакцинирован недавно, указывая на потерю иммунологической памяти о вакцинации со временем (Galil и соавт., 2002). Аналогичные данные были получены и в исследовании в Израиле, при этом реальная эффективность вакцины составила только 20%, а риск заражения при вакцинации более чем два года тому назад был повышен в семнадцать раз (Miron и соавт., 2005). Анализ вспышки в начальной школе в Минеаполисе, США, также указал на 56% эффективность вакцинации (Lee и соавт., 2004). Несмотря на это, в обзоре Seward и соавт. (2008) эффективность вакцины была описана как 84,5% против всех случаев ветряной оспы (диапазон 44%–100%) и 100% против тяжелых случаев. Столь значительные различия могут быть связаны с тем, что в одних исследованиях измеряется эффективность в случае вспышки (высокая вероятность заражения), а в других —

на популяционном уровне (включая вспышки и неконттактных детей). В любом случае эффективность вакцины резко снижается через год после вакцинации (Vázquez и соавт., 2004).

Таким образом, наличие положительного серологического ответа на вакцину у ВИЧ-инфицированных не является показателем клинической эффективности, поэтому, учитывая описанные случаи диссеминированной инфекции и быстрого угасания иммунитета даже у не инфицированных ВИЧ детей, следует получить дополнительные сведения, прежде чем рекомендовать широкую вакцинации ВИЧ-инфицированных.

Вакцинация от других инфекций

Вакцинация против «детских» инфекций

Основные «детские» инфекции, вакцинация против которых включена в Национальный календарь прививок, — это дифтерия, коклюш, корь, краснуха и эпидемический паротит (вакцинацию БЦЖ и против полиомиелита рассмотрим позднее). При этом вакцина против дифтерии (дифтерийный анатоксин) и коклюша (коклюшно-дифтерийно-столбнячная) относится к группе инактивированных вакцин, а вакцина против кори, краснухи и эпидемического паротита — к группе живых. Тем не менее, рутинная вакцинация детей с ВИЧ-инфекцией против этих основных детских инфекций является безопасной. Исследователи European Collaborative Study (Dunn и соавт., 1998) не выявили осложнений после вакцинации против кори, эпидемического паротита, краснухи и коклюша, и дети не заболели этими инфекциями. Не наблюдалось и персистенции вакцинальных штаммов возбудителей кори, краснухи или эпидемического паротита у вакцинированных ВИЧ-инфицированных детей в исследовании Frenkel и соавт. (1994). В то же время в литературе есть по крайней мере один описанный случай тяжелого пневмонита после вакцинации против кори у пациента со СПИД (Centers for Disease Control and Prevention, 1996). Для большей безопасности живые вакцины не рекомендуется вводить лицам с тяжелой иммуносупрессией (Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации, Приказ N 673 от 30 октября 2007; Nakashima and Onorato, 2004).

Дети с ВИЧ-инфекцией имеют меньшую защиту от инфекций материнскими антителами, что необходимо учитывать при выборе тактики вакцинации. Так, например, было установлено, что уровень трансплацентарных противокоревых антител был значительно ниже у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. К 6-му месяцу жизни 91% детей с ВИЧ-

инфекцией, 83% ВИЧ-серопозитивных, но не инфицированных детей и 58% ВИЧ-серонегативных детей имели низкий уровень антикоревых антител. К 9-му месяцу все дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, имели уровень антикоревых антител, недостаточный для защиты от инфекции (Scott и соавт., 2007).

Вместе с тем следует помнить, что эффективность вакцинации у детей с ВИЧ-инфекцией снижена. Например, через 27 месяцев после стандартной вакцинации против кори протективный уровень антител сохранился только у половины ВИЧ-инфицированных, в сравнении с 89% неинфицированных детей (Moss и соавт., 2007). Более того, было установлено (Abzug и соавт., 2007), что у детей с ВИЧ-инфекцией после рутинной иммунизации происходит потеря антикоклюшных антител. Ревакцинация приводит к росту концентрации антител, однако через 24 недели после вакцинации они снижаются, оставаясь, правда, выше превакцинационного уровня. Кроме того, у детей с ВИЧ-инфекцией нарушена иммунологическая память, и после восстановления иммунной системы на фоне ВААРТ восстановления противокклюшечного иммунитета не происходит, что требует повторной иммунизации (Abzug и соавт., 2007). Аналогичным образом, несмотря на проведение ВААРТ, иммунитет к кори, краснухе и эпидемическому паротиту у детей с ВИЧ-инфекцией не восстанавливается полностью. Несмотря на иммунизацию до начала ВААРТ, только 43% детей имели иммунитет к этим трем инфекциям. В процессе проведения ВААРТ был утерян протективный иммунитет против кори у 40% детей, против эпидемического паротита у 38% детей и против краснухи у 11% детей. Кроме того, происходила потеря иммунитета против вируса ветряной оспы (21%) и цитомегаловируса (7%), но не против вируса Эпштейна-Барра (Bekker и соавт., 2006a). Эти факты предполагают необходимость ревакцинации детей с ВИЧ-инфекцией, и в исследовании Auribul и соавт. (2007) была изучена эффективность ревакцинации против кори, краснухи и эпидемического паротита у детей с ВИЧ-инфекцией после восстановления функции иммунной системы 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, и к 24 неделе после иммунизации протективный иммунитет против кори был у 80% детей, против краснухи — у 94% детей и у 61% против эпидемического паротита (Auribul и соавт., 2007).

Таким образом, рутинная иммунизация против основных «детских» инфекций детям с ВИЧ-инфекцией показана, а в определенных случаях — таких, как опасность возникновения эпидемии (например, кори), учитывая высокую вероятность потери защитных антител, необходимо рассматривать возможность ревакцинации, однако при условии восстановления функции иммунной системы.

Вакцинация против *H.influenza*

Гемофильная палочка является одним из важных детских патогенов. Она способна вызывать пневмонию, бактериальный менингит, септический артрит, заглочный абсцесс и другие инвазивные формы инфекции. У лиц с ВИЧ-инфекцией описаны, в частности, случаи септического артрита (Lawrence и соавт., 1991). Первая разработанная вакцина, состоявшая из капсулярного полисахарида микроорганизма (полирибозилрибиотлфосфата, ПРФ) вызвала иммунный ответ, но не защищала детей моложе двух лет, основной группы риска инфицирования этим возбудителем. Затем были разработаны конъюгированные вакцины (с дифтерийным анатоксином (ПРФ-Д), столбнячным анатоксином (ПРФ-С) и белком внешней оболочки *N. meningitidis* (ПРФ-Н)), из которых только две (ПРФ-С и ПРФ-Н) оказались эффективными (Heath, 1998). Затем были разработаны комбинированные конъюгированные вакцины, например, конъюгированная коклюшно-дифтерийно-столбнячно-гемофильная вакцина.

Согласно данным Madhi и соавт. (2002a), эффективность вакцины значительно ниже у ВИЧ-инфицированных детей (43,9%, 95%ДИ=76,1% – 82,1%) в сравнении со здоровыми (96,5%, 95%ДИ=74,4% – 99,5%), вместе с тем внедрение программы вакцинации против *H.influenza* в Малави резко снизило частоту острого бактериального менингита (Daza и соавт., 2006). Интересно, что ответ на такую вакцинацию у детей с ВИЧ-инфекцией не зависит от количества CD4+ Т-лимфоцитов, что дало основание для рекомендации как можно более ранней вакцинации против *H.influenza* (Gibb и соавт., 1995).

Таким образом, вакцинация от инфекции *H.influenza* ВИЧ-инфицированных лиц является менее эффективной, чем для здоровых, но возможной. При этом наилучшей стратегией будет своевременная иммунизация детей от этого возбудителя.

Вакцинация против полиомиелита

Для формирования иммунитета против полиовируса были разработаны два типа вакцины — пероральная живая вакцина и инативированная парентеральная вакцина. Обе вакцины одинаково эффективны в индукции иммунитета (Ogra, 1995), но оральная живая вакцина всегда рассматривалась как более эффективная ввиду простоты ее применения, дешевизны производства и возможного распространения вакцинальных вирусов на невакцинированных лиц и, таким образом, более широкого воздействия вакцины. Однако по мере исчезновения дикого штамма вируса именно эта способность к персистенции стала вызывать озабоченность, поскольку персистировать могли не только вакцинальные штаммы, но и их мутанты, которые

обладали, так же, как и дикий вирус, нейровирулентностью. Поэтому задачей вакцинации являлось обеспечить достаточную иммунную прослойку для эрадикации дикого вируса и не допускать длительной персистенции вакцинальных штаммов и, в особенности, их мутантов.

С распространением ВИЧ-инфекции выяснилось, что, с одной стороны, разрушение иммунной системы приводит к ухудшению реакции на вакцину, а с другой — к потере иммунологической памяти о вакцинации. Было показано, что иммунный ответ на поливакцину тем слабее, чем ниже уровень CD4+ Т-лимфоцитов (Varon и соавт., 1993). При изучении эффективности инактивированной вакцины было показано, что она вызывает одинаковый ответ у ВИЧ-инфицированных и неинфицированных детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, однако среди инфицированных детей с выраженным иммунодефицитом ответ на вакцину слабее (Barbi и соавт., 1992). Исследование взрослых с ВИЧ-инфекцией показало исчезновение у них иммунитета к полиовирусам. Оказалось, что примерно каждый десятый ВИЧ-инфицированный потребитель инъекционных наркотиков не имеет антител к полиовирусу и еще треть не имеет антител к отдельным типам вируса (Pregliasco и соавт., 1995). Поэтому вакцинация от полиомиелита лиц с ВИЧ-инфекцией должна была быть важным инструментом эрадикации этого возбудителя.

Первоначальные данные по вакцинации оральной поливакциной были обнадеживающими. В исследовании McLaughlin и соавт. (1988) не было обнаружено побочных эффектов при вакцинации живыми вакцинами (корь, краснуха, эпидемический паротит, полиомиелит) детей с ВИЧ-инфекцией. В исследовании в Заире Ryder и соавт. (1993) были проанализированы результаты вакцинации 474 детей БЦЖ, оральной поливакциной и адсорбированной коклюшно-дифтерийно-столбнячной вакциной. Защитные антитела к столбнячному токсину и полиовирусам были выработаны у 95% детей, защитные антитела к дифтерийному токсину — у 70,8% детей с ВИЧ-инфекцией и 98,5% детей без ВИЧ-инфекции. Титр антител к дифтерийному токсину и полиовирусам был значительно ниже у детей с ВИЧ. Однако авторы пришли к выводу, что можно продолжать спокойно вакцинировать детей живой полиовакциной.

Однако затем было описано по крайней мере два случая паралитического полиомиелита, вызванного живой полиовакциной у пациентов с ВИЧ-инфекцией — в Румынии (Ion-Nedelcu и соавт., 1994) и в Зимбабве (Chitsike and van Furth, 1999). Кроме того, в литературе были описаны случаи паралитического полиомиелита, вызванного вакцинальным штаммом у ребенка с тяжелым иммунодефицитом, который сам не был иммунизирован (Hidalgo и соавт., 2003), а также смертельный случай паралитического полиомиелита после вакцинации живой вакциной у пациента с дефицитом антигенов

главного комплекса гистосовместимости II класса (Pargvaneh и соавт., 2007). Также патология иммунной системы часто обнаруживалась и в случаях вакциноассоциированного полиомиелита в Белоруссии (Ермолович и соавт., 2002) и России (Иванова и соавт., 2007).

Помимо опасности вакцины для самих пациентов, иммунизация живой вакциной пациентов с иммунодефицитом оказалась причиной для беспоконья и с точки зрения общественного здоровья. В одном исследовании было показано, что пациенты с иммунодефицитом, у которых развился вакциноассоциированный паралитический полиомиелит, достаточно долго выделяли вирус в среду — 16% выделяло его более 6 месяцев, а 4% — более пяти лет (Khetsuriani и соавт., 2003). Был описан также случай выделения вызвавшего вакциноассоциированный полиомиелит вируса пациентом с иммунодефицитом на протяжении более чем семи лет (Centers for Disease Control and Prevention, 1997). У детей с ВИЧ-инфекцией отмечено пролонгированное выведение с калом полиовирусов, использованных для вакцинации. Анализ продемонстрировал у них наличие мутаций, связанных с ростом нейровирулентности. Пролонгированное выделение штаммов полиовируса, используемых для вакцинации, опасно, поскольку увеличивает вероятность обратной мутации полиовируса в нейровирулентный штамм (Pavlov и соавт., 2006). И хотя анализ данных 28 ВИЧ-инфицированных взрослых, живущих с детьми, иммунизированными оральной полиовакциной, не показал их инфицирования вакцинальными штаммами (Gouandjika-Vasilache и соавт., 2005), прямой контакт ВИЧ-инфицированного с живой полиовакциной должен быть исключен.

Таким образом вакцинация лиц с ВИЧ-инфекцией живой полиовакциной противопоказана как с точки зрения опасности для их здоровья, так и с точки зрения защиты санитарно-эпидемиологического благополучия, и необходимо предпринимать усилия по изоляции лиц с иммунодефицитом от тех, кому была сделана прививка живой вакциной.

Вакцинация БЦЖ

Вакцина БЦЖ является живой, и как таковая, она не должна применяться у лиц с ВИЧ-инфекцией. Однако эта вакцина защищает детей от диссеминированного туберкулеза, и поэтому при распространении ВИЧ-инфекции в развивающихся странах с высокой заболеваемостью туберкулезом возникло предположение, что вакцинация БЦЖ может быть и не столь опасна. Затем, однако, было показано, что осложнения после вакцинации БЦЖ возникают у 9,6% детей, рожденных от не инфицированных ВИЧ матерей, 30,8% детей, инфицированных ВИЧ и 13,3% детей, не инфицированных ВИЧ, но рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей (O'Brien и соавт., 1995). Таким образом, ВИЧ-инфекция резко увеличивает вероятность

осложнений вакцинации. Вероятность осложнений так высока, что Hesselting и соавт. (2003) даже считают, что у ВИЧ-инфицированного ребенка с подмышечным аденитом надо исключать БЦЖ-инфекцию.

В 1997 году Talbot и соавт. (1997) выявили в мировой литературе 28 случаев диссеминированной инфекции БЦЖ, из которых 24 были описаны у лиц с иммунодефицитом (9 — при СПИД). В 2005 году исследование, проведенное только в Южной Африке, выявило уже 9 случаев диссеминированной инфекции, вызванной БЦЖ, семь из которых были связаны с ВИЧ-инфекцией. Частота диссеминированной инфекции составила 139–417 на 100 тысяч вакцинаций (Hesselting и соавт., 2007). Когда были проанализированы исходы инфицирования БЦЖ у 25 детей, из которых у 88% наблюдалась локальная реакция, а 32% диссеминированная инфекция. Летальность в группе диссеминированной инфекции составила 75% (Hesselting и соавт., 2006). Исследования в Южной Африке и других странах показали, что осложнения после вакцинации БЦЖ происходят даже чаще на фоне ВААРТ (Alexander and Rode, 2007), что связано с синдромом восстановления иммунитета (Siberry and Tessema, 2006; Kroidl и соавт., 2006; Puthanakit и соавт., 2005). Кроме того, в литературе описаны случаи возникновения заболевания, вызванного БЦЖ у ребенка спустя 9,5 лет после вакцинации (Hofstadler и соавт., 1998), при этом микобактерия БЦЖ, вызывающая инфекцию у ВИЧ-инфицированных детей, может становиться лекарственно-устойчивой (Hesselting и соавт., 2004), что подчеркивает высокую опасность вакцинации детей с ВИЧ-инфекцией БЦЖ и необходимость четкого контроля ВИЧ-статуса перед вакцинацией.

Аналогичным образом на необходимость точной оценки ВИЧ-статуса перед вакцинацией указывает и описанный случай поствакцинальных осложнений у медработника, который затем оказался ВИЧ-инфицированным (Garvey и соавт., 2007).

Все эти данные показывают, что вакцинация БЦЖ абсолютно противопоказана лицам с ВИЧ-инфекцией, и перед проведением вакцинации надо предпринять все усилия, чтобы исключить ВИЧ-инфекцию у вакцинируемого человека.

Вакцинация против оспы

Вакцинация против оспы после 1980 года в мире не проводится, исключением являются сотрудники специализированных микробиологических лабораторий. В США была возобновлена вакцинация военных на фоне опасений наличия биологического оружия в Ираке, однако ввиду того, что при вакцинации используется живой вирус (vaccinia) и описанных реакций на вакцину, она противопоказана для лиц с ВИЧ-инфекцией.

Анализ 56 опубликованных в англоязычной медицинской литературе с 1893 по 1997 годы случаев диссеминированной инфекции вирусом вакцинии показал, что во всех случаях она возникала у лиц с выраженным клеточным иммунодефицитом и обычно была фатальной у детей, но в ряде случаев не приводила к смерти у взрослых с приобретенным иммунодефицитом (Bray and Wright, 2003). Случай диссеминированной инфекции у ВИЧ-инфицированного рекрута был описан в литературе (Redfield и соавт., 1987). С другой стороны, в США было выявлено 10 случаев, когда лица с ВИЧ-инфекцией получили случайную вакцинацию против оспы. Ни в одном случае осложнений не наступило (Tasker и соавт., 2004). Вместе с тем вакцинация остается противопоказанной, и угроза биотерроризма заставляет искать другие возможности для вакцинации, например, при помощи штамма вакцинии Анкара (Cosma и соавт., 2007).

Интересно, что исследование исчезновения противооспенных антител у лиц с ВИЧ-инфекцией продемонстрировало, что антитела были выявлены у 95% ВИЧ-инфицированных и 100% неинфицированных лиц, при этом протективные титры обнаруживались у 70% неинфицированных и 40% инфицированных пациентов (Kap и соавт., 2007). Кроме того, была высказана вызвавшая жаркие дебаты точка зрения, что вакцинация против оспы каким-то образом снижает вероятность заражения ВИЧ-инфекцией (Lenzer, 2003).

Вакцинация против столбняка

Столбняк не имеет особой связи с ВИЧ-инфекцией, однако он распространен в одной из групп риска ВИЧ-инфекции — среди потребителей инъекционных наркотиков (ПИН). В США в 1995–1997 годах из всех случаев столбняка 11% приходились на ПИН, причем 69% этих случаев происходили из одного штата (Калифорния) и 77% были отмечены у потребителей героина (Bardenheier и соавт., 1998). Почти все случаи столбняка были отмечены у невакцинированных лиц. Интересно, что у лиц, которые были иммунизированы до инфицирования ВИЧ, уровень иммунологической защиты от столбняка остается сравнимым с таковым в здоровой популяции (Kurtzhals и соавт., 1992). Поэтому чрезвычайно важным является своевременная вакцинация против столбняка детей. Особое место занимает вопрос о вакцинации ВИЧ-инфицированных детей и детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. В исследованиях отмечено значительное снижение уровней трансплацентарных противостолбнячных антител у новорожденных, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей (уровень антител составлял 52% от уровня у детей неинфицированных матерей) (Cumberland и соавт., 2007).

Процесс вакцинации против столбняка лиц с ВИЧ-инфекцией сопряжен с рядом проблем. Рост антител к столбнячному анатоксину после вакцинации у ВИЧ-инфицированных значимо коррелирует с количеством CD4+ Т-лимфоцитов (Orpavil и соавт., 1991; Kroon и соавт., 1994). Если уровень CD4+ Т-лимфоцитов был менее 300 клеток/мкл, то концентрация антител к анатоксину после иммунизации была значимо ниже, чем в контрольной группе здоровых (Kroon и соавт., 1995). Более того, в исследовании Talesnik и соавт. (1998) лица с ВИЧ-инфекцией вообще не формировали защитного иммунитета после введения анатоксина. В открытом рандомизированном исследовании было установлено, что ответ на анатоксин восстанавливается у пациентов с ВИЧ-инфекцией после начала ВААРТ в большинстве случаев в течение 156 недель, вне зависимости от ревакцинации. Ответ на иммунизацию не зависел от режима ВААРТ, в частности от включения в схему лечения ингибиторов протеаз (Burton и соавт., 2008). Вместе с тем, в исследовании Rosenblatt и соавт. (2005) положительный эффект быстро угасал. Учитывая тот факт, что иммунный ответ формируется, но быстро угасает, были сделаны предложения чаще ревакцинировать пациентов с ВИЧ-инфекцией (Ching и соавт., 2007). Таким образом, необходимо предпринимать усилия по адекватной вакцинации против столбняка здоровых лиц, а у лиц с ВИЧ-инфекцией следует добиваться формирования и поддержания иммунного ответа путем более частой ревакцинации, в особенности в группах риска (ПИН).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение прослойки ВИЧ-инфицированных лиц в общей популяции остро ставит вопрос о том, какие методы вакцинопрофилактики должны использоваться в этой группе. Ситуация осложняется тем, что имеющиеся на сегодня данные позволяют утверждать, что у лиц с ВИЧ-инфекцией часто наблюдается потеря иммунологической памяти о предшествующих вакцинациях и значительно более слабый ответ на вакцины, который обычно связан с уровнем CD4+ Т-лимфоцитов, но не восстанавливается полностью даже после подавления репликации ВИЧ-вируса и восстановления функции иммунной системы на фоне ВААРТ. Поэтому для многих вакцин требуется ревакцинация, увеличение дозы или использование адъювантов. Увеличение риска возникновения побочных эффектов означает, что лица с ВИЧ-инфекцией должны вакцинироваться в первую очередь по клиническим показаниям, т.е. тем, что Reinert (1998) назвал эгоистичными вакцинами.

При этом для достижения наилучшего эффекта в большинстве случаев (кроме сезонной вакцинации против гриппа) необходимо дождаться

восстановления иммунной системы при помощи ВААРТ, и необходимо контролировать ответ на вакцинацию и, при необходимости, увеличить дозу или рассмотреть вопрос о ревакцинации.

Учитывая частую корреляцию эффективности иммунизации с числом CD4+ Т-лимфоцитов, проведение вакцинации у ВИЧ-инфицированных лиц требует мониторинга состояния иммунной системы. Кроме того, при использовании некоторых вакцин необходимо помнить о возможности такого специфического поствакцинального осложнения, как транзиторный рост вирусной нагрузки в краткосрочном периоде после вакцинации.

Следует также помнить, что эффективность вакцин не является полной, и поэтому наличие вакцинации не исключает других мер — в частности, ограничения потенциально контактирующих контактов, уменьшения риска заражения, использованием иных мер предосторожности и проведения химиопрофилактики. Последнее должно приниматься в особое внимание при профилактике воздушно-капельных инфекций.

В целом пациенты с ВИЧ-инфекцией хорошо переносят вакцинацию, и инактивированные вакцины могут применяться у них без особых ограничений. Разрешенные живые вакцины, как правило, могут быть использованы только после восстановления функции иммунной системы. Общие рекомендации по использованию наиболее распространенных вакцин у ВИЧ-инфицированных можно суммировать следующим образом:

- *Вакцины, не содержащие живого возбудителя*

- Вакцина против гепатита А — инактивированная вакцина против вируса гепатита А у лиц с ВИЧ-инфекцией не так эффективна, как у здоровых людей, но протективный иммунитет возникает чуть менее чем у двух третей вакцинированных. У лиц с выраженным иммунным дефектом может потребоваться ревакцинация после восстановления функции иммунной системы.

- Вакцина против гепатита В — эффективность вакцинации против вируса гепатита В у ВИЧ-инфицированных низка, протективный иммунитет формируется менее чем у половины вакцинированных, кроме того, увеличивается вероятность потери иммунитета при прогрессировании иммунодефицита. Зачастую это требует применения адъювантов, ревакцинации и (ре)вакцинации после восстановления иммунного статуса.

- Вакцина против вируса папилломы человека — теоретически вакцинация является эффективной и безопасной для ВИЧ-инфицированных, однако экспериментальные данные пока отсутствуют.

- Гриппозная вакцина — вакцинация инактивированной гриппозной вакциной эффективна и может быть рекомендована в предверии эпидемии,

однако она не заменяет химиопрофилактику, и эффективность вакцинации значительно ниже у лиц с выраженным иммунологическим дефектом.

- Пневмококковая вакцина — эффективность вакцинации как полисахаридной, так и конъюгированной пневмококковой вакцинами дебатруется, однако большинство экспертов рекомендуют вакцинацию у ВИЧ-инфицированных, хотя при выраженном иммунологическом дефекте надежд на формирование стойкого протективного иммунитета немного.

- Вакцина против *H.influenza* — относительно новая вакцина, не содержащая живого возбудителя, обладает не очень высокой эффективностью у инфицированных ВИЧ пациентов (менее половины формируют защитный иммунитет), однако, учитывая значимость возбудителя, может быть рекомендована для профилактики у инфицированных детей.

- Коклюшно-дифтерийно-столбнячная вакцина — поскольку используемая вакцина не содержит живого возбудителя, она является безопасной для ВИЧ-инфицированных (в первую очередь детей). Следует, однако, учитывать возможность потери иммунитета при выраженном иммунологическом дефиците и, соответственно, потребность в ревакцинации после восстановления функции иммунной системы.

• *Вакцины, содержащие живой возбудитель*

- Вакцина против *H.zoster* — эффективность живой вакцины против этого возбудителя у ВИЧ-инфицированных остается предметом дебатов, особенно учитывая быстрое исчезновение иммунологической памяти и возможность развития диссеминированной инфекции после вакцинации.

- Вакцина против кори, краснухи и эпидемического паротита — использует живые ослабленные штаммы возбудителя, поэтому она противопоказана у лиц с выраженным иммунодефицитом. У лиц с ВИЧ-инфекцией и сохранной функцией иммунной системы вакцинация не приводит к серьезным побочным эффектам, однако защитный эффект снижается достаточно быстро, что может потребовать ревакцинации. Учитывая неустойчивость протективного эффекта и возможность осложнений вакцинации на фоне подавленной иммунной системы, вопрос о целесообразности вакцинации ВИЧ-инфицированных и наилучшего режима вакцинации против этих возбудителей остается открытым.

- Поливакцины — учитывая тяжелые осложнения после вакцинации ВИЧ-инфицированных, живая (оральная) поливакцина противопоказана этим пациентам. Более того, использование живой вакцины в этой группе лиц может подорвать усилия по эрадикации полиомиелита, позволяя вирусу мутировать из вакцинального в патогенный штамм. При необходимости для вакцинации ВИЧ-инфицированных может быть использована инактивированная (парентеральная) поливакцина.

- БЦЖ — живой ослабленный штамм *M.bovis*, который используется при вакцинации, опасен для лиц с иммунодефицитом, и поэтому вакцинация БЦЖ при ВИЧ-инфекции противопоказана. Более того, необходимо приложить усилия к тому, чтобы дети и взрослые с ВИЧ-инфекцией не были случайно вакцинированы БЦЖ.

- Оспенная вакцина — живой вирус вакцинии, который используется при иммунизации против оспы, противопоказан лицам с иммунодефицитом и, хотя иммунизация против оспы лиц с ВИЧ-инфекцией (до установления статуса) не всегда приводит к диссеминированной инфекции, учитывая отсутствие вируса в свободном виде на планете, причин для иммунизации лиц с ВИЧ-инфекцией этой вакциной найти сложно.

С эпидемиологической точки зрения необходимо приложить усилия по вакцинации ВИЧ-инфицированных лиц против заболеваний, которые имеют схожие с ВИЧ факторы риска — гепатиты А и В, столбняк и папилломавирусная инфекция. Кроме того, необходимо рассматривать вопрос об иммунизации ВИЧ-положительных лиц с целью формирования у них защиты от инфекций, которые чаще их поражают или протекают у них тяжелее — таких, как пневмококковая инфекция, грипп и инфекция вирусом *H.zoster*.

В целом, несмотря на достаточно большое количество публикаций по проблеме, качественных исследований, демонстрирующих степень защиты ВИЧ-инфицированных лиц при помощи вакцинации, немного, и необходимость в их проведении является насущной.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Всемирная организация здравоохранения. Иммунизация людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 2006.
2. М. А. Ермолович, Е. В. Фельдман, Е. О. Самойлович, Н. А. Кузовкова и В. И. Левин. Характеристика иммунного статуса больных с вакциноассоциированным полиомиелитом. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, стр. 42–50, 2002.
3. О. Е. Иванова, Т. П. Еремеева, Е. В. Лещинская, Е. А. Короткова, М. Л. Яковенко, О. П. Чернявская, Е. А. Черкасова, Е. М. Драгунская, Е. П. Деконенко, И. Н. Мартыненко, Л. И. Краснопрошина и М. П. Сорокина. Паралитический полиомиелит в Российской Федерации в 1998–2005. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии, стр. 37–44, 2007.
4. Министерство здравоохранения и социального развития Российской Федерации. О внесении изменений и дополнений в приказ Минздрава России от 27 июня 2001 г. № 229 «О национальном календаре профилактических прививок и календаре профилактических прививок по эпидемическим показаниям», Приказ N 673 от 30 октября 2007.
5. M. J. Abzug, S. I. Pelton, L. Y. Song, T. Fenton, M. J. Levin, S. A. Nachman, W. Borkowsky, H. M. Rosenblatt, J. F. Marcinak, A. Dieudonne, E. J. Abrams and I. Pathak. Immunogenicity, safety, and predictors of response after a pneumococcal conjugate and pneumococcal polysaccharide vaccine series in human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 25: 920–929, Oct 2006.
6. M. J. Abzug, L. Y. Song, T. Fenton, S. A. Nachman, M. J. Levin, H. M. Rosenblatt, S. I. Pelton, W. Borkowsky, K. M. Edwards and J. Peters. Pertussis booster vaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatrics*, 120: e1190–1202, Nov 2007.
7. F. Ahmed, M. C. Steinhoff, M. C. Rodriguez-Barradas, R. G. Hamilton, D. M. Musher and K. E. Nelson. Effect of human immunodeficiency virus type 1 infection on the antibody response to a glycoprotein conjugate pneumococcal vaccine: results from a randomized trial. *J. Infect. Dis.*, 173: 83–90, Jan 1996.

8. T. S. Ahuja, S. Kumar, H. Mansoury, H. Rodriguez and Y. F. Kuo. Hepatitis B vaccination in human immunodeficiency virus-infected adults receiving hemodialysis. *Kidney Int.*, 67: 1136–1141, Mar 2005.
9. A. Alexander and H. Rode. Adverse reactions to the Bacillus Calmette-Guerin vaccine in HIV-positive infants. *J. Pediatr. Surg.*, 42: 549–552, Mar 2007.
10. A. Anema, E. Mills, J. Montaner, J. S. Brownstein and C. Cooper. Efficacy of influenza vaccination in HIV-positive patients: a systematic review and meta-analysis. *HIV Med.*, 9: 57–61, Jan 2008.
11. S. H. Armenian, J. Y. Han, T. M. Dunaway and J. A. Church. Safety and immunogenicity of live varicella virus vaccine in children with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 25: 368–370, Apr 2006.
12. L. Aурpibul, T. Puthanakit, T. Sirisanthana and V. Sirisanthana. Response to measles, mumps, and rubella revaccination in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 45: 637–642, Sep 2007.
13. M. Barbi, M. Bardare, C. Luraschi, G. Zehender, M. Clerici Schoeller and G. Ferraris. Antibody response to inactivated polio vaccine (E-IPV) in children born to HIV positive mothers. *Eur. J. Epidemiol.*, 8: 211–216, Mar 1992.
14. B. Bardenheier, D.R. Prevots, N. Khetsuriani and M. Wharton. Tetanus surveillance—United States, 1995–1997. *MMWR CDC Surveill Summ*, 47: 1–13, Jul 1998.
15. E. Barr and G. Tamms. Quadrivalent human papillomavirus vaccine. *Clin. Infect. Dis.*, 45: 609–607, Sep 2007.
16. M. Begemann and M. Policar. Pneumococcal vaccine failure in an HIV-infected patient with fatal pneumococcal sepsis and HCV-related cirrhosis. *Mt. Sinai J. Med.*, 68: 396–399, Nov 2001.
17. V. Bekker, H. Scherpbier, D. Pajkrt, S. Jurriaans, H. Zaaijer and T.W. Kuijpers. 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. *Pediatrics*, 118: e315–322, Aug 2006a.
18. V. Bekker, G. H. Westerlaken, H. Scherpbier, S. Alders, H. Zaaijer, D. van Baarle and T. Kuijpers. Varicella vaccination in HIV-1-infected children after immune reconstitution. *AIDS*, 20: 2321–2329, Nov 2006b.

19. S. Y. Bhave. Controversies in chicken-pox immunization. *Indian J Pediatr*, 70: 503–507, Jun 2003.
20. N. J. Bodsworth, G. A. Neilsen and B. Donovan. The effect of immunization with inactivated hepatitis A vaccine on the clinical course of HIV-1 infection: 1-year follow-up. *AIDS*, 11: 747–749, May 1997.
21. M. Bray and M. E. Wright. Progressive vaccinia. *Clin. Infect. Dis.*, 36: 766–774, Mar 2003.
22. M. Bruguera, M. Cremades, R. Salinas, J. Costa, M. Grau and J. Sans. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected persons. *J. Clin. Gastroenterol.*, 14: 27–30, Jan 1992.
23. C. T. Burton, R. L. Goodall, A. Samri, B. Autran, A. D. Kelleher, G. Poli, G. Pantaleo, F. M. Gotch and N. Imami. Restoration of anti-tetanus toxoid responses in patients initiating highly active antiretroviral therapy with or without a boost immunization: an INITIO substudy. *Clin. Exp. Immunol.*, 152: 252–257, May 2008.
24. J. E. Cameron and M. E. Hagensee. Human papillomavirus infection and disease in the HIV+ individual. *Cancer Treat. Res.*, 133: 185–213, 2007.
25. Centers for Disease Control and Prevention. Measles pneumonitis following measles-mumps-rubella vaccination of a patient with HIV infection, 1993. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 45: 603–606, Jul 1996.
26. Centers for Disease Control and Prevention. Prolonged poliovirus excretion in an immunodeficient person with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.*, 46: 641–643, Jul 1997.
27. N. Ching, J. G. Deville, K. A. Nielsen, B. Ank, L. S. Wei, M. S. Sim, S. M. Wolinsky and Y. J. Bryson. Cellular and humoral immune responses to a tetanus toxoid booster in perinatally HIV-1-infected children and adolescents receiving highly active antiretroviral therapy (HAART). *Eur. J. Pediatr.*, 166: 51–56, Jan 2007.
28. I. Chitsike and R. van Furth. Paralytic poliomyelitis associated with live oral poliomyelitis vaccine in child with HIV infection in Zimbabwe: case report. *BMJ*, 318: 841–843, Mar 1999.

29. A. C. Collier, L. Corey, V. L. Murphy and H. H. Handsfield. Antibody to human immunodeficiency virus (HIV) and suboptimal response to hepatitis B vaccination. *Ann. Intern. Med.*, 109: 101–105, Jul 1988.
30. C. L. Cooper, J. B. Angel, I. Seguin, H. L. Davis and D. W. Cameron. CPG 7909 adjuvant plus hepatitis B virus vaccination in HIV-infected adults achieves long-term seroprotection for up to 5 years. *Clin. Infect. Dis.*, 46: 1310–1314, Apr 2008.
31. P. Cornejo-Juarez, P. Volkow-Fernandez, K. Escobedo-Lopez, D. Vilar-Compte, G. Ruiz-Palacios and L.E. Soto-Ramirez. Randomized controlled trial of Hepatitis B virus vaccine in HIV-1-infected patients comparing two different doses. *AIDS Res Ther*, 3: 9, 2006.
32. A. Cosma, R. Nagaraj, C. Staib, C. Diemer, F. Wopfner, H. Schatzl, D. H. Busch, G. Sutter, F. D. Goebel and V. Erfle. Evaluation of modified vaccinia virus Ankara as an alternative vaccine against smallpox in chronically HIV type 1-infected individuals undergoing HAART. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 23: 782–793, Jun 2007.
33. P. Cumberland, C. E. Shulman, P. A. Maple, J. N. Bulmer, E. K. Dorman, K. Kawuondo, K. Marsh and F. T. Cutts. Maternal HIV infection and placental malaria reduce transplacental antibody transfer and tetanus antibody levels in newborns in Kenya. *J. Infect. Dis.*, 196: 550–557, Aug 2007.
34. J. P. Davis. Experience with hepatitis A and B vaccines. *Am. J. Med.*, 118 Suppl 10A: 7S–15S, Oct 2005.
35. P. Daza, R. Banda, K. Misoya, A. Katsulukuta, B. D. Gessner, R. Katsande, B. R. Mhlanga, J. E. Mueller, C. B. Nelson, A. Phiri, E. M. Molyneux and M. E. Molyneux. The impact of routine infant immunization with Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine in Malawi, a country with high human immunodeficiency virus prevalence. *Vaccine*, 24: 6232–6239, Sep 2006.
36. T. E. de Vries-Sluijs, B. E. Hansen, G. J. van Doornum, T. Springeling, N. M. Evertsz, R. A. de Man and M. E. van der Ende. A prospective open study of the efficacy of high-dose recombinant hepatitis B rechallenge vaccination in HIV-infected patients. *J. Infect. Dis.*, 197: 292–294, Jan 2008.
37. H. De Vuyst and S. Franceschi. Human papillomavirus vaccines in HIV-positive men and women. *Curr Opin Oncol*, 19: 470–475, Sep 2007.

38. M. Deloria-Knoll, M. Steinhoff, R. D. Semba, K. Nelson, D. Vlahov and C.L. Meinert. Effect of zinc and vitamin A supplementation on antibody responses to a pneumococcal conjugate vaccine in HIV-positive injection drug users: a randomized trial. *Vaccine*, 24: 1670–1679, Mar 2006.
39. D. T. Dunn, M. L. Newell, C. S. Peckham and S. Vanden Eijden. Routine vaccination and vaccine-preventable infections in children born to human immunodeficiency virus-infected mothers. European Collaborative Study. *Acta Paediatr.*, 87: 458–459, Apr 1998.
40. P. Durando, D. Fenoglio, A. Boschini, F. Ansaldi, G. Icardi, L. Sticchi, A. Renzoni, P. Fabbri, A. Ferrera, A. Parodi, B. Bruzzone, G. Gabutti, A. Podda, G. Del Giudice, E. Fragapane, F. Indiveri, P. Crovari and R. Gasparini. Safety and immunogenicity of two influenza virus subunit vaccines, with or without MF59 adjuvant, administered to human immunodeficiency virus type 1-seropositive and -seronegative adults. *Clin. Vaccine Immunol.*, 15: 253–259, Feb 2008.
41. M. S. Dworkin, J. W. Ward, D. L. Hanson, J. L. Jones and J. E. Kaplan. Pneumococcal disease among human immunodeficiency virus-infected persons: incidence, risk factors, and impact of vaccination. *Clin. Infect. Dis.*, 32: 794–800, Mar 2001.
42. R. Eagan, H. L. Twigg, N. French, J. Musaya, R. B. Day, E. E. Zijlstra, H. Tolmie, D. Wyler, M. E. Molyneux and S. B. Gordon. Lung fluid immunoglobulin from HIV-infected subjects has impaired opsonic function against pneumococci. *Clin. Infect. Dis.*, 44: 1632–1638, Jun 2007.
43. V. Falco, Q. Jordano, M. J. Cruz, O. Len, E. Ribera, M. Campins, M. Crespo, I. Ocana, M. J. Rodrigo and A. Pahissa. Serological response to pneumococcal vaccination in HAART-treated HIV-infected patients: one year follow-up study. *Vaccine*, 24: 2567–2574, Mar 2006.
44. D. J. Feola, B. A. Garvy, R. P. Rapp and A. C. Thornton. Blunted humoral response to influenza vaccination in patients exposed to zidovudine plus trimethoprim-sulfamethoxazole. *Pharmacotherapy*, 27: 937–947, Jul 2007.
45. S. J. Fernandes, N. Shlessarenko and F. J. Souto. Effects of vertical HIV infection on the persistence of anti-HBs after a schedule of three doses of recombinant hepatitis B vaccine. *Vaccine*, 26: 1032–1037, Feb 2008.
46. A. E. Fiore, A. Wasley and B. P. Bell. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 55: 1–23, May 2006.

47. L. Fonquernie, J. L. Meynard, A. Charrois, C. Delamare, M. C. Meyohas, and J. Frottier. Occurrence of acute hepatitis A in patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.*, 32: 297–299, Jan 2001.
48. M. O. Fonseca, L. W. Pang, N. de Paula Cavalheiro, A. A. Barone and M. Heloisa Lopes. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*, 23: 2902–2908, Apr 2005.
49. K. R. Fowke, R. D’Amico, D. N. Chernoff, J. C. Pottage, C. A. Benson, B. E. Sha, H. A. Kessler, A. L. Landay and G. M. Shearer. Immunologic and virologic evaluation after influenza vaccination of HIV-1-infected patients. *AIDS*, 11: 1013–1021, Jul 1997.
50. N. French, J. Nakiyingi, L. M. Carpenter, E. Lugada, C. Watera, K. Moi, M. Moore, D. Antvelink, D. Mulder, E. N. Janoff, J. Whitworth, and C. F. Gilks. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in HIV-1-infected Ugandan adults: double-blind, randomised and placebo controlled trial. *Lancet*, 355: 2106–2111, Jun 2000.
51. L. M. Frenkel, K. Nielsen, A. Garakian, and J. D. Cherry. A search for persistent measles, mumps, and rubella vaccine virus in children with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 148: 57–60, Jan 1994.
52. K. Galil, B. Lee, T. Strine, C. Carraher, A. L. Baughman, M. Eaton, J. Montero and J. Seward. Outbreak of varicella at a day-care center despite vaccination. *N. Engl. J. Med.*, 347: 1909–1915, Dec 2002.
53. R. T. Gandhi, A. Wurcel, H. Lee, B. McGovern, J. Shopis, M. Geary, R. Sivamurthy, P. E. Sax and C. Ukomadu. Response to hepatitis B vaccine in HIV-1-positive subjects who test positive for isolated antibody to hepatitis B core antigen: implications for hepatitis B vaccine strategies. *J. Infect. Dis.*, 191: 1435–1441, May 2005.
54. J. F. Garvey, P. Gueret, and T. J. McDonnell. Adverse reaction to Bacille-Calmette-Guerin vaccine in a HIV positive healthcare worker. *Ir J Med Sci*, 176: 237–238, Sep 2007.
55. Anna Maria Geretti, Gary Brook, Claire Cameron, David Chadwick, Robert S. Heyderman, Eithne MacMahon, Anton Pozniak, Mary Ramsay, and M. Schuhwerk. Immunisation guidelines for HIV-infected adults. British HIV association, 2008.

56. C. Gibb, V. Spoulou, A. Giacomelli, H. Griffiths, J. Masters, S. Misbah, L. Nokes, A. Pagliaro, C. Giaquinto and S. Kroll. Antibody responses to Haemophilus influenzae type b and Streptococcus pneumoniae vaccines in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 14: 129–135, Feb 1995.
57. M. J. Glesby, D. R. Hoover, H. Farzadegan, J. B. Margolick and A. J. Saah. The effect of influenza vaccination on human immunodeficiency virus type 1 load: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Infect. Dis.*, 174: 1332–1336, Dec 1996.
58. I. Gouandjika-Vasilache, C. Akoua-Koffi, E. Begaud, and A. Dosseh. No evidence of prolonged enterovirus excretion in HIV-seropositive patients. *Trop. Med. Int. Health*, 10: 743–747, Aug 2005.
59. I. Grau, R. Pallares, F. Tubau, M. H. Schulze, F. Llopis, D. Podzamczer, J. Linares and F. Gudiol. Epidemiologic changes in bacteremic pneumococcal disease in patients with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch. Intern. Med.*, 165: 1533–1540, Jul 2005.
60. W. A. Hanekom, R. Yogev, L. M. Heald, K. M. Edwards, G. D. Hussey and E. G. Chadwick. Effect of vitamin A therapy on serologic responses and viral load changes after influenza vaccination in children infected with the human immunodeficiency virus. *J. Pediatr.*, 136: 550–552, Apr 2000.
61. P. T. Heath. Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines: a review of efficacy data. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 17: S117–122, Sep 1998.
62. A. H. Herold, R. G. Roetzheim, D. L. Young, M. J. Anderson, R. C. Blair and B. Mockler. Effect of undocumented and excluded vaccinations on measles immunity in a university population. *J Fla Med Assoc*, 80: 173–177, Mar 1993.
63. G. Hess, R. Clemens, U. Bienzle, C. Schonfeld, B. Schunck and H. L. Bock. Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in anti-HIV positive and negative homosexual men. *J. Med. Virol.*, 46: 40–42, May 1995.
64. A. C. Hesseling, H. S. Schaaf, W. A. Hanekom, N. Beyers, M. F. Cotton, R. P. Gie, B. J. Marais, P. van Helden and R. M. Warren. Danish bacille Calmette-Guerin vaccine-induced disease in human immunodeficiency virus-infected children. *Clin. Infect. Dis.*, 37: 1226–1233, Nov 2003.

65. A. C. Hesselning, H. S. Schaaf, T. Victor, N. Beyers, B. J. Marais, M. F. Cotton, I. Wiid, R. P. Gie, P. van Helden and R. M. Warren. Resistant *Mycobacterium bovis* Bacillus Calmette-Guerin disease: implications for management of Bacillus Calmette-Guerin Disease in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 23: 476–479, May 2004.
66. A. C. Hesselning, H. Rabie, B. J. Marais, M. Manders, M. Lips, H. S. Schaaf, R. P. Gie, M. F. Cotton, P. D. van Helden, R. M. Warren and N. Beyers. Bacille Calmette-Guerin vaccine-induced disease in HIV-infected and HIV-uninfected children. *Clin. Infect. Dis.*, 42: 548–558, Feb 2006.
67. A. C. Hesselning, B. J. Marais, R. P. Gie, H. S. Schaaf, P. E. Fine, P. Godfrey-Faussett and N. Beyers. The risk of disseminated Bacille Calmette-Guerin (BCG) disease in HIV-infected children. *Vaccine*, 25: 14–18, Jan 2007.
68. S. Hidalgo, M. Garcia Erro, D. Cisterna and M. C. Freire. Paralytic poliomyelitis caused by a vaccine-derived polio virus in an antibody-deficient Argentinean child. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 22: 570–572, Jun 2003.
69. G. Hofstadler, K. Schmitt, G. Tulzer, L. Binder and B. Brandstetter. BCG lymphadenitis in an HIV-infected child 9.5 years after vaccination. *AIDS Patient Care STDS*, 12: 677–680, Sep 1998.
70. J. Horvath and S. P. Raffanti. Clinical aspects of the interactions between human immunodeficiency virus and the hepatotropic viruses. *Clin. Infect. Dis.*, 18: 339–347, Mar 1994.
71. S. Ida, N. Tachikawa, A. Nakajima, M. Daikoku, M. Yano, Y. Kikuchi, A. Yasuoka, S. Kimura and S. Oka. Influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on acute hepatitis A virus infection. *Clin. Infect. Dis.*, 34: 379–385, Feb 2002.
72. N. Ion-Nedelcu, A. Dobrescu, P. M. Strebel and R. W. Sutter. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis and HIV infection. *Lancet*, 343: 51–52, Jan 1994. P. M. Jeena, A. G. Wesley and H. M. Coovadia. Infectious diseases at the paediatric isolation units of Clairwood and King Edward VIII Hospitals, Durban. Trends in admission and mortality rates (1985-1996) and the early impact of HIV (1994–1996). *S. Afr. Med. J.*, 88: 867–872, Jul 1998.
73. Q. Jordano, V. Falco, B. Almirante, A.M. Planes, O. del Valle, E. Ribera, O. Len, C. Pigrau and A. Pahissa. Invasive pneumococcal disease in patients infected with HIV: still a threat in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 38: 1623–1628, Jun 2004.

74. E. A. Joura, S. Leodolter, M. Hernandez-Avila, C. M. Wheeler, G. Perez, L. A. Koutsky, S. M. Garland, D. M. Harper, G. W. Tang, D. G. Ferris, M. Steben, R. W. Jones, J. Bryan, F. J. Taddeo, O. M. Bautista, M. T. Esser, H. L. Sings, M. Nelson, J. W. Boslego, C. Sattler, E. Barr and J. Paavonen. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet*, 369: 1693–1702, May 2007.
75. A. Kalinowska-Nowak, M. Bociaga-Jasik, A. Garlicki and T. Mach. Skuteczność szczepienia przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu B u dorosłych osób zakażonych HIV. *Przegl Epidemiol*, 61: 339–347, 2007.
76. W. Kamchaisatian, W. Wanwatsuntikul, J.W. Sleasman and N. Tangsinman-kong. Immunology and American College of Allergy, Asthma and Immunology guidelines for antibody response to the 23-valent pneumococcal vaccine using a population of HIV-infected children. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 118: 1336–1341, Dec 2006.
77. V. L. Kan, J. Manischewitz, L. R. King and H. Golding. Durable neutralizing antibodies after remote smallpox vaccination among adults with and without HIV infection. *AIDS*, 21: 521–524, Feb 2007.
78. I. P. Keet, G. van Doornum, A. Safary and R. A. Coutinho. Insufficient response to hepatitis B vaccination in HIV-positive homosexual men. *AIDS*, 6: 509–510, May 1992.
79. C. A. Kemper, R. Haubrich, I. Frank, G. Dubin, C. Buscarino, J. A. McCutchan and S.C. Deresinski. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus-infected patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J. Infect. Dis.*, 187: 1327–1331, Apr 2003.
80. N. Khetsuriani, D. R. Prevots, L. Quick, M. E. Elder, M. Pallansch, O. Kew, and R. W. Sutter. Persistence of vaccine-derived polioviruses among immunodeficient persons with vaccine-associated paralytic poliomyelitis. *J. Infect. Dis.*, 188: 1845–1852, Dec 2003.
81. S. Y. Kim, K. Billah, T. A. Lieu and M. C. Weinstein. Cost effectiveness of hepatitis B vaccination at HIV counseling and testing sites. *Am J Prev Med*, 30: 498–506, Jun 2006.
82. J. C. King, J. Treanor, P. E. Fast, M. Wolff, L. Yan, D. Iacuzio, B. Readmond, D. O'Brien, K. Mallon, W. E. Highsmith, J. S. Lambert and R. B. Belshe. Comparison of the safety, vaccine virus shedding, and immunogenicity of influenza

virus vaccine, trivalent, types A and B, live cold-adapted, administered to human immunodeficiency virus (HIV)-infected and non-HIV-infected adults. *J. Infect. Dis.*, 181: 725–728, Feb 2000.

83. J. C. King, P. E. Fast, K. M. Zangwill, G. A. Weinberg, M. Wolff, L. Yan, F. Newman, R. B. Belshe, A. Kovacs, J. G. Deville and M. Jelonek. Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 20: 1124–1131, Dec 2001.

84. M. B. Klein, Y. Lu, L. DelBalso, S. Cote and G. Boivin. Influenzavirus infection is a primary cause of febrile respiratory illness in HIV-infected adults, despite vaccination. *Clin. Infect. Dis.*, 45: 234–240, Jul 2007.

85. K. P. Klugman, S. A. Madhi and C. Feldman. HIV and pneumococcal disease. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, 20: 11–15, Feb 2007.

86. D. Konopnicki, A. Mocroft, S. de Wit, F. Antunes, B. Ledergerber, C. Katlama, K. Zilmer, S. Vella, O. Kirk and J. D. Lundgren. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*, 19: 593–601, Mar 2005.

87. J. M. Kramer, P. LaRussa, W. C. Tsai, P. Carney, S. M. Leber, S. Gahagan, S. Steinberg and R. A. Blackwood. Disseminated vaccine strain varicella as the acquired immunodeficiency syndrome-defining illness in a previously undiagnosed child. *Pediatrics*, 108: E39, Aug 2001.

88. A. T. Kroger, W. L. Atkinson, E. K. Marcuse and L. K. Pickering. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 55: 1–48, Dec 2006.

89. A. Kroidl, K. Huck, S. Weinspach, S. Gudowius, C. R. Mackenzie, M. Oette, D. Haussinger and T. Niehues. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) due to Bacille Calmette Guerin (BCG) in an HIV-positive child. *Scand. J. Infect. Dis.*, 38: 716–718, 2006.

90. F. P. Kroon, J. T. van Dissel, J. C. de Jong, and R. van Furth. Antibody response to influenza, tetanus and pneumococcal vaccines in HIV-seropositive individuals in relation to the number of CD4+ lymphocytes. *AIDS*, 8: 469–476, Apr 1994.

91. F. P. Kroon, J. T. van Dissel, J. Labadie, A. M. van Loon and R. van Furth. Antibody response to diphtheria, tetanus, and poliomyelitis vaccines in

relation to the number of CD4+ T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.*, 21: 1197–1203, Nov 1995.

92. F. P. Kroon, J. T. van Dissel, G. T. Rijkers, J. Labadie and R. van Furth. Antibody response to *Haemophilus influenzae* type b vaccine in relation to the number of CD4+ T lymphocytes in adults infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Infect. Dis.*, 25: 600–606, Sep 1997.

93. F. P. Kroon, G. F. Rimmelzwaan, M. T. Roos, A. D. Osterhaus, D. Hamann, F. Miedema and J. T. van Dissel. Restored humoral immune response to influenza vaccination in HIV-infected adults treated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 12: F217–223, Dec 1998.

94. J. A. Kurtzhals, K. Kjeldsen, I. Heron and P. Skinhoj. Immunity against diphtheria and tetanus in human immunodeficiency virus-infected Danish men born 1950–59. *APMIS*, 100: 803–808, Sep 1992.

95. M. Lao-araya, T. Puthanakit, L. Aurpibul, T. Sirisanthana, and V. Sirisanthana. Antibody response to hepatitis B re-vaccination in HIV-infected children with immune recovery on highly active antiretroviral therapy. *Vaccine*, 25: 5324–5329, Jul 2007.

96. J. C. Laurence. Hepatitis A and B immunizations of individuals infected with human immunodeficiency virus. *Am. J. Med.*, 118 Suppl 10A: 75S–83S, Oct 2005.

97. J. M. Lawrence, T. G. Osborn, R. Paro, C. Eaton, T. M. Hyers and T. L. Moore. Septic arthritis caused by *Hemophilus influenzae* type B in a patient with HIV-1 infection. *J. Rheumatol.*, 18: 1772–1773, Nov 1991.

98. B. R. Lee, S. L. Feaver, C. A. Miller, C. W. Hedberg and K. R. Ehresmann. An elementary school outbreak of varicella attributed to vaccine failure: policy implications. *J. Infect. Dis.*, 190: 477–483, Aug 2004.

99. J. Lenzer. Claim that smallpox vaccine protects against HIV is premature, say critics. *BMJ*, 327: 699, Sep 2003.

100. P. Lesprit, G. Pedrono, J. M. Molina, C. Goujard, P. M. Girard, N. Sarrazin, C. Katlama, P. Yeni, P. Morineau, J. F. Delfraissy, G. Chene and Y. Levy. Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. *AIDS*, 21: 2425–2434, Nov 2007.

101. M. J. Levin, A. A. Gershon, A. Weinberg, L. Y. Song, T. Fentin and B. Nowak. Administration of live varicella vaccine to HIV-infected children with current or past significant depression of CD4(+) T cells. *J. Infect. Dis.*, 194: 247–255, Jul 2006.
102. C. E. Lindenburg, M. W. Langendam, B. H. Benthem, F. Miedema and R. A. Coutinho. No evidence that vaccination with a polysaccharide pneumococcal vaccine protects drug users against all-cause pneumonia. *AIDS*, 15: 1315–1317, Jul 2001.
103. L. Loutan, P. Bovier and C. Herzog. Immunogenicity and safety of a virosomal hepatitis A vaccine in HIV-positive patients. *Vaccine*, 25: 6310–6312, Aug 2007.
104. S. A. Madhi, K. Petersen, M. Khoosal, R. E. Huebner, N. Mbelle, R. Muthupi, H. Saloojee, H. Crewe-Brown and K. P. Klugman. Reduced effectiveness of Hae-mophilus influenzae type b conjugate vaccine in children with a high prevalence of human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 21: 315–321, Apr 2002a.
105. S. A. Madhi, N. Ramasamy, T. G. Bessellar, H. Saloojee and K.P. Klugman. Lower respiratory tract infections associated with influenza A and B viruses in an area with a high prevalence of pediatric human immunodeficiency type 1 infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 21: 291–297, Apr 2002b.
106. S. A. Madhi, P. Adrian, L. Kuwanda, W. Jassat, S. Jones, T. Little, A. Soinen, C. Cutland, and K. P. Klugman. Long-term immunogenicity and efficacy of a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine in human immunodeficient virus infected and non-infected children in the absence of a booster dose of vaccine. *Vaccine*, 25: 2451–2457, Mar 2007.
107. I. Maida, V. Soriano, P. Barreiro, P. Rivas, P. Labarga and M. Nunez. Liver fibrosis stage and HCV genotype distribution in HIV-HCV coinfecting patients with persistently normal transaminases. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 23: 801–804, Jun 2007.
108. M. Marin, D. Guris, S. S. Chaves, S. Schmid, and J. F. Seward. Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 56: 1–40, Jun 2007.
109. L. E. Markowitz, E. F. Dunne, M. Saraiya, H. W. Lawson, H. Chesson and E. R. Unger. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of

the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*, 56: 1–24, Mar 2007.

110. E. E. Mast, C. M. Weinbaum, A. E. Fiore, M. J. Alter, B. P. Bell, L. Finelli, L. E. Rodewald, J. M. Douglas, R. S. Janssen and J. W. Ward. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. *MMWR Recomm Rep*, 55: 1–33, Dec 2006.

111. H. Masur, J. E. Kaplan and K. K. Holmes. Guidelines for preventing opportunistic infections among HIV-infected persons—2002. Recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. *Ann. Intern. Med.*, 137: 435–478, Sep 2002.

112. T. May and R. D. Silverman. 'Clustering of exemptions' as a collective action threat to herd immunity. *Vaccine*, 21: 1048–1051, Mar 2003.

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

114. E. Miron, I. Lavi, R. Kitov and A. Hendler. Vaccine effectiveness and severity of varicella among previously vaccinated children during outbreaks in day-care centers with low vaccination coverage. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 24: 233–236, Mar 2005.

115. C. J. Montoya, M. F. Toro, C. Aguirre, A. Bustamante, M. Hernandez, L. P. Arango, M. Echeverry, A. E. Arango, M. C. Prada, H.d.e.l. P. Alarcon and M. Rojas. Abnormal humoral immune response to influenza vaccination in pediatric type-1 human immunodeficiency virus infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, 102: 501–508, Jun 2007.

116. 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 and F. T. Cutts. Immunogenicity of standard-titer measles vaccine in HIV-1-infected and uninfected Zambian children: an observational study. *J. Infect. Dis.*, 196: 347–355, Aug 2007.

117. S. Nachman, S. Kim, J. King, E. J. Abrams, D. Margolis, A. Petru, W. Shearer, E. Smith, J. Moye, S. Blanchard, E. Hawkins, P. Bouquin, P. Vink, M. Benson, S. Estep and F. Malinoski. Safety and immunogenicity of a heptavalent

pneumococcal conjugate vaccine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatrics*, 112: 66–73, Jul 2003.

118. Allyn K. Nakashima and Ida M. Onorato. *AIDS and Other Manifestations of HIV-Infection*, chapter Chapter 38. *Immunizations, Vaccine-Preventable Diseases, and HIV Infection*, pages 947–971. Elsevier Academic Press, San Diego, 2004.

119. G. A. Neilsen, N. J. Bodsworth and N. Watts. Response to hepatitis A vaccination in human immunodeficiency virus-infected and -uninfected homosexual men. *J. Infect. Dis.*, 176: 1064–1067, Oct 1997.

120. K. M. Neuzil, C. S. Coffey, E. F. Mitchel and M. R. Griffin. Cardiopulmonary hospitalizations during influenza season in adults and adolescents with advanced HIV infection. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, 34: 304–307, Nov 2003.

121. K. L. O'Brien, A. J. Ruff, M. A. Louis, J. Desormeaux, D. J. Joseph, M. McBrien, J. Coberly, R. Boulos and N. A. Halsey. *Bacillus Calmette-Guerin complications in children born to HIV-1-infected women with a review of the literature.* *Pediatrics*, 95: 414–418, Mar 1995.

122. J. J. Ochnio, D. Patrick, M. Ho, D. N. Talling and S. R. Dobson. Past infection with hepatitis A virus among Vancouver street youth, injection drug users and men who have sex with men: implications for vaccination programs. *CMAJ*, 165: 293–297, Aug 2001.

123. W. T. O'Connor. Herd immunity and the HIV epidemic. *Prev Med*, 20: 329–342, May 1991. N. Odaka, L. Eldred, S. Cohn, A. Munoz, H. A. Fields, R. Fox, R. Solomon, R. Kaslow and B. F. Polk. Comparative immunogenicity of plasma and recombinant hepatitis B virus vaccines in homosexual men. *JAMA*, 260: 3635–3637, 1988.

124. P. L. Ogra. Comparative evaluation of immunization with live attenuated and inactivated poliovirus vaccines. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 754: 97–107, May 1995.

125. M. Opravil, W. Fierz, L. Matter, J. Blaser and R. Luthy. Poor antibody response after tetanus and pneumococcal vaccination in immunocompromised, HIV-infected patients. *Clin. Exp. Immunol.*, 84: 185–189, May 1991.

126. E. T. Overton, S. Sungkanuparph, W. G. Powderly, W. Seyfried, R. K. Groger and J. A. Aberg. Undetectable plasma HIV RNA load predicts success after hepatitis B vaccination in HIV-infected persons. *Clin. Infect. Dis.*, 41: 1045–1048, Oct 2005.

127. E. T. Overton, D. Nurutdinova, S. Sungkanuparph, W. Seyfried, R. K. Groger and W. G. Powderly. Predictors of immunity after hepatitis A vaccination in HIV-infected persons. *J. Viral Hepat.*, 14: 189–193, Mar 2007.
128. L. Paitoonpong and C. Suankratay. Immunological response to hepatitis B vaccination in patients with AIDS and virological response to highly active antiretroviral therapy. *Scand. J. Infect. Dis.*, 40: 54–58, 2008.
129. J. Palefsky. Human papillomavirus infection in HIV-infected persons. *Top HIV Med*, 15: 130–133, 2007.
130. N. Parvaneh, S. Shahm Mahmoudi, H. Tabatabai, M. Zahraei, T. Mousavi, A. R. Esteghamati, M. M. Gooya, S. Mamishi, R. Nategh and O. M. Kew. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis in a patient with MHC class II deficiency. *J. Clin. Virol.*, 39: 145–148, Jun 2007.
131. N. Pasricha, U. Datta, Y. Chawla, S. Singh, S. K. Arora, A. Sud, R. W. Minz, B. Saikia, H. Singh, I. James and S. Sehgal. Poor responses to recombinant HBV vaccination in patients with HIV infection. *Trop Gastroenterol*, 26: 178–182, 2005.
132. N. Pasricha, U. Datta, Y. Chawla, S. Singh, S. K. Arora, A. Sud, R. W. Minz, B. Saikia, H. Singh, I. James and S. Sehgal. Immune responses in patients with HIV infection after vaccination with recombinant Hepatitis B virus vaccine. *BMC Infect. Dis.*, 6: 65, 2006.
133. D. N. Pavlov, W. B. Van Zyl, J. Van Heerden, M. Kruger, L. Blignaut, W. O. Grabow and M. M. Ehlers. Prevalence of vaccine-derived polioviruses in stools of immunodeficient children in South Africa. *J. Appl. Microbiol.*, 101: 1367–1379, Dec 2006.
134. M. Penaranda, V. Falco, A. Payeras, Q. Jordano, A. Curran, A. Pareja, G. Samperiz, D. Dalmau, E. Ribera and M. Riera. Effectiveness of polysaccharide pneumococcal vaccine in HIV-infected patients: a case-control study. *Clin. Infect. Dis.*, 45: e82–87, Oct 2007.
135. F. Pippi, L. Bracciale, L. Stolzuoli, R. Giaccherini, E. Montomoli, C. Gentile, S. Filetti, A. De Luca, and C. Cellasi. Serological response to hepatitis B virus vaccine in HIV-infected children in Tanzania. *HIV Med.*, Jun 2008.
136. M. Popara, S. Pendle, L. Sacks, R. A. Smego and M. Mer. Varicella pneumonia in patients with HIV/AIDS. *Int. J. Infect. Dis.*, 6: 6–8, Mar 2002.

137. G. Pregliasco, V. Minolfi, A. Boschin, A. Andreassi and M. L. Profeta. A seroepidemiologic survey of immunity against poliomyelitis in a group of HIV positive and HIV negative drug addicts. *Eur. J. Epidemiol.*, 11: 693–695, Dec 1995.
138. M. Puoti, R. Bruno, V. Soriano, F. Donato, G. B. Gaeta, G. P. Quinzan, D. Precone, U. Gelatti, V. Asensi and E. Vaccher. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS*, 18: 2285–2293, Nov 2004.
139. T. Puthanakit, P. Oberdorfer, S. Punjaisee, P. Wannarit, T. Sirisanthana and V. Sirisanthana. Immune reconstitution syndrome due to bacillus Calmette-Guerin after initiation of antiretroviral therapy in children with HIV infection. *Clin. Infect. Dis.*, 41: 1049–1052, Oct 2005.
140. T. Puthanakit, L. Aupibul, S. Yoksan, T. Sirisanthana and V. Sirisanthana. Japanese encephalitis vaccination in HIV-infected children with immune recovery after highly active antiretroviral therapy. *Vaccine*, 25: 8257–8261, Nov 2007.
141. R. Ranieri, A. Veronelli, C. Santambrogio and A. E. Pontiroli. Impact of influenza vaccine on response to vaccination with pneumococcal vaccine in HIV patients. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, 21: 407–409, May 2005.
142. R. R. Redfield, D. C. Wright, W. D. James, T. S. Jones, C. Brown and D. S. Burke. Disseminated vaccinia in a military recruit with human immunodeficiency virus (HIV) disease. *N. Engl. J. Med.*, 316: 673–676, Mar 1987.
143. P. Reinert. Vaccins egoistes. Vaccins altruistes. *Dev Sante*, page 3, Jun 1998.
144. D. Rey, V. Krantz, M. Partisani, M. P. Schmitt, P. Meyer, E. Libbrecht, M. J. Wendling, D. Vetter, M. Nicolle, G. Kempf-Durepaire and J. M. Lang. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*, 18: 1161–1165, Jan 2000.
145. A. L. Ridolfo, S. Rusconi, S. Antinori, C. Balotta and M. Galli. Persisting HIV-1 replication triggered by acute hepatitis A virus infection. *Antivir. Ther. (Lond.)*, 5: 15–17, Mar 2000.
146. D. Rimland and J. L. Guest. Response to hepatitis A vaccine in HIV patients in the HAART era. *AIDS*, 19: 1702–1704, Oct 2005.

147. M. A. Ristola, J. M. Vuola, M. Valle and C. F. von Reyn. Antibody responses to intradermal recombinant hepatitis B immunization among HIV-positive subjects. *Vaccine*, 23:205–209, Nov 2004.
148. P. Rivas, M. D. Herrero, S. Puente, G. Ramirez-Olivencia and V. Soriano. Immunizations in HIV-infected adults. *AIDS Rev*, 9: 173–187, 2007.
149. M. C. Rodriguez-Barradas, J. E. Groover, C. E. Lacke, D. W. Gump, C. J. Lahart, J. P. Pandey and D. M. Musher. IgG antibody to pneumococcal capsular polysaccharide in human immunodeficiency virus-infected subjects: persistence of antibody in responders, revaccination in nonresponders, and relationship of immunoglobulin allotype to response. *J. Infect. Dis.*, 173: 1347–1353, Jun 1996.
150. M. C. Rodriguez-Barradas, J. Goulet, S. Brown, M. B. Goetz, D. Rimland, M. S. Simberkoff, K. Crothers and A. C. Justice. Impact of pneumococcal vaccination on the incidence of pneumonia by HIV infection status among patients enrolled in the Veterans Aging Cohort 5-Site Study. *Clin. Infect. Dis.*, 46: 1093–1100, Apr 2008.
151. H. M. Rosenblatt, L. Y. Song, S. A. Nachman, K. E. Stanley, P.A. Krogstad, G. M. Johnson and A. A. Wiznia. Tetanus immunity after diphtheria, tetanus toxoids, and acellular pertussis vaccination in children with clinically stable HIV infection. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 116: 698–703, Sep 2005.
152. R. W. Ryder, M. J. Oxtoby, M. Mvula, V. Batter, E. Baende, W. Nsa, F. Davachi, S. Hassig, I. Onorato and A. Deforest. Safety and immunogenicity of bacille Calmette-Guerin, diphtheria-tetanus-pertussis, and oral polio vaccines in newborn children in Zaire infected with human immunodeficiency virus type 1. *J. Pediatr.*, 122: 697–702, May 1993.
153. E. Santagostino, A. Gringeri, A. Rocino, A. Zanetti, R. de Biasi and P.M. Mannucci. Patterns of immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine in anti-HIV positive and negative hemophilic patients. *Thromb. Haemost.*, 72: 508–510, Oct 1994.
154. G. E. Schutze, N. C. Tucker and E. O. Mason. Failure of the conjugate pneumococcal vaccine to prevent recurrent bacteremia in a child with human immunodeficiency virus disease. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 20: 1009–1010, Oct 2001.
155. 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. The influence of HIV-1 exposure and infection on levels of passively acquired antibodies to measles virus in Zambian infants. *Clin. Infect. Dis.*, 45: 1417–1424, Dec 2007.

156. J. F. Seward, M. Marin and M. Vazquez. Varicella vaccine effectiveness in the US vaccination program: a review. *J. Infect. Dis.*, 197 Suppl 2: S82–89, Mar 2008.
157. H. Z. Shatat, A. M. Kotkat and A. G. Farghaly. Immune response to hepatitis B vaccine in haemodialysis patients. *J Egypt Public Health Assoc*, 75: 257–275, 2000.
158. M. Shim, I. Khaykis, J. Park and E. J. Bini. Susceptibility to hepatitis A in patients with chronic liver disease due to hepatitis C virus infection: missed opportunities for vaccination. *Hepatology*, 42: 688–695, Sep 2005.
159. N. J. Shire, J. A. Welge and K. E. Sherman. Efficacy of inactivated hepatitis A vaccine in HIV-infected patients: a hierarchical bayesian meta-analysis. *Vaccine*, 24: 272–279, Jan 2006.
160. G. K. Siberry and S. Tessema. Immune reconstitution syndrome precipitated by bacille Calmette Guerin after initiation of antiretroviral therapy. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 25: 648–649, Jul 2006.
161. M. H. Sjogren. Prevention of hepatitis B in nonresponders to initial hepatitis B virus vaccination. *Am. J. Med.*, 118 Suppl 10A: 34S–39S, Oct 2005.
162. D. J. Skiest and T. Machala. Comparison of the effects of acute influenza infection and Influenza vaccination on HIV viral load and CD4 cell counts. *J. Clin. Virol.*, 26: 307–315, Apr 2003.
163. J. S. Smith, L. Lindsay, B. Hoots, J. Keys, S. Franceschi, R. Winer and G. M. Clifford. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int. J. Cancer*, 121: 621–632, Aug 2007.
164. E. Spada, D. Genovese, M. E. Tosti, A. Mariano, M. Cucchini, L. Proietti, C. D. Giuli, A. Lavagna, G. E. Crapa, G. Morace, S. Taffon, A. Mele, G. Rezza and M. Rapicetta. An outbreak of hepatitis A virus infection with a high case-fatality rate among injecting drug users. *J. Hepatol.*, 43: 958–964, Dec 2005.
165. P. S. Sullivan, D. L. Hanson, M. S. Dworkin, J. L. Jones and J. W. Ward. Effect of influenza vaccination on disease progression among HIV-infected persons. *AIDS*, 14: 2781–2785, Dec 2000.
166. E. A. Talbot, M. D. Perkins, S. F. Silva and R. Frothingham. Disseminated bacille Calmette-Guerin disease after vaccination: case report and review. *Clin. Infect. Dis.*, 24: 1139–1146, Jun 1997.

167. E. Talesnik, P. A. Vial, J. Labarca, C. Mendez and X. Soza. Time course of antibody response to tetanus toxoid and pneumococcal capsular polysaccharides in patients infected with HIV. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, 19: 471–477, Dec 1998.
168. S. A. Tasker, W. A. O'Brien, J. J. Treanor, P. J. Weiss, P. E. Olson, A. H. Kaplan and M. R. Wallace. Effects of influenza vaccination in HIV-infected adults: a double-blind, placebo-controlled trial. *Vaccine*, 16: 1039–1042, 1998.
169. S. A. Tasker, J. J. Treanor, W. B. Paxton and M. R. Wallace. Efficacy of influenza vaccination in HIV-infected persons. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann. Intern. Med.*, 131: 430–433, Sep 1999.
170. S. A. Tasker, G. A. Schnepf, M. Lim, H. E. Caraviello, A. Armstrong, M. Bavaro, B. K. Agan, J. Delmar, N. Aronson, M. R. Wallace and J. D. Grabenstein. Unintended smallpox vaccination of HIV-1-infected individuals in the United States military. *Clin. Infect. Dis.*, 38: 1320–1322, May 2004.
171. S. C. Tayal and K. N. Sankar. Impaired response to recombinant hepatitis B vaccine in asymptomatic HIV-infected individuals. *AIDS*, 8: 558–559, Apr 1994.
172. C. L. Thio, E. C. Seaberg, R. Skolasky, J. Phair, B. Visscher, A. Munoz and D. L. Thomas. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *Lancet*, 360: 1921–1926, Dec 2002.
173. A. J. Tilzey, S. J. Palmer, C. Harrington and M. J. O'Doherty. Hepatitis A vaccine responses in HIV-positive persons with haemophilia. *Vaccine*, 14: 1039–1041, Aug 1996.
174. H. Valdez, K. Y. Smith, A. Landay, E. Connick, D. R. Kuritzkes, H. Kessler, L. Fox, J. Spritzler, J. Roe, M. B. Lederman, H. M. Lederman, T. G. Evans, M. Heath-Chiozzi and M.M. Lederman. Response to immunization with recall and neoantigens after prolonged administration of an HIV-1 protease inhibitor-containing regimen. ACTG 375 team. AIDS Clinical Trials Group. *AIDS*, 14: 11–21, Jan 2000.
175. D. Varon, R. Handsher, R. Dardik, S. Gitel, P. Ra'anani, M. Heim and U. Martinowitz. Response of hemophilic patients to poliovirus vaccination: correlation with HIV serology and with immunological parameters. *J. Med. Virol.*, 40: 91–95, Jun 1993.

176. M. Vazquez, P. S. LaRussa, A. A. Gershon, L. M. Niccolai, C. E. Muehlenbein, S. P. Steinberg and E. D. Shapiro. Effectiveness over time of varicella vaccine. *JAMA*, 291: 851–855, Feb 2004.
177. A. P. Veiga, J. Casseb and A. J. Duarte. Humoral response to hepatitis B vaccination and its relationship with T CD45RA+ (naive) and CD45RO+ (memory) subsets in HIV-1-infected subjects. *Vaccine*, 24: 7124–7128, Nov 2006.
178. M. A. Veras, W. T. Enanoria, E. A. Castilho and A. L. Reingold. Effectiveness of the polysaccharide pneumococcal vaccine among HIV-infected persons in Brazil: a case control study. *BMC Infect. Dis.*, 7: 119, 2007.
179. S. A. Villano, K. E. Nelson, D. Vlahov, R. H. Purcell, A. J. Saah and D. L. Thomas. Hepatitis A among homosexual men and injection drug users: more evidence for vaccination. *Clin. Infect. Dis.*, 25: 726–728, Sep 1997.
180. M. R. Wallace, C. J. Brandt, K. C. Earhart, B. J. Kuter, A. D. Grosso, H. Lakkis and S. A. Tasker. Safety and immunogenicity of an inactivated hepatitis A vaccine among HIV-infected subjects. *Clin. Infect. Dis.*, 39: 1207–1213, Oct 2004.
181. S. Weissman, C. Feucht and B. A. Moore. Response to hepatitis A vaccine in HIV-positive patients. *J. Viral Hepat.*, 13: 81–86, Feb 2006.
182. R. Wells, D. Fisher, A. Fenaughty, H. Cagle and A. Jaffe. Hepatitis A prevalence among injection drug users. *Clin Lab Sci*, 19: 12–17, 2006.
183. A. G. Winkvist, A. Roome and J. Hadler. Varicella outbreak at a summer camp for human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatrics*, 107: 67–72, Jan 2001.
184. E. K. Wong, N. J. Bodsworth, M. A. Slade, B. P. Mulhall and B. Donovan. Re-sponse to hepatitis B vaccination in a primary care setting: influence of HIV infection, CD4+ lymphocyte count and vaccination schedule. *Int J STD AIDS*, 7: 490–494, 1996.



ОИЗ
УКЦ

Москва
2009