

**ВАКСИНИРАНЕТО
НА ХИВ-СЕРОПОЗИТИВНИТЕ
ДЕЦА И ВЪЗРАСТНИ
В БЪЛГАРИЯ**

2014



**ВАКСИНИРАНЕТО
НА ХИВ-СЕРОПОЗИТИВНИТЕ
ДЕЦА И ВЪЗРАСТНИ
В БЪЛГАРИЯ**

2014

ПО-ЧЕСТИ СЪКРАЩЕНИЯ

АРТ	Антиретровирусна терапия
ВААРТ	Високоактивна антиретровирусна терапия
ВПБ	Ваксинапредотвратими болести
ОНД	Общност на независимите държави (републиките на бившия Съветски съюз без Грузия)
СЗО	Световна здравна организация
ХЖХИВ	Хора, живеещи с ХИВ
АСИР	Съветнически комитет по имунизациите към CDC
ВНІВА	Британска ХИВ асоциация
CDC	Центрове за контрол и превенция на заболяванията, САЩ
CHIVA	Асоциация за грижи за децата, подрастващите и младите хора с ХИВ във Великобритания
EACS	Европейско клинично дружество по СПИН
ECDC	Европейски център за превенция и контрол на заболяванията
EUVAC.NET	Европейска мрежа за епидемиологичен надзор на ВПБ
FDA	Американска агенция за храните и лекарствата
GACVS	Глобална съветническа група по безопасност на ваксините към СЗО
GAVI	Глобален алианс по ваксините и имунизациите
IDSA	Американско общество по инфекциозни болести
PENTA	Европейска педиатрична мрежа за лечение на СПИН
PIDS	Американско общество по детски инфекциозни болести
SAGE	Стратегическа съветническа експертна група по имунизациите към СЗО
SIEVE	Общество на независимите европейски експерти по ваксинациите
SHEA	Американско общество по епидемиология в здравеопазването

Материалът е предназначен преди всичко за общността на хората, живеещи с ХИВ и техните неправителствени организации, но информацията в него ще е от полза и за лекарите, ангажирани професионално със здравните проблеми на ХИВ-позитивните.

Автор:

д-р Станислава Попова

Фондация „Надежда срещу СПИН“
София
тел./факс: (02) 952 22 80, 0886 439 410
e-mail: hopehiv@abv.bg
skype: hopehiv
web: www.hope.aidsbg.info

Фондация „И“
Варна 9000, ул. Дебър 50
тел.: (052) 6926 576, 0896 024 758
e-mail: i-Foundation@aidsbg.info
web: www.aidsbg.info

Фондация „Позитивен избор“
Пловдив
тел.: 0888 530 525
e-mail: positive_choice@abv.bg
web: www.positive.aidsbg.info

Съдържание

За автора.....	5
Предговор.....	7
I. ВЪВЕДЕНИЕ	9
1. ХИВ инфекцията в ерата на ВААРТ	9
2. Започналата промяна в подхода за ваксиниране на ХЖХИВ	10
3. Експозиция и имунен отговор на причинителите на инфекции	11
4. Общи съображения за ваксиниране на ХЖХИВ.....	12
II. ВАКСИНИ	17
1. Живи ваксини.....	17
1.1. BCG ваксина	17
1.2. Ваксини с морбилна, паротитна и рубеолна компоненти.....	19
1.3. VZV ваксини	28
1.3.1. Варицелна ваксина	28
1.3.2. Зостер ваксина	31
1.4. Ротавирусни ваксини.....	31
1.5. Полиомиелитна орална ваксина (OPV)	32
1.6. Жива коремнотифна ваксина (Ty 21a)	33
1.7. Ваксина срещу жълта треска.....	34
2. Инактивирани/убити и други ваксини с неповишен риск за ХЖХИВ	35
2.1. Ваксини, съдържащи дифтериен (D/d) и тетаничен токсид (Т); ваксини, съдържащи DT/Td + коклюшен антиген (P/p) и ваксина DTaP-IPV-Hib	36
2.2. Убита полиомиелитна ваксина (IPV).....	42
2.3. Хемофилус инфлуенце тип b конюгирана ваксина (Hib).....	42
2.4. Хепатит А ваксина	44
2.5. Хепатит В ваксина (НерВ)	45
2.6. Хепатит А + В ваксина.....	49
2.7. Пневмококови ваксини	49
2.7.1. 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина (PPV23).....	50
2.7.2. Пневмококови конюгирани ваксини (PCV)	51
2.8. Менингококови ваксини	54
2.8.1. Полизахаридни менингококови ваксини	55
2.8.2. Конюгирани протеин-полизахаридни менингококови ваксини.....	55
2.9. Тривалентна инактивирана грипна ваксина (TIV)	58
2.10. Човешки папилома вирусни ваксини (HPV).....	61

2.11. Противобясна ваксина	62
2.12. Vi полизахаридна коремнотифна ваксина	63
2.13. Убити орални холерни ваксини	63
2.14. Ваксина срещу кърлежов енцефалит	64
Заклучителни думи от автора	65
Позовавания	66
Приложение 1. Имунизационен календар на Република България	73
Приложение 2. Ваксинации на ХИВ-серопозитивните деца	74
Приложение 3. Ваксинации на ХИВ-серопозитивните възрастни	75
Приложение 4а. Класификация на свързания с ХИВ инфекцията имунен дефицит (СЗО, 2006)	76
Приложение 4б. Определяне на имунния дефицит според стойностите на CD4 клетките (Green Book 2007)	76
Приложение 5. Страни с риск от трансмисия на жълта треска	76
Приложение 6. Страни ендемични за кърлежов енцефалит	77

За автора

Авторът на тази брошура, д-р Станислава Попова, вече близо 30 години присъства повече или по-малко в живота на хората, живеещи с ХИВ (ХЖХИВ) в България. В началото на 80-те години интересът ѝ към проблемите на ХИВ/СПИН е продиктуван от работата ѝ като научен сътрудник по епидемиология на заразните болести. Като такъв е включена в разработването от Министерство на здравеопазването (МЗ) на първото законодателство в областта на ХИВ/СПИН у нас, с чиято рестриктивност не е съгласна, но няма власт да промени. Започва работа в МЗ в началото на 1989 г., като месеци по-късно демократичните промени правят възможно преминаването към един по-разумен, недискриминационен подход за превенция и контрол на разпространението на ХИВ с участието на самите хора, живеещи с ХИВ и в тясно сътрудничество със Световната здравна организация (СЗО). Ръководи първата Национална програма по ХИВ/СПИН през периода 1990-1995 г.

Още от самото начало на работата ѝ в МЗ, д-р С. Попова е посрещната сърдечно от СЗО като координатор на Националната програма по имунизациите. От този период датира началото на модернизиранието на имунизационното дело в България – въвеждането на масовата имунизация срещу хепатит В на новородените и здравните служители и на трикомпонентната ваксина MMR (1992 г.).

В продължение на близо 20 години д-р С. Попова е била многократно консултант и временен съветник на СЗО по проблемите на имунизациите във всички страни от ОНД и Грузия, повечето страни на Балканския полуостров и страни извън Европейския регион като Монголия, Бангладеш и др. За всички тези страни, както и за нашата по време на работата ѝ в МЗ, тя е разработила многобройни методични указания, програми и нормативни документи.

Била е член на Европейската съветническа група на СЗО по имунизациите, която определя политиката по имунизациите в Европейския регион и на Независимия комитет при GAVI (Глобален алианс по ваксините и имунизациите).

През 2010 г. фондация „Надежда срещу СПИН“ издаде брошурата „Ваксинирането на ХИВ-серопозитивните деца и възрастни в България“, която по същество бе осъвременен вариант на материал, написан от д-р С. Попова по поръчение на фондацията през 2008 г. Осъвременяването бе свързано с въвеждането на две нови ваксини в имунизационния календар на Р. България, с наличието на нови препоръчителни ваксини и изменения в терапевтичния подход към ХИВ инфекцията, както и с променящите се перспективи за имунизация на ХЖХИВ.

И предходното (изчерпано вече), и настоящото допълнено и осъвременено издание остават в глобален план сред единичните обзорни публикации, специално посветени на ваксинициите на децата и възрастните, живеещи с ХИВ.

ПРЕДГОВОР

През първите години от епидемичното разпространение на ХИВ в България съществуваша опасения от възникване на значителен брой педиатрични случаи, поради епидемиологичните данни за водещ хетеросексуален път на предаване на инфекцията. Тези опасения не се оправдаха и новорегистрираните случаи на вертикално предаване на ХИВ се задържат на постоянно ниско ниво. Това е свързано от една страна с намаляване значимостта на хетеросексуалния път на предаване на инфекцията и със забавяне темпа на развитие на епидемията, а от друга – с откриването на инфекцията при значителна част от бъдещите ХИВ-серопозитивни майки по време на бременността и предприемането на профилактика с адекватна антиретровирусна терапия. Поради голямата динамиката на миграционните процеси през последните години обаче е възможно броят на педиатричните случаи да се увеличи с ХИВ-инфектирани деца, родени в други страни на света и/или от майки, идващи от други страни.

Свободното придвижване на гражданите на Европейския съюз по цялата му територия и емигрантските вълни от страни с конфликтни ситуации са вероятно едно от основанията за разработването на унифицирани „Указания за ваксиниране на ХИВ-инфектираните деца в Европа“ от Европейската педиатрична мрежа за лечение на СПИН (PENTA)* и Асоциацията за грижи за децата, подрастващите и младите хора с ХИВ във Великобритания (CHIVA)²⁰. Експертната група, разработила указанията, отчита като неприемлив факта, че в Европа в ерата на високоактивната антиретровирусна терапия (ВААРТ), водеща до възстановяване на имунитета при голяма част от ХИВ-позитивните деца, все още немало от тях боледуват и умират от ваксинопредотвратими болести (ВПБ). Причините за това са: недостатъчен ваксинален обхват, непълно възстановен имунитет по време на първичната имунизация, използване на неподходящи ваксинални препарати или схеми на ваксинация.

Тези указания, както и указанията за имунизация на ХИВ-позитивните възрастни на една от най-авторитетните професионални асоциации в областта на ХИВ/СПИН – Британската ХИВ асоциация (British HIV Association, BHIVA)²⁷ са голяма крачка напред към изграждането на регионална стратегия за предпазване на ХЖХИВ от ваксинопредотвратими болести и техните последици.

И двата документа акцентират върху промените в имуногенността и реактогенността на ваксинациите като цяло и на отделните ваксини при ХЖХИВ с частично или напълно възстановена от ВААРТ имунна система. Те биха могли да послужат, заедно с новите „Консолидирани указания за прилагане на антиретровирусните медикаменти за лечение и превенция на ХИВ“ на СЗО от 2013 г.²², като фундамент за създаване на специфични за ХЖХИВ указания за ваксинопрофилактика от страна както на международните (СЗО и CDC**), така и на националните здравни институции.

Още една крачка в тази посока са указанията за практикуващите клиницисти относно ваксинирането на хората с нарушена имунокомпетентност, изготвени от Американското общество по инфекциозни болести (IDSA) през 2013 г.^{***}, започващи с отговор на въпроса: „Кой е отговорен за ваксинирането на имунокомпрометираните пациенти

* Основана през 1991 г. с цел осъществяване на колаборация между педиатричните ХИВ центрове в Европа.

** Центрове за контрол и превенция на заболяванията (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) - федерална агенция към Департамента по здравеопазване на САЩ.

*** Rubin, L.G. et al., 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host, Clinical Infectious Diseases, 2013.

и членовете на техните домакинства?” и той е: „Специалистите, които се грижат за имунокомпрометираните пациенти, споделят отговорността за осигуряване на подходящите ваксинации на имунокомпрометираните пациенти/членовете на техните домакинства с предоставящите първична здравна помощ.” Този отговор обаче е последван от условния знак (), показващ, че това не е официалната позиция на CDC.*

В нашата страна също липсва официален регламент на отговорността за имунизациите на ХЖХИВ. Предпазването от ВПБ чрез ваксинации не е включено като елемент в мерките за подобряване качеството на живот на ХИВ-серопозитивните деца и възрастни в Националната програма за превенция и контрол на ХИВ (2008-2015 г.), а Наредба №15/12.05.2005 г. на МЗ за имунизациите в Р. България визира само принципни положения като препоръки и противопоказания за отделните ваксини, основаващи се единствено на безсимптомност или клинична проявеност на ХИВ инфекцията, което е крайно недостатъчно за преценка на съотношението полза/риск при всеки ХИВ-серопозитивен. Така в условията на сравнително благоприятната у нас епидемична обстановка по отношение на редица ВПБ, непознаването на променената епидемиология на други ВПБ и опасения, датиращи от времето преди ерата на ВААРТ, много деца и възрастни, живеещи с ХИВ, не се възползват от възможностите за подобряване качеството им на живот със средствата на имунопрофилактиката.

Всичко това ме провокира в настоящото допълнено издание на брошурата да поставя по-голям акцент върху някои особености на клиничните прояви на ВПБ при ХЖХИВ, на новите проучвания за ефекта на всяка ваксинация в условията на ВААРТ и на указанията на PENTA/CHIVA и BHIVA, наравно с новите препоръки на СЗО и CDC и да включва в адресатите на материала общопрактикуващите лекари и медицинските специалисти, ангажирани с лечението на ХЖХИВ.

В предишното издание умишлено избегнах адресирането му към медицинските специалисти поради това, че считах и продължавам да считам, че за тях е необходимо по-детайлно представяне на проблемите в безусловно законодателен аспект. Но тъй като засега липсват материали за спецификата на имунопрофилактиката при ХЖХИВ на български език, предназначени за медицински професионалисти, си позволявам да включа тези специалисти в адресатите, без да претендирам за дидактично представяне на каквито и да е аспекти от ваксинапрофилактиката.

И накрая, бих използвала думите на няколко датски инфекционисти и епидемиолози като послание към българските им колеги: „ ... общо подобрена прогноза с перспектива за почти нормална продължителност на живота е от значение както за самите ХИВ-позитивни, така и за техните лекари. Днес пациентите могат да правят планове за професионалната си кариера, да избират пенсионен план, да създават семейства – неща, които само преди няколко години бяха за тях невъзможен лукс. Днес те могат да очакват да се отнасят към тях като към всеки друг член на обществото...”¹⁰

В контекста на предпазването от ВПБ, това означава, че всеки човек, живеещ с ХИВ, има право на ваксинация и че лекарите, поели грижите за ХИВ-позитивните, трябва да са в състояние да им предоставят достатъчно данни за ползата и рисковете от всяка ваксина конкретно в условията на тяхната ХИВ инфекция, за да могат те да направят информиран избор. Искрено се надявам тази брошура да бъде от полза както за медицинските специалисти, така и за ХЖХИВ и техните близки, за да могат повече български ХИВ-позитивни деца и възрастни да избегнат последиците от неоснователно непредотвратени ВПБ.

„Формулирането на ХИВ-специфични указания за имунизация е важно днес, когато високоактивната антиретровирусна терапия променя естествения ход на ХИВ инфекцията, когато се променят ваксиналните практики и са налице нови ваксини.“

A. M. Geretti, Комитет по имунизациите на Британската ХИВ асоциация (BHIVA)²⁷

I. Въведение

1. ХИВ инфекцията в ерата на ВААРТ

Високоактивната антиретровирусна терапия (ВААРТ), която бе въведена през 1996 г., промени естествения ход на ХИВ инфекцията, често наричана „чумата на 20 век“ поради неизбежното ѝ по онова време прогресиране към СПИН и смъртен изход. Последвалите изменения в клиничната и епидемиологичната характеристики на ХИВ инфекцията са толкова големи, че послужиха като основание периодът от 1996 г. насам да бъде обозначен като **„ера на ВААРТ“**.

Ефикасното потискане на вирусната репликация и възстановяването на имунната система⁵ при повечето от приемащите ВААРТ намалиха драстично честотата на СПИН-дефиниращите опортюнистични инфекции^{2,3,4,8,16}, а оттам и на заболяемостта и смъртността от СПИН^{3,8,15,17} и увеличиха продължителността на живота на ХИВ-позитивните, доближавайки я за възрастните ХЖХИВ в икономически развитите страни до тази на останалата част от населението^{9,10,14}

По данни на проспективното проучване PACTS*, общата смъртност в ерата на ВААРТ в кохортата на САЩ от перинатално инфектираните през периода 1986-2004 г. деца е шест пъти по-ниска от периода преди нея, а 94% от приемащите комбинирана антиретровирусна терапия (АРТ) са достигнали 10-годишна възраст⁸.

Тези забележителни промени в клиничните параметри на ХИВ инфекцията дадоха основание за предефиниране на ХИВ инфекцията в условията на успешна ВААРТ като **хронично инфекциозно заболяване с добра прогноза**.

През последните петнадесетина години, на фона на почти изравнената с останалото население на Европейския регион смъртност при възрастните ХЖХИВ, получаващи ВААРТ и имащи брой на CD4 клетки $\geq 500/\text{мм}^3$ ^{15,17}, се наблюдава тенденция към уеднаквяване на причините за смърт, но се отчита и наличието на фактори, съдействащи за повишаване на заболяемостта и смъртността от несвързани с ХИВ болести^{11,12,15,18}. Поради това все повече медицински професионалисти разбират смисъла на афоризма, тръгнал вероятно от специалисти, пряко ангажирани с лечението на ХИВ: *„Повечето ХИВ-позитивни, приемащи ВААРТ, ще умрат с ХИВ, но не от ХИВ“*. А той е, че възрастните с добре контролирана ХИВ инфекция са застрашени повече от болести, характерни за съответната възраст и от неопортюнистични инфекции, отколкото от самата ХИВ инфекция. При децата също се наблюдава нарастване на честотата и относителния дял на причините за смърт, несвързани с ХИВ инфекцията^{3,8},

* Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (Колаборативно проучване върху перинаталното предаване на СПИН)

включително ваксинапредотвратими болести (ВПБ)²⁰.

Налагащият се извод за необходимостта от цялостна оценка на здравословното състояние на ХИВ-позитивните, от познаване на спецификата на несвързаните с ХИВ болести и инфекции в условията на контролирана ХИВ инфекция и техните превенция и лечение намира израз в указанията на Европейското клинично дружество по СПИН (European AIDS Clinical Society, EACS). В седмата му версия (2013 г.) се акцентира повече, отколкото в предходните, върху значимостта на някои ваксинапредотвратими болести за здравето и живота на ХИВ-позитивните и се дават препоръки за ваксинация¹⁸.

2. Започналата промяна в подхода за ваксиниране на ХЖХИВ

Ваксинирането на ХИВ-позитивните деца и възрастни навсякъде по света, включително в Европейския регион^{20,25}, е под оптималното поради недооценяване на опасностите от ВПБ за хората с нарушена имунокомпетентност, страха от странични явления и разпространеното схващане, че ваксинирането е безсмислено при хора с нарушено функциониране на имунната система²⁵.

За тази ситуация от голямо значение е фактът, че значителна част от проучванията върху имунния отговор при ваксиниране на ХИВ-позитивни деца и възрастни срещу „класическите“ ВПБ са правени преди 1996 г., т.е. без отчитане на ефекта на ВААРТ върху имунната система, но резултатите от тях продължават да се ползват при вземането на решения „за“ или „против“ имунизация на ХЖХИВ с възстановена от ВААРТ имунна система.

В ерата на ВААРТ взните при търсенето на баланса между ползата и риска от имунизирани на ХИВ-позитивните срещу повечето ВПБ са решително наклонени към ползата.

Днес редица специалисти в областта на ХИВ/СПИН считат, че е дошло време за промяна в подхода за ваксиниране на ХИВ-позитивните деца и възрастни. Между тях са: проф. Claire-Anne Siegrist, директор на Колаборационния център по ваксинална имунология на СЗО, според която е необходимо „прекрояване на ваксиналните стратегии“ и „оптимизиране на имунизационния календар за пациентите с ограничена имунокомпетентност въз основа на по-добро разбиране на това, което подкрепя или ограничава ефикасността на ваксините при специфичните обстоятелства“²⁵; проф. А. М. Geretti, член на BHIVA и EACS, която изтъква важността от „формулирането на ХИВ-специфични указания за имунизация“²⁷; имунолози като А. Sagigi и N. Cotugno, според които трябва да се разработват нови рационални ваксинални стратегии с персонализиране на схемата за имунизация за всеки ХИВ-позитивен^{19,23} и др.

Поради липсата на проучвания обаче, доказващи ефективността на ваксините* при ХИВ-позитивните, оскъдността и закъснялото извършване на контролирани проучвания върху имуногенността на различните ваксини при ХИВ-инфектирани деца и възрастни²⁵ с или без прилагане на ВААРТ, препоръките в единичните засега „ХИВ-специфичните указания за имунизация... са повече израз на консенсус, извлечен от дескриптивни проучвания, клиничен опит и експертно мнение.“²⁷

Така въпреки осъзнатата необходимост от аргументирани, детайлни указания за ваксинация на ХЖХИВ в ерата на ВААРТ, засега „специфичните“ указания, даващи препоръки за приложението на всички ваксини, използвани за общото население, са само две. Това са ука-

* За разлика от качеството „имуногенност“ на една ваксина, което се определя по нивото на имунния отговор у имунизирани, ефективността на една ваксина се измерва с намаляването на честотата на болестта при имунизирани в сравнение с неимунизирани, което изисква провеждане на специални проучвания.

занието на BHIVA* за имунизация на ХИВ-инфектираните възрастни (2008 г.)²⁷ и указанието на PENTA** и CHIVA*** за ваксиниране на ХИВ-инфектираните деца в Европа (2012 г.)²⁰, които са разработени въз основа на клинично-имунологични проучвания от периода след 1996 г.

3. Експозиция и имунен отговор на причинителите на инфекции

Експозицията на болестотворни микроби (патогени), както и отговорът чрез защитните механизми на имунната система продължават през целия живот на човека.

В повечето случаи хората с ненарушена имунокомпетентност дори не забелязват многобройните битки, спечелени със силите и средствата на вродения имунен отговор, който започва веднага след навлизането на патоген в организма, не е специфичен (не е адресиран към отделни микробни видове), а когато бъде унищожен патогенът, в имунната система не остава „спомен“ от срещата с него.

Ако механизмите за защита, с които разполага вроденият имунитет, се окажат недостатъчни за унищожаване на инфекциозния причинител, той активира посредством молекули посредници (цитокини) т. нар. адаптивен (придобит, специфичен) имунен отговор, чийто ефекторни клетки са Т- и В-лимфоцитите.

Успешното развитие на адаптивен имунитет зависи от взаимодействието между хуморалния и клетъчно-медиаторния имунен отговор, на сътрудничеството между Т- и В-лимфоцитите за унищожаване на нашествениците.

Капацитетът на Т- и В-лимфоцитите на имунната система да отговарят на чужди антигени е почти безкраен. При първата среща (първичната инфекция) с даден антиген броят на лимфоцитите, имащи готовност да реагират с него благодарение на притежаването на повърхностни структури, съответстващи на антигена, е много малък. В резултат на експозицията техният брой нараства многократно. Образуват се клонове от „паметови“ Т- и В-клетки и образно казано имунната система запазва „спомен“ за конкретния антиген. Това свойство на адаптивния имунитет, обозначаващо като „имунологична памет“, е в основата на мигновения, ефективен отговор при повторна среща със същия антиген, който е много по-интензивен от първичния и се обозначава като вторичен.

Веднъж създадена имунологичната памет персистира дълго, често пожизнено, но тя се и поддържа („освежава“) от срещите с циркулиращите в популацията микробни причинители.

Имунологичната памет е в основата не само на индивидуалния, но и на „сборния“ имунитет, наричан популационен или колективен, който определя интензивността на разпространение на различните инфекции в обществото.

По идентичен на описания за естествения активен имунитет сценарий, се създава и изкуственият активен имунитет, целящ предпазване от инфекциозни болести чрез развитие на имунологична памет към причинителите им посредством ваксини.

Принципно е възможно създаването на ваксини за предпазване от почти всички инфекции с доказан причинител, изяснена роля на отделните антигени в патогенезата на съответната инфекция и потвърдена имуногенност и безопасност на потенциалната ваксина, т.е. много инфекции и инфекциозни болести са ваксинаопредотвратими. На практика обаче се

* Британска ХИВ асоциация – професионална асоциация на медицинските специалисти, занимаващи се с лечението на ХИВ във Великобритания

** Европейска педиатрична мрежа за лечение на СПИН

*** Асоциация за грижи за децата, подрастващите и младите хора с ХИВ във Великобритания

разработват, произвеждат и прилагат предимно ваксини срещу болести, имащи значимост за всички хора или за големи групи от населението.

Световната здравна организация актуализира периодично препоръчителния имунизационен календар за всички страни и за отделните региони на света въз основа на анализ на значимостта на различните ВПБ за общественото здраве и промотира цели за борба с тях – от ефективен контрол до елиминация/ерадикация.

4. Общи съображения за ваксиниране на ХЖХИВ

Високият популационен имунитет към отделните ВПБ (процентът на имунните в едно население), поддържан чрез ваксиниране, „пази“ неимунните, включително хората с ограничена имунокомпетентност, които често боледуват по-тежко и с по-голяма вероятност от усложнения и дори фатален изход. Началото на спада на популационния имунитет при ВПБ с традиционно висок имунизационен обхват на населението обаче често остава незабелязан и се оценява едва при възникването на епидемични взривове, при които понякога се налага ваксиниране и на ХЖХИВ в не най-подходящото за тях време.

Повишената възприемчивост към инфекции на ХЖХИВ се дължи на селективното инфектиране от ХИВ на важни както за вродения, така и за придобития имунитет клетки – т. нар. Т-хелпери*, макрофаги и дендритни клетки.

Най-значително е засягането на Т-хелперите, наричани още CD4 клетки (по наименованието на молекулата, експресирана на повърхността на зрелите клетки, която е първичният рецептор за ХИВ).

Важността на тези лимфоцитни клетки за правилното и съгласувано функциониране на имунната система намира отражение в сравняването им с „диригента на оркестъра“, „генерала на армията“ и пр. Накратко „хелперните“ им функции, осъществявани чрез отделяни от тях химични вещества, се изразяват в подпомагане на: активирането на фагоцитите, превръщането на В-клетките в плазмоцити, произвеждащи специфичните антитела за обезвреждане на микробите (хуморален имунитет) и активирането на Т-клетките „убийци“ (CD8 клетки), унищожавачи заразените с вируси или вътреклетъчни бактерии клетки (клетъчен имунитет).

Инфекцията с ХИВ води до прогресиращо намаляване на CD4 клетките и дисфункция на Т- и В-клетъчните раздели на имунната система още по време на първичната ХИВ инфекция (ПИ) при една и съща динамика на нарушенията у инфектираните деца и възрастни²³. Паралелно с това се наблюдава и постепенно намаляване на запаса от В-паметови клетки, което е по-изразено в хроничната фаза на ХИВ инфекцията и се свързва с по-слаб и по-малко продължителен имунен отговор при ваксиниране^{6,26,105}.

Възрастните ХИВ-позитивни имат имунологично предимство пред децата с перинатална ХИВ инфекция поради факта, че инфектирането им с ХИВ е настъпило при вече напълно развита имунна система, след като обикновено в миналото са имали експозиция на естествените причинители на редица инфекциозни болести или на ваксинални антигени на „детските“ ВПБ и са развили имунологична памет към тези причинители²¹. Затова техният имунен отговор при „контакт“ с някои инфекциозни болести или ваксини срещу тях е вторичен (бустерен) и при ХЖХИВ с възстановена от ВААРТ имунна система има голяма вероятност да е добър. Така че, прекараните детски инфекции могат да предпазят възрастните ХИВ-позитивни от тях, а

* helper (англ. ез.) - помощник

повторното ваксиниране на имунизираните като деца може да им осигури дълготраен имунитет към тези инфекции.

При перинатално инфектираните деца, каквито са над 90% от педиатричните случаи на ХИВ инфекция, инфектирането става в условията на развиваща се, не напълно компетентна имунна система. При 10-20% от тях ХИВ инфекцията се характеризира с висока вiremия, рязко спадане на CD4 клетките, къс инкубационен период и развитие на клинична симптоматика преди навършване на 18-месечна възраст, а при други ХИВ инфекцията има хроничен ход, както при възрастните^{5,105}.

Високият вирусен товар при децата се задържа по-дълго поради големия брой „прицелни“ клетки, където ХИВ се размножава* и непрекъснатото стимулиране и активиране на тези клетки от нови естествени и ваксинални антигени, правещи ги идеална среда за репликация на вируса⁵.

Загубата на В-паметови клетки прогресира в хода на ХИВ инфекцията – от сравнително слабо изразена по време на ПИ до много голяма по време на хроничната инфекция (ХИ). При ХИ се наблюдава корелация между ниския процент на В-паметови клетки и намаления брой на CD4 клетките²⁶.

Поради това процентът на циркулиращите паметови В-клетки се приема като нов маркер за прогресиране на ХИВ инфекцията, а добрият анти тялов отговор при имунизация на ХИВ-позитивни с висок брой CD4 клетки и на ХИВ-позитивни с първична инфекция намира обяснение в близките до нормалните нива на циркулиращите В-паметови клетки и относително запазената функция на Т-хелперите при тези пациенти²⁶.

ВААРТ, приложена по време на ПИ, намалява вiremията и възстановява в значителна степен броя на CD4 клетките.

Ето защо, **съчетаването на ваксиналните и терапевтичните стратегии** е от изключителна важност за предпазване на ХЖХИВ от ваксинопредотвратими болести.

Проучвания през последните години^{6,19,26} показват ключовата роля на **времето на започване на ВААРТ** за запазване интегритета на В-клетките и продължителността на хуморалния отговор при вертикално инфектирани деца. Според едно от тях, децата, при които терапията е започната преди навършване на 12 месеца, поддържат висок процент В-клетки на имунологичната памет, сравним с този при неинфектираните деца, запазват способността си при ваксиниране да генерират антиген специфични В-клетки и поддържат титри на антителата над праговите защитни стойности⁶.

Друго неотдавнашно проучване потвърждава извода, че при децата с перинатална ХИВ инфекция е възможно постигане на супресия на ХИВ, която да е в състояние да „реконструира“ дотолкова имунната система, че при ваксинация да се получат адекватни и трайни защитни титри на антитела само, когато ВААРТ е приложена по време на първичната ХИВ инфекция²³. Наблюдаваното по-бързо и по-пълно възстановяване на имунната система при ХИВ-позитивните деца < 1-годишна възраст, отколкото при по-големите деца и възрастните, се свързва с възстановяване функционирането на тимуса^{5,19,23}.

Анализът на данните от 38 публикувани проучвания върху ефекта от имунизациите при ХИВ-позитивните деца също показва, че имунизираните преди започване на ВААРТ деца са с по-нисък имунен отговор, но отговарят добре на реваксиниране, а ранното включване на ВААРТ преди започване на рутинните детски ваксинации запазва способността за адекватен

* Броят на CD4 лимфоцитите е най-голям при раждането и в неонаталния период и постепенно намалява, достигайки към 6-7-годишна възраст броя при възрастните¹⁰⁵.

имунен отговор. Това е свързано с „реконституцията“ на имунната им система в резултат на терапията²⁸.

За постигането на оптимална имунна реконституция при инфектираните с ХИВ деца новите указания на СЗО (2013 г.) препоръчват започване на ВААРТ веднага след доказване на инфекцията при всички деца < 5-годишна възраст без съобразяване с каквито и да е имунологични или клинични показатели²².

Тази препоръка, както и препоръката за начало на ВААРТ при възрастните, подрастващите и децата ≥ 5 години при CD4 клетки $\leq 500/\text{мм}^3$ несъмнено ще доведе до значително подобряване на защитеността на много ХЖХИВ от ВПБ поради подобряване на неспецифичните и специфични механизми на имунна защита.

Независимо от това, не трябва да се забравя, че постиганата чрез ВААРТ реконституция на имунната система не е абсолютно пълна и непоклатима и че ваксинирането на ХЖХИВ срещу заразни болести, за които има ефикасни ваксини, си остава приоритет.

Подобряването на качеството на живот на ХИВ-позитивните с успешен контрол на инфекцията увеличава при много от тях вероятността от излагане на риск от заразяване с ВПБ по време на работа, участие в забавления или пътуване. Това налага преразглеждане на традиционните контраиндикации за приложение на някои от живите ваксини при ХИВ-инфектираните с „възстановен“ в резултат на ВААРТ имунитет²⁷.

Решението дали да се имунизира конкретният ХИВ-позитивен човек трябва да се взема съвместно от личния лекар/ХИВ-серопозитивния и наблюдаващия състоянието на ХИВ инфекцията лекар.

При вземането на решение трябва да се обсъдят внимателно:

- ползата и риска от имунизиранието при конкретната епидемиологична обстановка за даденото заболяване
- степента на нарушение на имунната система

При децата стремежът е да се спазва националният имунизационен календар²⁰, а при възрастните – да се определя рискът от отделните ВПБ съобразно имунизационния/имунологичния статус на конкретния ХИВ-позитивен^{18,27} и епидемичната обстановка.

Въпреки че има и други показатели за преценка на вероятността от развитие на добър имунен отговор и риска от странични ефекти при ваксинация, в практиката за тази цел най-често се използват **броят на CD4 клетките** или техният **процент от общия брой лимфоцити**. Когато този брой е < 200 клетки/ мм^3 , респ. $< 15\%$ за децата от 0 до 13 години и $< 14\%$ за лицата над 13 години²⁴, вероятността за дълготрайна защитеност е малка, но решението се взема и при преценка на непосредствения риск от заразяване. По-подробни указания „за“ или „против“ дадена имунизация чрез определяне степента на имунодефицита в съответствие с възрастта са дадени в Приложение 4а (по СЗО²⁴) и 4б (по т. нар. Зелена книга на Великобритания³⁰).

Един често повдиган въпрос е, могат ли ваксините да влошат хода на ХИВ инфекцията, индуцирайки повишаване на репликацията на ХИВ? Наблюденията показват, че ако това стане, то лесно се контролира от ВААРТ, а освен това естествената инфекция, срещу която се прави ваксинацията стимулира много по-силно репликацията на ХИВ. Това временно повишаване според опитни клиницисти, ангажирани с лечение и имунизирани на ХЖХИВ, е без клинично значение. Техният съвет е да се избягва определяне на вирусния товар няколко седмици след имунизацията, за да не се тълкува погрешно повишеният товар като израз на недобра ефективност на ВААРТ²⁹.

Често наблюдаваното подобряване на имунния отговор към ваксините вследствие при-

лагането на ВААРТ е в основата на препоръки като извършване на рутинните имунизации на фона на започната терапия, повторение на някои ваксинации, дали недостатъчен имунен отговор след имунна реконституция (повишаване броя на CD4 клетките) или отлагането им за времето, когато се очаква постигането на това, както и допълнителни приеми на ваксина^{19,27,29}.

Рисквете от странични ефекти при ХЖХИВ са свързани основно с **естеството на ваксиналния препарат**, но **имунореконституцията**, постигната чрез ВААРТ, намалява риска от странични ефекти и в много случаи измества оценката на съотношението полза/риск на страната на ваксинацията²⁷.

- **Убитите/инактивираните** ваксини, както и **токсоидите** и **субединичните** ваксини не носят по-голям риск за ХЖХИВ, отколкото за хората с неувредена имунна система. Такива ваксини, прилагани у нас са: DTP (ДТК, детска ваксина дифтерия-тетанус-коклюш), DT (ДТ, детска ваксина дифтерия-тетанус), Td (Тд, ваксина за възрастни – тетанус-дифтерия), полиомиелитна (IPV), хепатит В (HepB), хепатит А, хепатит А+В, пневмококови, грипна, Хемофилус инфлуенце тип b (Hib), противобясна и папилома вирусна ваксина (HPV).

Въведената в имунизационния календар през 2010 г. комбинирана петкомпонентна ваксина DTap-IPV-Hib също спада към ваксините, спрямо които няма повишен риск от странични ефекти за ХИВ-позитивните. Тя съдържа три токсоида (дифтериен, тетаничен и коклюшен), един коклюшен антиген, инактивирана полиомиелитна ваксина и конюгирана ваксина срещу Хемофилус инфлуенце тип b. У нас тя е популярна като „пентаваксина“, за което вероятно допринеся търговското име на използвания понастоящем препарат (Pentaxim на Sanofi Pasteur). Някои производители включват „пента“ в търговското наименование на ваксината си, за да подчертаят, че тя предпазва от пет инфекциозни болести, но компонентите на техните препарати не са непременно същите, каквито са във ваксината, използвана у нас. Някои петкомпонентни ваксини като Penta (производител JMI) и индийската Pentavac PFS например съдържат вместо IPV хепатит В компонента. Съществуват и хексаваксини (шесткомпонентни), както и тетра- или квадринаксини (четирикомпонентни), състоящи се от различни комбинации с DTP. Затова при получаването на всяка ваксина и преди извършването на която и да е ваксинация е задължително запознаването с листовката към ваксината или поне проверка на написаното на етикета, ако става въпрос за рутинно прилагана ваксина.

Съществува тенденция за все по-голямо прилагане на комбинираните ваксини за имунизация на децата. Значителна част от страните на Европейския съюз (ЕС) вече използват петкомпонентна ваксина, аналогична на прилаганата у нас или такава с хепатит В компонента вместо Hib*, а страни като Белгия, Австрия, Чехия, Великобритания, Словения, Латвия и др. – хексаваксина**.

- **Живите** ваксини съдържат отслабени (атенюирани) вируси или бактерии и поставянето им предизвиква „мини“ болест, която при хората със запазена имунна система протича леко, обикновено без клинични симптоми и дава стабилен дълготраен имунитет. Такива ваксини са BCG (БЦЖ, ваксината срещу туберкулоза), оралната полиомиелитна ваксина (OPV), морбилната, паротитната, рубеолната, варицелната, ротавирусната, ваксината против херпес зостер, ваксината срещу жълта треска и др.

При ХЖХИВ се налага **строга преценка** на състоянието на контрол на ХИВ инфекцията преди да се вземе решение за прилагане на жива ваксина. Общото становище на експерти-

* Например Pediarix на GlaxoSmithKline

** Например Infanrix hexa на GlaxoSmithKline

те в областта на ХИВ/СПИН и институции като СЗО²⁴, CDC^{55,138}, PENTA/CHIVA²⁰ и BHIVA²⁷ е, че ХЖХИВ, които са на ВААРТ и имат CD4 клетки $> 200/\text{мм}^3$ (или $\geq 15\%$) и добре контролиран вирусен товар, могат да се имунизират с всички живи ваксини, **с изключение на BCG**, като в повечето случаи рискът е не от странични ефекти, а в неспособност на имунната система да отговори адекватно на ваксинацията. Съотношението полза/риск и безопасност/имуногенност са разгледани при всяка от ваксините в по-нататъшното изложение.

Препоръчва се, когато има опасения от сериозни странични ефекти, да се пристъпи към прилагане на съответната жива ваксина след поне тримесечно добро ниво на CD4 клетките^{24,27}.

Съществува тенденция за комбиниране и на живите ваксини. Освен трикомпонентната ваксина, защитаваща от морбили, епидемичен паротит и рубеола (MMR), неотдавна в САЩ бе въведена четирикомпонентна ваксина (MMRV) чрез добавяне към нея на варицелна ваксина.

Комбинираните ваксини (неживи и живи) имат същата защитна стойност спрямо болестите, за които са създадени както еднокомпонентните и не крият по-висок риск от странични ефекти. Създаването, регистрацията и разрешението за приложение на една такава ваксина изисква години след като съставящите я монокомпонентни ваксини са се доказали като ефективни и с ниска честота на странични ефекти. Комбинираните ваксини не са просто смеси от различни ваксини. Те са изпитани и за съвместимост една с друга, оценено е дали поставянето им заедно, едновременно и на едно и също място не отслабва ефекта на някоя от тях или препаратът не става по-високо реактогенен.

Въпреки големите преимущества на квадри-, пента- и хексакомпонентните ваксини обаче, моно-, ди- и трикомпонентните ваксини имат своята роля при определени индивидуални индикации и епидемични ситуации.

Съгласно българското законодателство някои имунизации са планови, задължителни и безплатни за гражданите, други са препоръчителни и платени, а трети – целеви, прилагащи се по индивидуални или епидемиологични показания, безплатни (срещу бяс, коремен тиф, Кримска-Конго хеморагична треска и др.). Задължителни са имунизациите, включени в имунизационния календар на страната (Приложение 1). По-нататък в изложението са представени подробности и препоръки за прилаганите у нас ваксинации, базиращи се на препоръките на СЗО за Европейския регион и на нашата национална политика по имунизациите*.

В Приложения 2 и 3 са дадени препоръчителните за ХИВ-серопозитивните деца и възрастни ваксинации съгласно указанията на СЗО и CDC, PENTA/CHIVA и BHIVA.

Важен факт е, че въпреки икономическите затруднения на страната ни, тенденцията за използването на най-добрите биопрепарати и най-добрите схеми за приложението им, започнала през 90-те години, продължава и днес. Ваксините, прилагани у нас понастоящем са тези, прилагани и от много други страни на ЕС. Всички ваксини (с изключение на BCG, която се прилага веднага след отварянето на флакона на няколко новородени) са едnodозови, което елиминира риска от замърсяване при съхранение на многодозовите ваксини и нуждата от добавяне на консервант при производството им. Нито една от ваксините, прилагани у нас при децата до 12 години, не съдържа консерванта тимеросал, въпреки че приписваните на това вещество странични ефекти са чисто хипотетични, отнасят се за по-малки деца и са непотвърдени от сериозните проучвания и наблюдения върху стотици хиляди деца от двете страни на океана.

* Наредба №15/12.05.2005 г. за имунизациите на МЗ и измененията - ДВ, бр. 82 от 2006 г., в сила от 10.10.2006 г., изм. - ДВ, бр. 57 от 24.07.2009 г., в сила от 01.01.2010 г., изм. и доп. - ДВ, бр. 77 от 9.10.2012 г., изм. и доп. - ДВ, бр. 47 от 28.05.2013 г.

II. Ваксини

1. Живи ваксини

1.1. BCG ВАКСИНА

Допреди 15-20 години туберкулозата (ТВ) бе считана за проблем предимно на населението в бедните страни. Достигнатата трайно ниска заболяемост от туберкулоза в западно-европейските страни е едно от основанията в тези страни да няма рутинна имунизация на новородените срещу туберкулоза. Дори епидемията от ХИВ/СПИН, която доведе до огромно нарастване на новите случаи на туберкулоза в целия свят и бе причина СЗО да обяви през 1993 г. болестта за световен проблем, изискващ спешни мерки, не промени имунизационната политика срещу туберкулоза в страните, където преобладаващият брой случаи на ТВ са сред ХИВ-позитивните и групи от хора с повишен социално-икономически риск.

Причинителят на ТВ, бацилът *Mycobacterium tuberculosis*, се разпространява по въздушно-капков път. Главен източник на инфекцията са възрастни болни и младежи с белодробна форма на болестта, отделящи причинителя при кашляне. Децата с първична белодробна форма на ТВ не играят съществена роля в разпространяване на инфекцията поради слабо изразената кашлица и малкото количество на отделяните причинители.

Първичната инфекция се развива в белите дробове, като в преобладаващата част от случаите е безсимптомна и претърпява спонтанно обратно развитие, но може да се разпространи локално и да се прояви под формата на плеврит или бронхопневмония или по кръвен път да засегне и различни органи (мозъчни обвивки, кости и др.).

Интервалът между първичната инфекция и проявата на заболяването е с различна продължителност – от няколко седмици до няколко десетки години. При значителна част от болните от ТВ първичната инфекция се е осъществила в детските им години и е отзвучала спонтанно, но туберкулозните бацили са се запазили в хилусните лимфни възли на белите им дробове. Така че проявената инфекция е най-често резултат на реактивация на минала инфекция. Това става при отслабване на имунната защита в резултат на кортикостероидна терапия, недохранване, диабет и други хронични заболявания, от които в съвременните условия водещо значение има ХИВ инфекцията.

Въвеждането на противотуберкулозната ваксина BCG през 1920 г. несъмнено има значение за намаляване на заболяемостта и смъртността от тежки форми на ТВ в ранната детска възраст. BCG е жива лиофилизирана ваксина. Наречена е на създателите на ваксиналния щам – отслабен причинител на говеждата туберкулоза (Бактериум Калмет-Жерен).

Това е ваксината, по чието приложение най-много се различават централно-/ източноевропейските от западноевропейските страни.

У нас тази ваксина е задължителна (както във всички източноевропейски страни с изключение на Словения) и се прави в родилните отделения от 48-ия час след раждането до изписването. Децата, които не са получили ваксината в този период, се имунизират без предварителна проба на Манту (кожен тест) до края на втория месец от раждането.

Високата ефективност на ваксината BCG, приложена до дни след раждането по отношение на най-тежките форми на ТВ (милиарни и менингит) при децата, е доказана многократно във времето. Данните за предпазната ѝ стойност по отношение на белодробната туберкуло-

за обаче са противоречиви¹⁴⁴.

В голяма част от западноевропейските страни BCG се прави само на новородени с висок риск от заразяване (живеещи при лоши санитарно-хигиенни условия, деца на емигранти от страни с висока заболяемост и др.).

Позицията на СЗО е рутинна имунизация срещу туберкулоза на децата от кърмаческата възрастова група да се прави в страни (или части от тях, групи от населението) с висока разпространеност на инфекцията (над 5 нови случая на ТВ с бацилоотделяне на 100 000 души през последните 3 години, повече от 1 туберкулозен менингит на 100 000 деца под 5-годишна възраст за последните 7 години и общ годишен риск от ТВ над 0,1%). Що се отнася до реимунизациите, които все още се правят в част от централно- и източноевропейските страни и от които нашата страна не прави изключение, те не се препоръчват от СЗО поради наложилото се становище за неефективността им за предпазване от белодробна туберкулоза.

През последните десетина години обаче се отчитат в нова светлина известни вече факти като по-висока ефективност на BCG с отдалечаване от екватора и в страните, където ваксината се прилага след предварително надеждно тестване за предхождаща инфекция с *Mycobacterium tuberculosis* или нетуберкулозни микобактерии (НТМ). Една от водещите хипотези за недобрата ефективност на BCG в някои географски региони е, че по-високата разпространеност на НТМ в околната среда и на туберкулозната инфекция сред населението са свързани с широко разпространено инфектиране по естествен път и имунна реакция, пречатваща размножаването на ваксиналните туберкулозни бактерии. За това съдейства провеждането на ваксинацията без предварителен тест на Манту, който да установи наличието на инфекция. Ролята на НТМ за намаляване ефективността на BCG е доказана при опитни животни¹⁴⁴.

Тези данни са в подкрепа на традиционната ваксинална стратегия на България за ранна първична имунизация (преди осъществяване на естествена инфекция с микобактерии) и задължително тестване с пробата на Манту преди ваксинация в която и да е възраст след навършване на 2 месеца.

Туберкулозата е най-честата опортюнистична инфекция при ХЖХИВ, която ускорява развитието на ХИВ инфекцията и е сред водещите причини за смърт при ХИВ-серопозитивните. Поради това **СЗО доскоро**²⁴ препоръчваше имунизирание на безсимптомните ХИВ-позитивни деца, но **само**, ако са изложени на висок риск от заразяване с туберкулоза (страни, групи от населението).

Наредба №15 на МЗ не изисква оценка на риска от заразяване с ТВ. Според нея безсимптомните ХИВ-позитивни деца следва да се имунизират при раждането. На практика обаче установяването дали едно дете, родено от ХИВ-позитивна майка, е заразено не става в родилния дом*, а и повечето новородени, дори и тези, които развиват бързо прогресираща ХИВ инфекция през първата година от живота си, са безсимптомни¹⁰⁵ през първата седмица.

* У нас новородените от ХИВ-позитивни майки се изследват вирусологично по метода PCR до 48-ия час след раждането. Следващите изследвания са на 1-2 месеца и на 3-6 месеца (Служебен бюлетин на МЗ, 2005, брой 9, стр. 63). В САЩ изследванията са на 14-21 дни, 1-2 месеца и 3-6 месеца¹⁰⁵. Обикновено е възможно доказването на инфектираност с ХИВ до 6-ия месец от раждането. СЗО препоръчва изследването да започне до 4-6 седмици след раждането²².

Глобалната съветническа група по безопасност на ваксините към СЗО (GACVS) оценява риска от тежка ваксинална реакция (дисеминирана BCG-болест с евентуален смъртен изход) за надхвърлящ ползата от BCG ваксинирането на ХИВ-позитивните новородени дори в страни с висока заболяемост от туберкулоза. Въз основа на това през 2007 г. СЗО **отмени горната препоръка**³¹. При това трябва да се има предвид наблюдението, че дисеминираната BCG-болест може да се развие след време, ако дете, получило при раждането си BCG, развие по-късно СПИН, както и възможността от развитието на BCG-IRIS*.

СЗО препоръчва ХИВ-негативните деца, родени от ХИВ-инфектирани майки, да получат BCG при съществуващ висок риск от заразяване в страната или общността, в която живеят³¹. Ваксината предотвратява 73% от случаите на туберкулозен менингит и 77% от случаите на милиарна туберкулоза при ХИВ-неинфектираните деца⁴². Във Великобритания децата, родени от ХИВ-позитивни жени, се имунизират срещу туберкулоза след два отрицателни резултата от PCR реакцията за ХИВ³⁰.

Опитът с прилагане на ВААПТ при кърмачета в страни с висока ендемичност на ТВ и голяма честота на перинаталната ХИВ инфекция дава възможност за алтернативни подходи към риска от дисеминирана BCG-болест и развитието на BCG-IRIS (регионален аденит след започване на ВААПТ). Проучване в Южна Африка показва, че повечето деца, развили дисеминирана BCG-болест, не са приемали ВААПТ или са я започнали наскоро преди ваксинацията, а BCG-IRIS се наблюдава едва при 3% от децата с ранно започване на ВААПТ (до 12 седмици след раждането). Тези резултати подчертават значимостта на ранната диагноза на ХИВ инфекцията и потенциала на ранно приложената ВААПТ за намаляване риска от свързаните с BCG странични ефекти¹¹².

У нас необходимост от прилагане на BCG при ХИВ-позитивно дете, приемащо ВААПТ, може да се обмисля в изключителни случаи, когато не може да се избегне тясна битова близост с възрастен бацилоотделител, каквито ситуации има в някои етнически общности.

BCG е засега единствената лицензирана противотуберкулозна ваксина, но в процес на изпитание са субединични ваксини, за които имунната реакция от предварителната естествена микобактериална инфекция не е от значение (не съдържат живи бактерии). Такива ваксини ще бъдат безопасни за ХЖХИВ и ще са огромна крачка към още по-голямото намаляване на смъртността от ТВ/СПИН както в развиващите се, така и в икономически развитите страни.

1.2. ВАКСИНИ С МОРБИЛНА, ПАРОТИТНА И РУБЕОЛНА КОМПОНЕНТИ

Морбили е едно от най-силно заразните заболявания. Контагиозният му индекс** е почти 100%, а ефективната експозиция за заразяване < 15 минути²⁰, което означава, че на практика всеки контактен на болен от морбили, който няма специфичен имунитет (получен в резултат на преболедуване, ваксиниране или постекспозиционно приложен гама-глобулин), заболява.

В доимунизационната ера над 90% от децата са боледували от морбили до 10-годишна възраст, като усложненията (пневмонии, енцефалит, круп и пр.), достигащи до 40%⁴⁶ и дори

* Възпалителен синдром на имунно възстановяване – състояние, при което имунната система при СПИН/имunosупресия започва да се възстановява след започване на ВААПТ, но в хода на възстановяването отговаря на предхождаща опортюнистична инфекция с възпалителен отговор, който парадоксално влошава симптомите на ХИВ инфекцията.

** Процентът на заболелите възприемчиви контактни на случай от дадена инфекциозна болест.

смъртните случаи са се приемали като неизбежни за това заболяване, причислявано към шестте „убийци“ на деца.

Близо 50-годишното използване на ваксини срещу морбили по света намали драстично заболяемостта и смъртността от болестта. През 2011 г. смъртните случаи от морбили са с 70% по-малко в сравнение с 2000 г. С постигнатия към 2011 г. 84% глобален ваксинален обхват е предотвратена смъртта на стотици хиляди, а умрелите през същата година 158 000 деца (430 дневно/18 на всеки час, 95% в развиващите се страни)* са сред неимунизирани 16%.

За тежкото протичане и усложненията у заболелите от морбили допринасят недохранването и особено дефицитът на витамин А, но в основата на усложненията е имунната супресия, дължаща се на предизвиканата от морбилния вирус активация на Т-клетъчната съставка на имунната система. Тя настъпва през острата фаза на инфекцията, но продължава със седмици след клиничното оздравяване и е причина за развитие на вторични инфекции, някои от които с тежко протичане и фатален изход^{43,46}.

Хората с нарушения на клетъчния имунитет, включително ХИВ-позитивните, боледуват по-тежко от морбили и имат по-висок риск от усложнения и фатален изход.

Случаите на морбилна коинфекция у ХЖХИВ са особено чести в някои африкански страни и се регистрират предимно в детската възраст. Заболелите ХИВ-позитивни деца нерядко не развиват типичния за морбили обрив, а понякога и изобщо не получават обрив, имат по-голяма честота на морбилна (гигантоклетъчна) пневмония и висок леталитет (от 40 до 70%^{45,55,59}). При част от фаталните случаи морбилната коинфекция се пропуска поради липсата на типична клинична картина⁴³.

Децата, родени от ХИВ-позитивни майки, дори и да не са инфектирани, стават възприемчиви към различни ВПБ, включително морбили, по-рано от останалите деца, поради нарушеното трансплацентарно преминаване на майчини антитела^{45,53,54}. Затова в страни, които са все още ендемични за морбили, родените от ХИВ-позитивни майки незаразени деца боледуват от морбили по-рано от останалите (< 9-месечна възраст).

През последните няколко години в Европейския регион, който в продължение на 7-8 години се радваше на епидемиологично благополучие по отношение на морбили и планираше неговата елиминация, все по-често възникват епидемични взривове, дължащи се на бавно натрупване на неимунни през годините^{**}, общ спад на ваксиналния обхват и/или съществуването на етнически/религиозни „ниши“ от неимунно население¹⁰⁶.

През 2011 г. в региона са регистрирани над 37 000 случая на морбили, като общият им брой само в страни от ЕС като Белгия, Франция, Италия, Испания, Великобритания и др. е 30 567. Най-сериозна е била епидемичната ситуация във Франция, където са заболели 15 000 души и са регистрирани 6 смъртни случая, 16 енцефалита и 651 пневмонии¹⁰⁶.

В България добре известната етническа „ниша“ от неимунизирано население, бавното натрупване на неимунни през годините и общият спад на ваксиналния обхват, въпреки официално отчитания над 96% за имунизацията и 93% за реимунизацията⁶⁴, обусловиха през 2009-2010 г. епидемия^{***} от морбили, по време на която заболяха над 24 200 души (предимно деца) и умряха 24 (1 на 1 000 заболели при средно 1 на 3 000 в други страни на нашия континент).

* WHO Fact sheet N°286, February 2013

** Около 5% от ваксинирани не развиват имунитет след една доза ваксина. След още една доза около 97% от нереагиралите на първата доза отговарят със защитни титри³².

*** У нас се прави разлика между „епидемия“ и „епидемичен взрив“. Според CDC двата термина означават едно и също нещо – увеличаване на броя на случаите от дадена болест над очаквания сред населението на дадена територия. СЗО също вече не влага различно тълкуване в двата термина. Както и да се нарече епидемичната ситуация през 2009-2010 г. обаче – „голям епидемичен взрив“ или „епидемия“, тя е най-тежката за България от 1976 г. насам.

нент)⁴⁴. Ваксинирането с трикомпонентната ваксина MMR на близо 190 000 души на възраст от 13 месеца до 30 години от тази етническа общност намали „горивния материал“, но вероятността за натрупване на нови неимунни и ново епидемично разпространение на морбили остава.

Българската епидемия възникна по типичния за последните години сценарий за Европейския регион – „внос“ на инфекциозния причинител от друга страна (в случая завърнал се от Германия млад човек без данни за ваксинация). От България щамът, определен като D-4 Hamburg, е пренесен в Турция, Македония, Гърция и други страни и „върнат“ отново в Германия, което е доказано чрез генетични изследвания на изолати от заболели в различните страни⁴⁴.

При създалата се епидемична ситуация в региона, засилените миграционни процеси и антиваксинални нагласи, не е трудно в много от страните, да се натрупат необходимите за епидемично разпространение на вируса 10% неимунни⁴⁶. За нашата страна това се демонстрира и от процентите на серологично отрицателните за антитела към морбили по възрастови групи*, които са значително по-високи от тези, определени от СЗО като ефективно ограничаващи циркулацията на дивия вирус и предпоставка за елиминация на болестта⁶⁴. Тези данни са дали основание на Европейския център за превенция и контрол на заболяванията (ECDC) да постави България сред седемте страни с по-висок риск от бъдещи морбилни епидемии в сравнение с останалите 22 страни, колабориращи с центъра (общо 29, предимно членки на ЕС)¹⁰⁶.

Така че, **рискът за ХЖХИВ в България – и деца, и възрастни**, е реален и постоянен и **е в пряка зависимост от техния имуноен статус**, който може да бъде установен при всеки един от тях чрез серологично изследване за титър на анти-морбилни IgG.

Рискът от заразяване с вируса на морбили за българските ХЖХИВ в една бъдеща епидемична ситуация се повишава и от вероятността това да стане при медицинското им обслужване. По време на споменатата епидемия, 326 от заболелите са се заразили като пациенти в болници и лични практики в резултат на контакт с все още недиагностицирани случаи на морбили (преди появата на характерните за болестта симптоми), а 40 са медицински персонал (всички на възраст, предполагаща извършена имунизация в детската възраст, но само един с данни за двукратен прием на морбили-съдържаща ваксина)⁶⁵.

Случаи на морбили при лекари и медицински сестри са регистрирани по време на неодавнешни епидемични взривове и в други европейски страни като Италия^{66,67}, Франция¹⁰⁷, Великобритания¹⁰⁸ и др.

Установено е, че в страни с успешен контрол на морбили рискът от заразяване на неимунните (неболедували/неимунизирани) здравни работници е 13 до 19 пъти по-висок от този на общото възрастно население^{107,108,110}.

Серологични изследвания, направени в такива страни, с цел оценка на риска от заразяване с морбили на здравните работници и свързания с това риск за техните пациенти, показват липса на защитни антитела при 1,5% до 14% от изследваните здравни работници^{107,108,109,110}.

Отчитайки този риск, Италианското министерство на здравеопазването издава още през 1994 г. заповед за скрининг на медицинския персонал за имунитет към морбили и рубеола и имунизация на възприемчивите с приоритет към работещите с деца и пациенти с нарушена имунокомпетентност, но тя не се изпълнява от всички здравни заведения в страната⁶⁷.

* Определените от СЗО нива на серонегативност, необходими за елиминация на морбили, са дадени в скоби: 2-4 г. – 30% (<15%), 5-9 г. – 26% (<10%), 10-19 г. – 21% (<5%), 20-39 г. – 10% (<5%), ≥40 г. – 9% (<5%)⁶⁴.

Още от началото на 90-те години в САЩ се прилагат изготвените от CDC указания за имунизация срещу ВПБ на всички, имащи пряк професионален контакт с пациенти и „качествен стандарт за осигуряване на имунитет към морбили при здравните работници“¹¹¹, изготвен от Американското общество по инфекциозни болести (IDSA).

Най-новото указание на CDC/ACIP* за имунизациите на персонала на здравните заведения¹¹⁰ (2011 г.) е по-настоятелно по отношение на отговорността на ръководствата на здравните заведения за установяване на имунния статус за морбили на здравния персонал и прозрителите от това действия.

Редица европейски страни обмислят въвеждане на подобни изисквания на тези в САЩ: документ за ваксинация или прекарано заболяване, изследване за антитела към вируса на морбили (при липса на документ) и ваксиниране на серонегативните^{107,108,109}, а през декември 2013 г. IDSA, SHEA (Американското общество по епидемиология в здравеопазването) и PIDS (Американското общество по детски инфекциозни болести) публикуват общо изявление** за задължителност на имунизациите, препоръчани от ACIP, за всички имащи пряк контакт с пациенти¹¹⁰.

Публикуваните неотдавна указания на НРА (Агенцията за здравна защита на Великобритания) за предпазване от морбили също акцентират върху мерките за предотвратяване разпространението на морбили в здравните заведения. Изисква се проследяване състоянието на имунокомпрометираните пациенти и здравните работници били в контакт с доказан или съмнителен случай на морбили дори само в продължение на минути, пасивна имунопрофилактика на децата с тежка имуносупресия, установяване на имунизационния/имунния статус на здравните работници, отстраняване на неимунните от работа и ваксинирането им и др.¹¹³.

Съществуват различни **морбили-съдържащи ваксини** (MCB) – монокомпонентни и комбинирани (двукомпонентни – морбили-рубеола, MR и морбили-паротит, MM; трикомпонентни – морбили-паротит-рубеола, MMR и четирикомпонентни – морбили-паротит-рубеола-варицела, MMRV), в които всички компоненти са живи атенюирани вируси на съответните болести.

У нас са разрешени за употреба и могат да се използват взаимозаменяемо както монокомпонентни ваксини срещу морбили, паротит и рубеола, така и би- и трикомпонентни ваксини*** (MMR), закупвани от същите производители като използваните в останалите страни на ЕС. Засега в България не се прилага MMRV.

По данни на СЗО защитният отговор спрямо всеки от ваксиналните антигени в тези комбинирани ваксини, както и страничните ефекти от комбинираните ваксини не се различават от тези на монокомпонентните ваксини³². Това, както и глобалните цели за ефикасен контрол на трите заболявания, са вероятно главната причина, поради която монокомпонентните ваксини почти не се използват от службите на общественото здравеопазване и не се препоръчват от указанията за ваксиниране като тези на ACIP за превенция на трите болести⁶¹. PENTA/CHIVA²⁰ и BHIVA²⁷ визират приложението само на MMR.

У нас имунизацията с морбилна моноваксина е въведена в имунизационния календар на страната през 1969 г. През 1972 г. е въведена ваксинация срещу епидемичен паротит (заушка), а през 1988 г. – срещу рубеола. Подобно на ситуацията в много от европейските страни

* Съветнически комитет по имунизациите към CDC, Департамент по здравеопазване на САЩ

** http://www.idsociety.org/uploadedFiles/IDSA/Policy_and_Advocacy/Current_Topics_and_Issues/Immunizations_and_Vaccines/Health_Care_Worker_Immunization/Statements/IDSA_SHE

*** Pluserix, Priorix, Trimovax, M-M-R II – всички са на водещи производители на ваксини.

имунизационният контрол на тези заболявания преминава през различни перипетии, свързани с възрастта на приложение, броя на дозите и самите ваксинални препарати. Началото на по-системен подход е положено през 1992 г., когато се въвежда имунизирание на 13-месечните деца с трикомпонентна ваксина MMR (вместо дотогава прилаганите монокомпонентни морбилна и паротитна ваксини) и реимунизация с моноваксини на всички 12-годишни за морбили и за рубеола само на момичетата. От 2001 г. реимунизацията се извършва също с трикомпонентна ваксина MMR, което означава, че се осъществява реимунизация спрямо трите болести на цялата родова кохорта на 12-годишните.

Морбилната ваксина индуцира както хуморален, така и клетъчен имунитет, подобен на този след естествена инфекция, но обикновено по-нисък.

Хуморалният имунитет (циркулиращите вирус-неутрализиращи антитела) е достатъчен да предпази от заразяване, но изчистването на вируса след настъпило инфектиране се осъществява от клетъчно-медириания имунитет. Счита се, че имунологичната памет след прекарване на естествена инфекция е пожизнена и включва постоянна продукция на антитела и вирус-специфични CD4 и CD8 Т-лимфоцити. Въпреки че нивото на антителата може да намалее с времето, способността за бърз вторичен хуморален и клетъчен имунен отговор се запазва и при контакт с болен от морбили предпазва от развитие на клинично проявена инфекция³².

Наличието на неутрализиращи антитела се приема за най-сигурния белег за специфичен имунитет (защитни нива >120 mIU/ml).

Подобно на дивия вирус, ваксиналният вирус на морбили има супресивен ефект върху клетъчния имунитет, който е с по-кратка продължителност и се счита за безопасен³².

Имунизационните календари в различните региони на света препоръчват различна възраст за първия прием на морбилна ваксина в зависимост от възрастта, на която се изчерпват пасивно придобитите от майката антитела, които биха се свързали с ваксиналния вирус и възпрепятствали или намалили нивото на ваксиналния имунен отговор. В Европейския регион препоръчителната възраст е между 12 и 15 месеца, въпреки че пасивно получените антитела от имунизирани за морбили майки се изчерпват по-бързо, отколкото получените от преболедували от морбили майки³².

Процентът на децата с ненарушена имунокомпетентност, развиващи имунитет след **една доза** морбилна ваксина на 8-9-месечна възраст е между 82 и 95%, а на 11-12-месечна възраст – между 93 и 100%. Продължителността на постваксиналния имунитет е 26-33 години, но при около 5% от получилите една доза ваксина се наблюдава спадане на защитните титри на антителата 10-15 години след това³². Получаването на втора доза рутинно или кампанийно има за цел поддържането на 95% популационен имунитет, необходим за прекъсване естествена-та циркулация на морбилния вирус⁴⁶.

Няколко проучвания при ХИВ-позитивни деца от времето преди въвеждането на ВААРТ показват: развитие на защитен антитялов отговор при едва 14,5 до 40% от имунизираниите срещу морбили на около 15-месечна възраст⁵¹, значително по-нисък титър на антителата срещу морбили в сравнение с неинфектираните им връстници⁵¹ и добър имунен отговор към трите компонента на ваксината MMR при < 50% от тях²⁰.

Има данни, че **ранното ваксиниране** на ХИВ-позитивните деца срещу морбили води до по-добър имунен отговор, което е свързано със сравнително доброто състояние на имунната система на тази възраст и липсата или по-ранното изчерпване на майчините антитела⁴⁵.

Интерес в това отношение представлява едно проучване, сравняващо имуногенността и

реактогенността на два имунизационни подхода при здрави и ХИВ-инфектирани деца преди започване на ВААРТ. При единия, децата получават само традиционния прием на морбили-съдържаща ваксина (MMR) на 12 месеца, а при другия – преди този прием децата получават и една доза монокомпонентна морбилна ваксина на 6-месечна възраст. Резултатите от изследването за имунен отговор, направено шест седмици след приема на монокомпонентната ваксина показват, че всички ХИВ-позитивни деца (100%) са с по-високи титри от праговия защитен титър на неутрализиращите антитела към вируса на морбили, които освен това са и значително по-високи от тези при здравите деца. На 3-годишна възраст защитни титри имат 67% от ХИВ-позитивните деца, получили само един прием на MMR на 12-месечна възраст и 83% от тези с два приема на морбили-съдържаща ваксина – на 6 и 12 месеца. И при двата подхода не са наблюдавани нито тежки странични ефекти, нито значими промени в броя на CD4 клетките и/или увеличаване на вирусния товар⁵¹.

Заклучението на авторите е, че приемът на две дози морбилна ваксина (на 6 и 12 месеца), каквато е препоръката на СЗО^{24,32} за ХИВ-позитивните деца в ендемичните по отношение на морбили райони, съчетано с ВААРТ, може да е от голяма полза за тези деца.

Друго проучване демонстрира, че при перинатално инфектираните с ХИВ деца **моментът на започване на ВААРТ** е главният фактор, определящ запазването и нормалното развитие на В-клетъчната съставка на имунната система и степента на имунния отговор при ваксиниране. Резултатите показват, че процентът на В-клетките на имунологичната памет при децата с начало на ВААРТ преди навършване на 1 година не се различава от този при неинфектираните деца и че тези деца запазват способността си да генерират антиген-специфични В-клетки и да поддържат титри на антителата над праговите защитни стойности спрямо различни ваксинални антигени, между които и морбилната ваксина. При по-късно започване на ВААРТ (\geq 12-месечна възраст) 25% от децата с успешен вирусологичен контрол и 43% от децата с неуспешен контрол, както и 50% от тези без терапия, не развиват защитни титри към морбили. Освен това всички деца с ранно започнатата терапия поддържат защитни титри на антителата за срокове аналогични на установените при здравите деца за разлика от децата с по-късно включена ВААРТ, при които това става при 60% от развилите имунен отговор⁶.

Удължената преживяемост на ХИВ-позитивните деца изисква всичко, отнасящо се до запазване на здравето им и предпазването от болести на останалите деца, да бъде адаптирано към спецификата на децата, живеещи с ХИВ. В последно време въпросът за **ревакسينацията** срещу морбили на тези деца придобива особена актуалност и за Европейския регион поради влошената епидемиологична обстановка. Засега обаче няма формулирана ясна политика по отношение на оптималното време за тази ревакسينация при ХИВ-позитивните деца.

Едно проучване при ХИВ-позитивни деца между 3 и 14 години с документирана имунизация за морбили по време, когато не са приемали ВААРТ, показва наличие на специфични антитела от типа IgG само при 5% от тях. 83% от реваксинираните след 20-месечно третиране с ВААРТ и при достигнати неоткриваем вирусен товар и средно 35% CD4 клетки дават защитни титри⁶², което е близо до резултата при получаване на една доза МСВ на 9-месечна възраст³² и подсказва, че **имунната реконституция**, определяна чрез процента на CD4 клетките, може да служи като ефективен индикатор на момента за ревакسينация срещу морбили⁵². А заключението от цитираното проучване (включващо и други ваксинални антигени) на педиатри от Университета във Вашингтон е, че е време да се възстановят редовните имунизации на успешно лекуваните с ВААРТ ХИВ-позитивни деца⁶².

Друго проучване, имащо за цел да оцени имуногенността и безопасността на MMR при реваксинация на ХИВ-позитивни деца с имунна реконституция на възраст около 10 години установява, че преди реваксинацията нито едно дете не е имало защитни титри към морбили ($\text{IgG} \geq 320 \text{ mIU/mL}$), 55% са имали защитни титри към епидемичен паротит ($\text{IgG} > 1:500$) и 20% са имали защитни титри към рубеола ($\text{IgG} > 10 \text{ IU/mL}$). На 4-та и 24-та седмица от реваксинацията процентите на децата със защитни титри са както следва: за морбили 90% и 80%; за паротит 100% и 94% и за рубеола 78% и 61%. Заключение е, че „реваксинацията с MMR на ХИВ-инфектираните деца с имунно възстановяване осигурява индивидуален имунитет и ограничава разпространението“ на трите болести⁵⁹.

Две проучвания, извършени три до пет години след реваксинация с MMR, също показват високо ниво на протективни титри спрямо трите антигена^{47,48} и липса на сериозни странични ефекти^{47,48}.



*Регионалният офис на СЗО за Европа препоръчва всички **безсимптомни** ХИВ-позитивни **възприемчиви** към вируса на морбили **деца и възрастни** да бъдат имунизирани²⁴, като децата се ваксинират в съответствие с имунизационния календар на страната.*

Становището на **PENTA/CHIVA** е, че при съществуващата повишена заболяемост от морбили в Европа е необходимо „да се оптимизира имунитетът на ХИВ-позитивните деца“ чрез имунизирание с ваксина MMR на 12-18-месечна възраст и прилагане на втора доза след един месец до няколко години в съответствие с националния имунизационен календар²⁰. Съвместното указание на двете организации препоръчва **периодично определяне титъра на антителата към морбили и рубеола** (там, където е възможно ежегодно) и при необходимост реимунизирание с MMR²⁰.

В някои педиатрични ХИВ клиники, като тази при Университета във Вашингтон, тази препоръка е **рутинна практика**. Децата, приемащи ВААРТ, се изследват периодично за титър на антителата спрямо „стандартните“ детски ваксини и неимунните се ваксинират и изследват отново четири седмици след това⁶².

ВНІVА също препоръчва **серологичен скрининг на възрастните ХИВ-позитивни и имунизация с две дози MMR** през минимум един месец на всички, които са без защитен титър на морбилни IgG антитела, имат CD4 клетки $> 200/\text{mm}^3$ и са безсимптомни или с лека форма на ХИВ инфекция²⁷.

Оскъдността на публикации обаче подсказва, че тази препоръка не се прилага широко. При едно неотдавнашно изследване на 200 възрастни ХИВ-позитивни пациенти на Лондонска университетска клиника, имащи среден брой CD4 клетки $471/\text{mm}^3$ (62% на ВААРТ), се оказва, че серонегативни за морбили са 7%, за паротит 11% и за рубеола 5%⁶³. Заключение е, че е необходимо уточняване на серонегативните и ваксинирането им.

Друго ретроспективно проучване по документацията на ХИВ-позитивните пациенти, лекувани в една Нюйоркска клиника от 1998 до 2011 г. показва, че от 1 491 пациенти със среден брой CD4 клетки $432/\text{mm}^3$ и среден вирусен товар 12 000 копия/мл, серонегативни за морбили са 14,7%, за паротит 14,4% и за рубеола 12,8%. От имунизиранияте с една доза MMR серонегативни за някоя от трите инфекции пациенти, сероконверсия дават за морбили 53%, за паротит 61% и за рубеола 83%. Препоръката на авторите е въвеждане на **рутинно изследване** за морбили на ХИВ-позитивните пациенти, родени след 1957 г., т.е. след въвеждане на

масовата имунизация, което в тази клиника се прави на всички ХИВ-позитивни от 2009 г. и ваксиниране на негативните с MMR⁶⁰.

За да бъде възприет такъв подход обаче от медицинските професионалисти, отговорни за лечението на ХИВ-позитивните деца и възрастни, са необходими повече информация за реалната епидемиологична ситуация за морбили в конкретната страна/регион, честите дестинации на пътуващите, убеденост в предпазната стойност на ваксинацията за ХИВ-позитивните и достоверни данни за рисковете от ваксиниране.

За разлика от ваксината BCG, за която има убедителни данни за рисковете при ваксиниране на хора с ограничена имунокомпетентност, страхът от приложение на MCV се основава на фатален случай при мъж в напреднала фаза на ХИВ инфекцията, развил се почти година след ваксинирането. Описани са случаи на пневмония и енцефалит при хора с тежка имуносупресия²⁰.

През 2009 г. Глобалната съветническа група по безопасност на ваксините към СЗО (GACVS) публикува становище относно безопасността, имуногенността и ефикасността на морбилните ваксини при ХИВ-инфектираните деца, базиращо се на 39 проучвания при над 5 000 деца и данните от епидемиологичния надзор⁴⁹.

В доклада се изтъква, че при приложение в световен мащаб на милиони дози морбилна ваксина на ХИВ-позитивни деца има данни за предполагаем тежък страничен ефект след морбилна имунизация само при едно дете, но се допуска възможността да има и други несъобщени случаи.

Становището на Комитета е, че няма основание за промяна на политиката на СЗО за имунизация на ХИВ-позитивните деца срещу морбили. Ваксинацията е противопоказана при тежък имунодефицит, тъй като децата с нисък брой CD4 клетки не могат да развият протективни титри срещу вируса на морбили⁴⁹.

От компетентността на наблюдаващия лекар е да прецени дали да предложи на конкретни ХЖХИВ (родени преди 1993 г.) имунизация с MMR или монокомпонентна морбилна ваксина. Решението може да бъде подпомогнато от **серологично изследване** за наличие на IgG антитела към вируса на морбили.

Отчитайки силната заразност на морбили, СЗО препоръчва контактните на случай на морбили, живеещи в едно домакинство с ХЖХИВ, да се имунизират²⁴. Рискът от тежко протичане на естествената морбилна инфекция при ХИВ-позитивните хора пък е основание за препоръката за поставяне на **нормален гама-глобулин** при установен контакт с болен от морбили²⁴.

В детската възраст **епидемичният паротит (заушка)** е сравнително леко протичащо заболяване, но при 50-60% от заболялите се откриват лабораторни данни за менингеално „дразнене“ в гръбначно-мозъчната течност, а около 15% развиват клинично изразен менингит¹¹⁵. Заушката е една от водещите причини за глухота (5 от 100 000 заболяли развиват сезоневрална загуба на слуха)¹¹⁵. При 20% от заболялите в следпубертетна възраст мъже да се развива орхит¹¹⁵.

Използваните понастоящем в света живи паротитни ваксини се базират на различни щамове – Jeryl-Lynn, UrabeAm9, Ленинград-3, Leningrad-Zagreb и др. Ваксините, съдържащи паротитна компонента, лицензирани и използвани в САЩ, са само на компанията Merck & Co., Inc. и са на база щам Jeryl-Lynn (монокомпонентна Mumpsвак, трикомпонентна M-M-R II и четирикомпонентна ProQuad).

През последните години много страни предпочитат да използват ваксини на база щам Jeryl-Lynn поради това, че досега при тяхното използване не са регистрирани случаи на постваксинални асептични менингити, каквито са наблюдавани при приложение на ваксини на база на щамовете UrabeAm9 и Leningrad-Zagreb, най-вече по време на ваксинални кампании¹¹⁷. По данни на GACVS всички деца, развили постваксинален менингит са оздравели, а при част от тях не е имало никаква клиника, а само лабораторни промени в гръбначно-мозъчната течност. Въз основа на анализа на съотношението полза/риск комитетът не препоръчва спиране употребата на тези ваксини в страните, които не могат да си позволят два и повече пъти по-скъпите ваксини, съдържащи щама Jeryl-Lynn.

Въпреки че у нас не са наблюдавани такива случаи, от 2010 г. МЗ има изискване щамът в паротитната компонента на ваксината MMR да бъде Jeryl-Lynn. В закупуваната и използвана понастоящем у нас трикомпонентна ваксина Priorix (на GlaxoSmithKline) паротитният щам RIT 4385 е произведен на Jeryl-Lynn.

Има обаче авторитетни епидемиолози, които повдигат въпроса, дали не е време да се преосмисли отношението към паротитните ваксини, съдържащи щамовете UrabeAm9 и Leningrad-Zagreb, които са по-имуногенни от тези, съдържащи Jeryl-Lynn и по-ефективни за контрол на започващи епидемични взривове, още повече, че част от регистрираните случаи на постваксинален менингит са просто лабораторни находки¹¹⁴.

Абсолютно необходимо условие за рутинно използване на ваксина срещу епидемичен паротит (включително MMR) е високият имунизационен обхват на подлежащите на имунизация деца, за да не се измести заболяемостта от заушка към по-големите възрастови групи.

Въз основа на анализа на глобалния опит **СЗО** препоръчва на всички страни, които използват рутинно ваксини, съдържащи паротитна и рubeолна компонента, да въведат втора доза, а по отношение на рubeолата да се обхванат с имунизация и жените в детеродна възраст, за да се избегне изместването на епидемичния паротит и рubeолата към по-големите възрастови групи със съответните рискове (стерилитет при мъжете и малформации на плода при бременните жени).

Наредба №15 препоръчва имунизация срещу **рubeола** на всички неимунизирани подрастващи момичета, девойки и жени в детеродна възраст. Това се отнася и за ХИВ-серопозитивните девойки и жени, които планират да станат майки. Те трябва да са с брой CD4 клетки > 200/мм³ и да избягват забременяване в продължение на 2-3 месеца след имунизацията поради теоретичния риск ваксиналният вирус подобно на дивия да предизвика малформация на плода.

ВНВА препоръчва скрининг за рubeолни IgG антитела и имунизация на незащитените с една доза MMR (тези отрицателни и за морбилни IgG антитела трябва да получат две дози от ваксината). Асоциацията препоръчва определяне на титъра на рubeолните антитела след имунизацията и при недостатъчно ниво на титъра получаване на още една доза MMR²⁷.

Заушката е сравнително по-трудно предаваща се заразна болест от морбили, рubeола и варицела и протичането ѝ при ХИВ-серопозитивните не се различава съществено от това при хората с ненарушена имунокомпетентност. Същото се отнася и до рubeолата.

Живите рubeолни и паротитни монокомпонентни и комбинирани ваксини не се препоръчват на ХЖХИВ с CD4 клетки < 200/мм³ повече поради това, че вероятността от развитие на добър имунитет е малка, отколкото поради очаквани сериозни странични ефекти.

1.3. VZV ВАКСИНИ

Варицела зостер вирусът (VZV), принадлежащ към семейството на α -херпес вирусите, причинява две форми на инфекция: първична – варицела (лещенка) и вторична – херпес зостер (HZ). Не е установено нарастване в честотата на херпес зостер по време на варицелни епидемии, но е наблюдавано възникване на варицела у възприемчиви към VZV контактни на херпес зостер (чрез създаване на аерозол от наситеното с VZV съдържимо на мехурчетата⁷²).

След преболедуване от варицела, VZV подобно на останалите херпесни вируси остава в латентно състояние в сетивните ганглии на гръбначния мозък и при реактивиране може да причини херпес зостер. Това става при 10-20% от хората > 50-годишна възраст и много по-рано при хора с нарушен клетъчен имунитет, включително ХЖХИВ³⁴. Рискът от HZ при възрастните с ХИВ инфекция е 12-17 пъти по-висок отколкото при неинфектираните, а при ХИВ-позитивните деца този риск е още по-висок в сравнение с неинфектираните им връстници⁷².

Варицелата е остро, силно заразно заболяване (заболяват 90% от домашните възприемчиви контактни³⁶), предаващо се по въздушно-капков път (чрез аерозоли) и при пряк контакт. То протича сравнително леко в детската възраст и по-тежко, често с усложнения при новородени, възрастни, бременни жени и хора с имunosупресия.

ХИВ-позитивните деца и възрастни са с по-висок риск от развитие на тежки форми на варицела и HZ като дисеминирани кожни лезии, вторични бактериални инфекции на кожните лезии и въвлечане в инфекцията на вътрешните органи. Така нареченият синдром на прогресираща първична варицела, характеризиращ се с непрекъснато образуване на нови кожни лезии и въвлечане на вътрешните органи може да завърши фатално. При ХЖХИВ, неприямащи ВААРТ, херпес зостер показва склонност към рецидивирание³⁴.

Херпес зостер се счита за „ранен маркер“ в естествения ход на ХИВ инфекцията, тъй като се проявява няколко години преди останалите опортюнистични инфекции. Съмнение за ХИВ инфекция възниква, когато HZ се появи при човек под 50 години или лезията е атипична – мултисегментна, хеморагична, некротична или генерализираща се⁶⁸.

1.3.1. Варицелна ваксина

Живата атенюирана варицелна ваксина е създадена и лицензирана в Япония (1974 г.), където се прилага от 1986 г. за имунизация на възприемчиви деца и възрастни с по-висок риск от инфекция, но имунизационният обхват е малко над 30%⁷⁰. Японският ваксинален щам, наречен Ока, се използва за производство на варицелни монокомпонентни ваксини и от други производители (Varivax на Merck & Co., Inc. и Varilrix на GlaxoSmithKline). Тези монокомпонентни ваксини влизат в състава и на четириккомпонентните ваксини (MMRV) на тези производители – ProQuad, респ. Priorix-Tetra.

В САЩ варицелната **моноваксина** е включена в имунизационния календар на страната през 1996 г. с единична доза за децата на **12-18 месеца**. Към 2005 г. обхватът на децата достига 88%, а заболяемостта от варицела намалява с 84%. Но тъй като ефективността на една доза ваксина е 80-85% и все още има случаи на варицела при имунизирани, както и епидемични взривове, Американската педиатрична академия препоръчва въвеждане на втора доза на 4-6 години⁷¹. Това става през 2007 г.

В САЩ монокомпонентната варицелна ваксина първоначално е препоръчителна за възприемчивите подрастващи и възрастни с висок риск от заразяване като учители, колежани, военносслужещи, затворници и персонал на затворите, жени в детеродна възраст и медицин-

ски персонал/домашни контактни на лица, имащи висок риск от развитие на усложнения при VZV инфекция. От 2007 г. в САЩ тя е препоръчителна за всички **подрастващи и възрастни** без данни за имунитет към VZV³⁶. Ваксината ProQuad (MMRV) е лицензирана в САЩ през 2005 г. за деца от 12 месеца до 12-годишна възраст³⁶.

Варицела-съдържащи ваксини (BCV) се прилагат рутинно за имунизация в детската възраст и в други страни като Канада, Австралия, Германия, Гърция, части от Италия и Испания и др.

По данни на Европейската мрежа за епидемиологичен надзор на ВПБ в страните от ЕС (EU-VAC.NET)* обаче повечето от страните се въздържат от въвеждането на BCV в имунизационните си календари. Освен в споменатите страни на ЕС, те се прилагат още в Латвия (MMRV на 12-15-месечна възраст), Австрия, Швейцария и Кипър (предимно за предпазване на неболедували от варицела подрастващи). **Швейцария** има политика за имунизирани на индивидите над 12 месеца с риск от по-тежко боледуване, между които са и **ХИВ-позитивните**, а **Великобритания** – за имунизирани на контактните в дома на лица с нарушена имунокомпетентност.

Някои от основанията за въздържане от въвеждането на рутинна имунизация срещу варицела от страна на европейските държави са: обикновено лекото протичане на варицелата в детската възраст; вероятността при имунизационен обхват на подлежащите деца под 85-90% заболяемостта да се измести към по-високите по-тежко боледувачи възрастови групи и все още високата цена на ваксината³⁴. Освен това съществува предположение, че циркулирането на дивия варицела зостер вирус поддържа специфичния имунитет към VZV и косвено намалява честотата на херпес зостер.

Неотдавна Обществото на независимите европейски експерти по ваксинациите (**SIEVE**) препоръчва спешно въвеждане на **селективен подход** за имунизирани срещу варицела на възприемчивите подрастващи, хората с висок риск от тежко протичане на естествената инфекция и неболедувалите домашни контактни на такива лица, а също и на серонегативните за варицела здравни работници³⁵.

В първото указание на **CDC/ACIP** за приложение на варицелната ваксина (1996 г.) тя е противопоказана за ХИВ-позитивните, тъй като по онова време не е имало достатъчно наблюдения върху имуногенността и безопасността ѝ за тези пациенти.

През 1999 г. Съветническият комитет по имунизациите (ACIP) на **CDC** определя варицелната ваксина като **препоръчителна за ХИВ-позитивните деца** с CD4 клетки $\geq 25\%$ в **2 дози през 3 месеца**, а в последното си указание от 2007 г.³⁶ и за деца с брой на CD4 клетките $\geq 15\%$. За подрастващите и възрастните ХИВ-инфектирани критерият за ваксиниране е броят на CD4 клетките да е $> 200/\text{мм}^3$.

Данните на ACIP за ефективността на варицелната монокомпонентна ваксина при ХИВ-позитивните деца са от няколко проучвания в университетски клиники. Едно от тях определя предпазната стойност на варицелната ваксина при получаващи ВААРТ ХИВ-позитивни деца на 82% по отношение на първична инфекция с VZV (варицела) и на 100% по отношение на HZ⁷³.

* Европейска мрежа за епидемиологичен надзор на ВПБ, в която участват всички страни на ЕС плюс Исландия, Норвегия, Турция и Швейцария; <http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/vaccination.html>

Друго проучване показва, че ваксинацията се понася добре, без съществени странични ефекти и е имуногенна не само при ХИВ-позитивните деца с възстановена имунна система, но и при такива с умерено изразени симптоми и минал или настоящ по-значителен спад на CD4 клетките. Два месеца след втората доза ваксина поне 79% от тези деца имат VZV-специфични антитела и специфичен клетъчен имунитет, които са налице и една година по-късно⁷⁶.

Интерес представлява и едно проучване за възможността от **бустерен ефект** на варицелната ваксина при преболедували от варицела ХИВ-позитивни деца, който теоретично би намалил вероятността от реактивиране на VZV. Две години след ваксинацията, която не дава никакви сериозни странични ефекти, 82% от децата имат защитни антитялови титри към VZV, 60% имат данни за VZV-специфичен клетъчен имунитет и няма случаи на HZ⁷⁴.

Препоръките на **СЗО** от 2006 г. са основани на по-ранния опит на CDC/ACIP и се състоят в поставянето на **2 дози монокомпонентна варицелна ваксина** на ХИВ-серовопозитивните деца с CD4 клетки > 25%, като първата доза е на 11-15-месечна или по-голяма възраст, а втората – 4 до 8 седмици по-късно. СЗО препоръчва също имунизация срещу варицела на близките контактни на ХЖХИВ²⁴.

Отчитайки данните и от по-нови проучвания върху предпазния ефект на имунизацията срещу варицела, **PENTA/CHIVA** препоръчват ХИВ-инфектираните **серонегативни** за VZV деца от 1 до 18 години да получат **2 дози варицелна ваксина** и да бъдат консултирани да избягват контакт с боледувачи от варицела или херпес зостер до развитие на имунен отговор.²⁰

Препоръките на **ВНВА** за предотвратяване както на варицела, така и на HZ при възрастните ХИВ-позитивни са основани на становището на експертния комитет към организацията и на проучвания на водещи инфекционисти и имунолози. Едно такова проучване например показва възможността за засилване на специфичния имунитет към VZV у боледувачи от варицела възрастни ХЖХИВ, които са достигнали в резултат на ВААПТ брой на CD4 клетките > 400/мм³, посредством приложение на варицелна ваксина⁷⁵.

ВНВА препоръчва²⁷:

- ХИВ-позитивните възрастни без или с несигурна анамнеза за варицела или HZ да се изследват за VZV IgG
- След преценка на ползата и риска за серонегативните за VZV IgG безсимптомни възрастни ХЖХИВ с CD4 клетки > 400/мм³ да бъде предложена ваксинация с варицелна моноваксина (2 дози през интервал от 3 месеца)
- Ваксинация може да се обмисли и при CD4 клетки < 400/мм³, но > 200/мм³ при ХЖХИВ на стабилна ВААПТ
- ХИВ-позитивните да бъдат инструктирани да се обърнат към наблюдаващия ги лекар в случай на обрив или друго странично явление след ваксинацията за своевременна антивирусна терапия (Ацикловир)³⁶
- Тестване за VZV IgG сероконверсия 4 до 6 седмици след втората ваксинална доза
- Имунизация срещу варицела на близките контактни на ХЖХИВ

През декември 2012 г. Европейската агенция по лекарствата (**EMA**) публикува становището си за приложението на монокомпонентни и комбинирани ваксини, съдържащи ваксинални вируси на морбили, епидемичен паротит, рубеола и варицела на бременни жени и хора с нарушена имунокомпетентност. По отношение на бременните жени то е, че тези ваксини са противопоказани за тях, но случайното им извършване не е показание за аборт. На жените се препоръчва да не забременяват до изтичане на един месец от имунизацията. Те са противопоказани за децата в напреднала фаза на ХИВ инфекция според класификацията на СЗО (Приложение 4а) и препоръчителни за безсимптомните ХИВ-пациенти.

Засега тези съображения по отношение на имунизирани срещу варицела на **българските ХИВ-позитивни деца и възрастни** са актуални най-вече за тези от тях, които ще пребивават в страни, прилагащи тази имунизация.

За ХЖХИВ в нашата страна (деца и възрастни), които не са боледували от варицела, които са имали прояви на херпес зостер и всички, които нямат VZV IgG (реакция ELISA), е важно да избягват контакт с болни от варицела и херпес зостер. При осъществен контакт, те трябва да се обърнат към наблюдаващия ги лекар, който да им приложи специфичен противоварицелен имуноглобулин. Този препарат предотвратява инфекцията, ако е приложен до 96 часа от контакта^{24,27,36}.

1.3.2. Зостер ваксина

Зостер ваксината (Zostavax на Merck & Co., Inc.) е лицензирана в САЩ през 2006 г. Тази ваксина съдържа същия ваксинален щам като варицелната, но е с 14 пъти по-висока потентност.

Засега няма твърди препоръки за приложението на зостер ваксината при ХЖХИВ, въпреки че според CDC противопоказанието се отнася за случаите с CD4 клетки < 200/мм³ или < 15% от общия брой на лимфоцитите.

Тя е препоръчителна за всички имунокомпетентни лица ≥ 60 -годишна възраст и особено за тези, на които предстои имunosупресивна терапия или се очаква някое тяхно заболяване да доведе до проблеми с клетъчно-медиерания имунитет⁷¹.

1.4. РОТАВИРУСНИ ВАКСИНИ

По данни на СЗО докъм 5-годишна възраст почти всички деца преболедуват от ротавирусни инфекции. Като при всяка чревна инфекция, възрастта на срещата с ротавирусите зависи от хигиенните условия – в развиващите се страни тя е ранна (при 80% на 6 до 9 месеца), а в икономически развитите страни тя може да се отложи до 2-5 години, но все пак 65% от заболелите са до 1 година³⁸.

Клиничният спектър на ротавирусната инфекция варира от лека водниста до силна диария с повръщане и висока температура, водещи до дехидратация, електролитни нарушения, а в най-тежките случаи – до шок и фатален изход. Няма данни за разлика в тежестта на протичане на ротавирусния гастроентерит при децата със и без ХИВ инфекция³⁸.

Ротавирусните ваксини съдържат живи атенюирани човешки и/или животински вируси. Понастоящем на международния пазар има две орални ваксини – моновалентната Rotarix (RV1) на GlaxoSmithKline и петвалентната RotaTeq (RV5) на Merck & Co., Inc., която съдържа

петте най-чести ротавирусни серотипове, причиняващи тежък гастроентерит. И двете са регистрирани от FDA* – първата през 2006 г., а втората през 2008 г. и ротавирусната ваксинация е включена в имунизационния календар на САЩ от 2006 г.³⁹ Китай и Виетнам също произвеждат ваксини, които обаче не се разпространяват извън тези страни.

През април 2009 г. Стратегическата съветническа експертна група по имунизациите към СЗО (SAGE) оцени данните за ефективността и безопасността на тези ваксини и въз основа на заключението ѝ СЗО препоръча ваксинацията срещу ротавирусната инфекция да бъде включена във всички национални имунизационни календари. Особено силно препоръчително е това да стане в страни, където диарийните заболявания са причина за 10 и повече процента от смъртността на децата до 1-годишна възраст³⁸.

Според указанията на производителя RV5 се прилага в три дози (на 2-, 4- и 6-месечна възраст), а RV1 – в две дози (на 2- и 4-месечна възраст)³⁹, като минималната възраст за първата доза е 6 седмици, максималната – 15 седмици, а интервалът между отделните приеми – не по-кратък от четири седмици³⁹.

Проучванията показват, че двете ваксини осигуряват защита от тежка ротавирусна инфекция при 85-98% и срещу инфекция от всякаква тежест при 74-87% от ваксинираните³⁹.

У нас имунизацията срещу ротавирусни гастроентерити е включена през 2010 г. в списъка на препоръчителните ваксини (1-ва доза не по-рано от 6-та седмица и последна не по-късно от 24-та седмица).

В указанията си от 2006 г. СЗО отбелязва, че ротавирусните ваксини не трябва да се прилагат при ХИВ-позитивни деца, независимо от степента на имунодефицита им, докато не се натрупат повече научни данни за безвредността и ефективността им²⁴.

ACIP на CDC подкрепя имунизацията на децата „изложени на ХИВ“ (т.е. родени от ХИВ-позитивни майки) и на ХИВ-инфектираните кърмачета с два довода: значителната атенюация на ваксиналните щамове и това, че в препоръчваната имунизационна възраст само за 1,5-3% от изложените на ХИВ деца ще е известно дали са инфектирани³⁹.

SAGE също отчита, че проучването върху ефективността и безопасността на ротавирусните ваксини в Африка не показва влошаване на клиничното състояние на ХИВ-позитивните деца³⁸.

Към 2012 г. обаче **PENTA/CHIVA** съветват ротавирусните ваксини да не се прилагат при деца с клинични данни за имуносупресия, докато не се получат повече данни за безопасността им при такива случаи²⁰.

Логичното заключение за нашата страна е засега тези ваксини да не се прилагат при **българските ХИВ-позитивни деца**, въпреки че някои групи от населението, където заболяемостта и смъртността от тежки гастроентерити при децата < 5-годишна възраст са високи, могат да бъдат обсъждани като целеви за такава препоръка.

1.5. ПОЛИОМИЕЛИТНА ОРАЛНА ВАКСИНА (OPV)

Полиомиелитната орална ваксина (OPV) е **противопоказана за ХЖХИВ**, тъй като те могат да не са в състояние да ограничат ефективно размножаването на живия ваксинален полиомиелитен вирус и да развият трайна парализа.

* Американска агенция за храните и лекарствата

OPV не трябва да се прилага и на хора, живеещи в едно и също домакинство и на други хора, контактуващи тясно с ХИВ-серопозитивни деца и възрастни²⁴.

От няколко години OPV не се прилага у нас, както и в почти всички други страни, където няма местни случаи на детски паралич. Преди преустановяване на употребата ѝ, подлежащите на имунизация срещу полиомиелит ХИВ-позитивни деца се имунизираха с убита полиомиелитна ваксина (IPV).

Тъй като живият вирус се излъчва до един месец с фекалиите, при евентуално получаване на OPV (напр. в друга страна), ваксинираният не трябва да контактува с ХИВ-серопозитивни лица в течение на този период.

1.6. ЖИВА ВАКСИНА СРЕЩУ КОРЕМЕН ТИФ (Ty 21a)

Осигуряването на безопасна питейна вода чрез централно водоподаване, изграждането на канализация и въвеждането на антибиотици в лечението на коремния тиф през 40-те години на 20 век промени значимостта на коремния тиф за общественото здравеопазване на индустриализираните страни.

Болестта обаче продължава да бъде ендемична в Азия, Африка и Латинска Америка, където по данни на СЗО годишно заболяват около 21 милиона души и умират от 215 до 600 хиляди⁴⁰.

У нас, както в повечето европейски страни, няма местни случаи на коремен тиф или се регистрират единични случаи около преболедували в миналото хронични носители на причинителя на заболяването (*Salmonella typhi*). Засилената миграция във и към региона обаче крие риск от внос на инфекцията с местно разпространение, включително по-малки или по-големи епидемични взривове.

По данни на BНIВА, във Великобритания ежегодно се регистрират по около 200 случая на коремен тиф у завърнали се от ендемични страни (честота на инфекцията 10:100 000 пътуващи)²⁷.

ХЖХИВ са с повишен риск от инфектиране с бактериите от род *Salmonella*, а имунодефицитът предразполага към бактериемия, развитие на резистентност към антибиотици, персистиране на инфекцията и рецидиви²⁷.

Живата атенюирана коремнотифна ваксина е лицензирана първо в Европа (1983 г.) и след това в САЩ (1989 г.). Тя се прилага през устата под формата на капсули или течност. Капсулите обикновено се препоръчват за имунизация на пътуващи (> 5-годишна възраст) за ендемични по отношение на коремния тиф страни, а течността – за имунизация на деца > 2 години, живеещи в такива страни. Имунизационният курс за капсулите е от 3 дози (4 дози в САЩ и Канада) по една през ден, а за течността – 3 дози също през ден, като човекът се счита за защитен седем дни след последната доза. Разбира се, ваксинацията не означава да не се спазват препоръчителните мерки за страни с ендемично разпространение на чревни инфекции като преваряване на водата за пиене, избягване консумацията на храни, продавани по улиците или в места със съмнителна хигиена и др. В различните ендемични страни реимунизация се прави на три до седем години, а на пътуващите за такива страни се препоръчва ежегодна реимунизация.

Ваксината Ty 21a е с много добра поносимост, редки и не тежки странични ефекти и може да се прилага едновременно с други, включително живи ваксини, важни за ендемичните за коремен тиф страни като: холерна, полиомиелитна, MMR, срещу жълта треска⁴⁰.

Ту 21а може да се приема от безсимптомни ХЖХИВ с брой на CD4 клетките > 200/мм³⁴⁰, но Регионалният офис на СЗО за Европа, имайки предвид наличието на друга по-подходяща ваксина, **не препоръчва живата ваксина** за ХИВ-позитивните възрастни и деца от нашия регион независимо от техния имунодефицитен статус²⁴, а **ВНВА** я счита за **противопоказана**²⁷.

1.7. ВАКСИНА СРЕЩУ ЖЪЛТА ТРЕСКА

По данни на СЗО от жълта треска, която е вирусно заболяване, пренасяно от комари, заболяват около 200 000 души годишно, от които 30 000 умират, като над 90% от случаите са в тропическите зони на Африка и останалите в Южна Америка.

Клиниката на инфекцията варира от прояви на грипоподобно заболяване до тежък хепатит и хеморагична треска, като леталитетът при тежките форми достига до 50% от неимунните възрастни²⁷.

Съществува високо ефективна и добре поносима жива атенюирана ваксина (17D) срещу жълта треска, която се използва както рутинно в ендемичните страни, така и за предпазване на пътуващите за такива страни. Десет дни след получаване на една инжекционна доза от ваксината (подкожно или мускулно) 90% от ваксинираните, а 30 дни след това практически всички (99%) имат защитни антитела, които се запазват 30-35 години⁷⁷. Най-малкият интервал от имунизиранието до заминаването за страна с жълта треска е 10 дни, а реимунизация за пътуващите се прави на 10 години.

В ендемичните страни ваксината е включена в имунизационния календар на децата, но поради стремежа да има колкото е възможно по-малко неимунни хора (неимунизирани или непреболедували) се провеждат и допълнителни ваксинации.

Международният здравен правилник изисква сертификат за имунизация за разрешаване влизането в повечето ендемични за жълта треска страни, както и сертификат от пътуващите от ендемичните страни за други, където има видове комари и климатични условия, можещи да доведат до внос и разпространение на вируса на жълтата треска.

Според СЗО допуснатите да влязат в ендемичните страни на Африка неимунизирани лица имат риск да заболели от жълта треска 1:267 и да умрат в резултат на това 1:1333⁷⁷.

Ако не се прилагат едновременно с ваксината срещу жълта треска, живите ваксини изискват едномесечен интервал (преди или след нея)⁷⁷.

Ваксината е противопоказана за деца под 6-месечна възраст, хора с тежка алергия към яйца и тежък имунен дефицит⁷⁷ и не се препоръчва при децата между 6 и 8 месеца и бременните жени⁷⁷.

Жълтата треска може да протече по-тежко и с по-висок риск от смъртен изход при ХИВ-позитивните. Ваксиналният вирус обаче също крие теоретичен риск от енцефалит за ХИВ-позитивните. Затова най-добре е те да избягват пътуване до 33-те страни на екваториална Африка и 13-те страни на Южна Америка, където жълтата треска е ендемична²⁴ (Приложение 5).

На ХЖХИВ, които оценяват посещението си на тези страни като необходимо, трябва да бъдат разяснени рисковете и методите за избягване на комарите, както и да им бъде издаден сертификат за освобождаване от имунизация въз основа на техния ХИВ статус.

СЗО не препоръчва имунизацията на ХИВ-позитивните възрастни и деца независимо от броя на техните CD4 клетки, но допуска, че в определени случаи, когато се прецени, че ползата надхвърля риска или другояче казано рискът от заразяване е много висок, това може да бъде направено, като имунизираният се проследи за евентуални странични ефекти²⁴.

Въз основа на по-нови данни, „подкрепящи предпазливо“ безопасността и ефикасността на ваксинацията срещу жълта треска при ХИВ-позитивните възрастни с CD4 клетки > 400/мм³, по-ранен стадий на ХИВ инфекцията или след приложение на ВААРТ, **ВНІVА** счита за абсолютно противопоказана имунизацията само при ХЖХИВ с CD4 клетки < 200/мм³ или > 60 години, а решението за реимунизация след 10 години да бъде взето след определяне на титъра на антителата към вируса на жълтата треска²⁷.

2. Инактивирани/убити и други ваксини с неповишен риск за ХЖХИВ

Ваксините от този тип са създадени чрез инактивиране на причинителите на някои бактериални и вирусни болести чрез топлина или химични вещества. Тази обработка ликвидира способността на патогените да се размножават, но те остават „интактни“ и разпознаваеми за имунната система. (Терминът „**убити**“ се използва за бактериалните ваксини от този тип, а терминът „**инактивирани**“ за вирусните, тъй като вирусите не се считат за живи в общоприетия смисъл.)

Имунният отговор към тези ваксини е по-малко продължителен от този към живите ваксини, поради което обикновено **се налагат реваксинации**.

Токсоидите са инактивирани (обезвредени) посредством топлина или химични вещества токсини. Те се използват за създаване на имунитет към бактериални инфекции, при които водещ в патогенезата е не самият микроб, а негов токсин. Симптомите на тетануса, например, не се причиняват от самия тетаничен бацил, а от невротоксина, който той произвежда.

Субединичните ваксини не съдържат цели патогени (вируси или бактерии), а части от тях, установени като „ключови“ в обуславянето на съответната инфекциозна болест. Тези части от патогените са в състояние да предизвикат защитен отговор от страна на имунната система, предпазващ от съответната болест.

Към субединичните ваксини принадлежат полизахаридните, конюгираните, рекомбинантните ваксини и др.

Пример за препарати, които съдържат специфичен „**ключов**“ **протеин** (-и) и според някои автори са истинските субединични ваксини са инжекционната грипна ваксина и безклетъчната коклюшна ваксина.

Антигените в **полизахаридните ваксини** представляват части от полизахаридната капсула на микроби, при които тя е главен фактор на вирулентността. Те са Т-независими, което означава, че към тях се изгражда само хуморален, но не и клетъчен имунитет (няма имунологична памет). Полизахаридните ваксини не предизвикват имунен отговор у децата под 18-месечна възраст. Този им недостатък се преодолява чрез ковалентно свързване на

полизахарида с белтък (обикновено токсин – дифтериен/тетаничен), което прави антигена Т-зависим. Така получените ваксини се наричат **конюгирани** и са имуногенни за хората от всички възрасти (предизвикват както хуморален, така и клетъчен имуноен отговор). На този принцип са създадени и се прилагат конюгирани ваксини срещу пневмококови, менингококови и Хемофилус инфлуенце инфекции.

Рекомбинантните ваксини се създават като ген, кодиращ производството на ключов за патогенезата на дадена вирусна инфекция протеин, се вкарва в клетъчна култура или друг вирус. Този протеин се произвежда от вируса носител/клетките производители в процеса на репродуцирането/метаболизма им. Иммунната система разпознава произведения протеин и отговаря със защитни антитела и имунологична памет за съответния „див“ вирус. Рекомбинантни са съвременните ваксини срещу хепатит В и папилома вирусните инфекции.

2.1. DTP, DT, DTaP-IPV-Hib, DTaP-IPV, Td и Tdap

Тези ваксини са предназначени за създаване на имунитет към две, три и пет от инфекциозните болести, обект на Разширената програма за имунизациите на СЗО (EPI)*.

Дифтерията е остра силно заразна болест, чиито клинични прояви се дължат не на самия й причинител *Corynebacterium diphtheriae*, а на отделяния от него токсин. Това е най-добре изучената бактериална болест на човека¹²⁹, върху чиито различни аспекти са работили в продължение на векове плеяда от изследователи и учени, за да се стигне до нейната практическа елиминация в повечето икономически развити страни по света.

Огромните усилия, вложени в изясняването на етиологията, епидемиологията и откриване на средства за лечение и предотвратяване на тази болест, описана още от Хипократ (4-ти век пр.н.е.), са свързани с драматичните клинични прояви на дифтерията на гърлото, наричана с различни имена, от които най-изразително е прозвището „удушвачът“⁸⁸ и „ангелът, удушаващ децата“⁸⁹. Хрущялно плътните белезникави налепи, „сраснали“ със сливиците и гърлото/глътката и често водещи до смърт от задушаване, са сравнявани с крилата на ангел, отнасящ душите на болните.

Европа и Северна Америка от доимунизационната ера са били ендемична зона по отношение на дифтерията, като болестта периодично е придобивала епидемично разпространение. Веднъж появила се на един континент/страна, тя постепенно е завладявала нови територии. В по-ново време характерното „пълзящо“ разпространение на дифтерията е наблюдавано по време на Втората световна война, когато епидемиите в отделните страни са следвали окупирането им от германската армия⁸⁹. Само през 1943 г. броят на заболялите в Европа (без случаите в Русия) е над 1 милион, от които със смъртен изход около 50 000¹³⁰. В най-засегнатите страни – Германия и Норвегия са заболявали по 715 души дневно⁸⁹. Но дори във Финландия, която не е била окупирана, за две години в резултат на първоначален внос на заразата от Германия, са заболяли 54 000 души, предимно деца, от които са умрели 3 000**. Войната е препятствала адекватното лечение на заболялите деца с дифтериен анти-токсин и 5 до 20% от случаите са завършвали фатално***.

* EPI (Expanded programme for immunization) е създадена през 1974 г. и първоначално включва ваксинации спрямо „шестте убийци на деца“ – туберкулоза, дифтерия, тетанус, коклюш и морбили. По-късно към нея са добавени ваксинациите срещу вирусен хепатит тип В и Х, инфлуенце тип b, а също и ваксината срещу жълта треска за ендемичните спрямо тази болест страни.

** <https://esshc.socialhistory.org/esshc-user/program/?day=12&time=20&paper=789>

*** Дифтерийният анти-токсин е започнал да се прилага почти веднага след откриването му през 1892 г., но ограниченото му приложение през Първата световна война е допринесло за > 50% леталитет¹²⁵.

Първата страна, която започва имунизация срещу дифтерия почти веднага след откриването на дифтерийния токсид* през 1924 г., е Канада. Ваксината, произведена от компанията Connaught, е приложена през 1925 г. отначало на 15 000 деца от шест провинции на страната, а в следващите четири години на още 36 000 деца в градовете Торонто и Хамилтън. Благодарение на последвалата в началото на 30-те години масова имунизация в тези градове, заболяемостта и смъртността от дифтерия в тях е сведена до нула. Това голямо контролирано проучване показва, че първичната имунизация с три дози токсид има ефективност поне 90% и трасира пътя към едно от най-големите достижения на имунопрофилактиката.

Нещо повече, Канада първа включва ваксинацията срещу дифтерия в имунизационния си календар (през 30-те години). Франция и Унгария започват да имунизират децата в края на 30-те години¹³¹. САЩ правят това през 1940 г., а през 40-те и 50-те години всички останали европейски страни въвеждат ваксинацията с известно забавяне, свързано с Втората световна война. Това слага край на последната в историята на човечеството дифтерийна пандемия¹²³.

Високият ваксинален обхват с ваксини, съдържащи дифтериен токсид, осигурява над 30-годишно епидемично благополучие в европейските страни, което продължава до началото на 90-те години, когато в Русия и страните от ОНД се развива мащабна епидемия с > 140 000 заболели и > 4 000 умрели¹²³ (3/4 от случаите в Русия). Причините за тази епидемия, която се предхожда от постепенно увеличение в броя на регистрираните случаи през 80-те години, са ниският популационен имунитет и смяната на биотипа *mitis* на *Corynebacterium diphtheriae* с *gravis*, което става още в началото на епидемията. Високата степен на токсинообразуване на епидемичния щам на биоварианта *gravis* е причина за много високия леталитет на случаите в Москва (43% при възрастните и 31% при децата), а силната колонизационна активност – за бързото му разпространение¹.

Драстичният спад в обхвата с дифтериен токсид на децата до 1-годишна възраст в Русия ($\leq 70\%$, а в Москва – 48%) е свързан със социално-икономическите промени, довели до засилени миграционни процеси, нестабилност на институциите, осъществяващи провеждането и контрола на ваксинациите, засилени антиваксинални нагласи в обществото, отказ на родителите от имунизация (причина при 67% от неимунизирани в Москва), увеличаване на необоснованите контраиндикации за ваксинация¹, намаляване на количеството на дифтерийния антиген във ваксината за първична имунизация, отмяна на реимунизацията на постъпващите в първи клас и др.¹²³.

Същите фактори важат в по-голяма или по-малка степен и за страните от ОНД, които изпитват остър недостиг на ваксини след разпада на Съветския съюз поради липсата на собствено производство¹²³.

За разлика от дифтерийните епидемии в доимунизационната ера, когато 3/4 от заболелите са под 15-годишна възраст, епидемията в Русия и страните от ОНД засяга повече възрастното население (75 до 85%)¹. Тя демонстрира, освен изброените субективни фактори, и една обективна закономерност за страните с успешен ваксинален контрол на дифтерията – това е неизбежният спад на специфичния имунитет на възрастното население при намалена циркулация на бактериалния причинител/естествените инфекции, който може да се компенсира с бустерни ваксинации.

Установената липса на антитоксичен имунитет към дифтерия при 30-50% от възрастните на територията на Русия, а в Москва – при 73%¹, е констатирана и в други страни¹³⁰ с висок

* Откривателят му Gaston Ramon от Пастьоровия институт в Париж е наричан във връзка с това „спасителят на майките“.

обхват на децата с ваксини, съдържащи дифтериен токсид и е в основата на настоящата препоръка на СЗО за реваксинация на възрастното население¹²⁵.

Епидемията в Русия е преодоляна чрез две имунизационни кампании на възрастното население и повишаване обхвата на децата с дифтериен токсид, който през 2008 г. достига 97% за децата от 3 месеца до 14 години и 96% за възрастните (за Москва, съответно 99% и 98%)¹.

От Русия и ОНД инфекцията е внесена в много европейски страни, но в нито една от тях не възникват тежки епидемични ситуации, въпреки невисокия имунитет на възрастните в тези страни. Това според водещи специалисти в областта на дифтерията потвърждава важната роля на децата като източник на инфекция¹³⁰.

У нас през 1993 г. възниква малък епидемичен взрив при неимунизирани/непълно имунизирани деца от ромски произход, при който от шест заболели почиват пет. И петте случая обаче са установени ретроспективно след съобщаването на последния случай и не им е приложен животоспасяващия дифтериен антитоксин, както е направено при шестия случай.

Епидемията в Русия и ОНД е урок за всички европейски страни, включително за България, която преди споменатия епидемичен взрив не бе имала клинични случаи на дифтерия в продължение на 12 години и много от медицинските специалисти са били забравили за това заболяване (петте починали деца са имали характерните налепи в гърлото – „крила на ангел“). Високият имунизационен обхват на децата у нас (95%) с ваксините ДТК (DTP, дифтерия-тетанус-коклюш) и ДТ (DT, дифтерия-тетанус) предотвратява по-широко разпространение на инфекцията през 1993 г. Не е изключено обаче при спад на имунизационния обхват под въздействие на фактори, подобни на тези в Русия, да възникнат и по-тежки епидемични ситуации у нас при неизбежния внос на инфекцията, както от ендемични страни извън Европа, така и от европейски страни, където все още има случаи на дифтерия.

Няма данни за различно протичане на дифтерията при ХЖХИВ, но болестта протича достатъчно тежко и при имунокомпетентните, за да се допускат пропуски при ХЖХИВ по отношение на една напълно безопасна имунизация със съвременните ваксини, съдържащи дифтериен токсид, използвани понастоящем у нас (DTaP-IPV-Hib, DTaP-IPV, Td и Tdap). Риск за неимунните ХЖХИВ – деца и възрастни съществува и при пребиваване в страни с дифтерия.

Неголямо серологично изследване в Дания за антитоксичен имунитет към дифтерия при ХИВ-позитивни мъже на 40-50 години показва, че 31% са възприемчиви в сравнение с 10% от изследваните незаразени мъже на същата възраст. Тези данни са в подкрепа на позицията на СЗО, че при съществуващия спад на ваксиналния имунитет с възрастта са необходими реимунизации с Td (тетанус-дифтерия) на възрастното население на периоди от по 10 години¹²⁵.

В България от десетилетия няма случаи на **тетанус** при новородени благодарение на ваксиналния имунитет на родилките, получен при имунизация в детството (ДТК се прилага у нас от 1955 г.) и раждането в болнична обстановка. Високият имунизационен обхват на децата от най-ранна възраст, подкрепян от реимунизации, засега не допуска заболявания от тетанус и при по-големите деца и младите възрастни, но всеки неимунизиран или непълно имунизиран е изложен на перманентен риск от смъртоносно протичаща инфекция при замърсено с пръст нараняване. Профилактиката след нараняване вече и у нас се прави с Td (а не само с тетаничен токсид, TT) при изминала повече от една година от получаването на ваксина, съдържаща TT (DTaP-IPV-Hib, DTaP-IPV, Td и Tdap).

При цитираното по-горе проучване в Дания всички изследвани ХИВ-позитивни мъже имат защитни титри на антитоксичния имунитет към тетанус в резултат на ваксинация преди

инфектирането с ХИВ и препоръките за тях са същите, както за останалото население¹²⁵.

Изследване на 2- до 9-годишни ХИВ-позитивни деца след реимунизация с DTaP и предхождаща 16- до 36-седмична ВААРТ показва 27-кратно нарастване на защитните титри за тетанус. Дванадесет и 32 седмици по-късно титрите са 9, съответно 3 пъти по-високи. Ваксинацията не е последвана от промени във вирусния товар и броя на CD4 клетките и заключението е, че имунният отговор при ХИВ-позитивните деца трябва да бъде проследяван¹²⁸.

Коклюшът е все още сериозен проблем за общественото здравеопазване дори в страните с висок имунизационен обхват, поддържан в продължение на няколко десетилетия. Бактериалният причинител на тази силно контагиозна инфекциозна болест, *Bordetella pertussis*, се предава по въздушно-капков път (при тесен битов контакт заболяват 80%-90% от неимунните^{101,135}). Фактът, че въпреки високия ваксинален обхват в икономически развитите страни продължават да се регистрират случаи и дори епидемични взривове, се дължи до голяма степен на спадане на имунитета с годините и на атипичното протичане на болестта при юношите и възрастните, които са основен резервоар на зараза за децата. Проучване в САЩ показва, че при 21% от възрастните, кашлящи в продължение на повече от две седмици, се касае за коклюш¹⁰¹.

Епидемиологични проучвания в Канада, Франция, Германия, САЩ, Бразилия и Австралия разкриват, че при заболяване от коклюш на деца под 1-годишна възраст източникът в 63-76% от случаите са членове на семейството, предимно родителите¹⁰¹. Нерядко възрастен кашлящ човек е първият заболял в семейството, от когото се заразяват няколко души¹³⁵ и едва с появата на типичната кашлица у някой от тях се разбира, че се касае за семеен епидемичен взрив от коклюш. Нито естествената инфекция, нито ваксинацията водят до дълготраен имунитет, поради което хората могат да боледуват нееднократно през живота си¹³⁶, но рискът от тежко протичане намалява с възрастта.

Характерните симптоми на коклюша се дължат на токсина, отделян от бактерията след прикрепването ѝ за ресничките на респираторните епителни клетки. Токсинът парализира ресничките и пречи на отделянето на белодробните секрети¹³⁵.

Най-честото усложнение и причина за повечето смъртни случаи е вторичната бактериална пневмония. Пневмония се развива при 5% от всички случаи и при 12% от случаите на коклюш при деца < 6-месечна възраст¹³⁵. Възможни са и неврологични усложнения като енцефалопатия в резултат на мозъчната хипоксия и вероятно на въздействието на токсина¹³⁵.

Няма данни за различия в протичането и по-голяма честота на коклюша при ХЖХИВ, но при малките ХИВ-позитивни трябва да се имат предвид много по-голямата тежест и рискът от фатален изход в кърмаческата възраст, както е и при децата със запазена имунокомпетентност.

Съществуват два типа коклюшна ваксина – убитя целоклетъчна (wP) и безклетъчна (aP), която е субединична. Убитата целоклетъчна ваксина е лицензирана в САЩ още през 1915 г., но започва да се използва по-нашироко едва от края на 40-те години, след лицензирането на DTP*^{136,137}. Една доза wP защитава от пароксизмална кашлица 36-44% от децата, а четири дози – 80-87%¹⁰¹. Няма данни за имуногенността ѝ при възрастни и деца > 2-годишна възраст, тъй като тя не е прилагана над тази възраст от опасения за по-висока реактогенност¹⁰¹.

Някои по-чести постваксинални реакции при приложение на целоклетъчната ваксина като висока температура и температурни гърчове се дължат на съдържащия се в нея ендотоксин.

* В САЩ дифтерийният токсин е лицензиран през 1923 г., тетаничният – през 1937 г.; ваксината DT е лицензирана през 1947 г., а DTP – през 1949 г.¹³⁷

Първата аР е създадена в Япония през 1981 г. Безклетъчните (ацелуларните) ваксини на различните производители съдържат различни комбинации от антигени на коклюшния микроб и един негов токсид, но не съдържат ендотоксин¹³⁶.

След Япония първа Швеция, която в продължение на 17 години не бе провеждала имунизация срещу коклюш, въвежда аР под формата на DTaP (1996 г.), а Великобритания, която изживява тежки епидемични години* след рязкото спадане на имунизационния обхват с DTP през 80-те години³⁰ (опасения от неврологични усложнения), продължава да прилага целоклетъчната ваксина и през първите години на настоящото столетие. В САЩ DTaP е лицензирана едва през 1992 г. само за четвърта и пета доза, а от 1996 г. за първична имунизация и реимунизация на децата¹³⁷ съгласно имунизационния календар на страната.

Днес вече почти не се използват монокомпонентни ваксини срещу коклюш и дифтерия, а и тетаничният токсид (ТТ) се прилага все по-рядко самостоятелно дори за профилактика на тетануса след нараняване (вместо него икономически развитите страни вече прилагат Td).

Трикомпонентната ваксина срещу дифтерия, тетанус и коклюш (с целоклетъчна коклюшна компонента, DTwP)**, която бе използвана глобално в продължение на десетилетия от края на 40-те години насам и обхватът с която бе един от основните критерии на СЗО за развитие на националните имунизационни програми, постепенно започва да се измества от трикомпонентната ваксина с безклетъчна (ацелуларна) коклюшна компонента (DTaP). По данни на EUVAC.NET към настоящия момент от 32 страни само Полша продължава да използва DTwP за първична имунизация на децата (три дози) и първата реваксинация, но използва DTaP за втората реваксинация на 6-годишните. Това вероятно се основава на данните за по-високата имуногенност на клетъчната от тази на безклетъчната коклюшна компонента. Голямо проучване в Италия показва ефективност на две аР ваксини от 76 до 85%¹⁰¹, но други проучвания показват защитен ефект на различни аР при около 70% от семейните контактни на коклюш¹³⁶, като тези, съдържащи освен коклюшен токсид и повече от един антиген на *B. pertussis* (3, 4 или 5) са по-имуногенни¹³⁶. Въпреки това, икономически развитите страни като цяло предпочитат по-малко ефективните, но и по-малко реактогенни аР.

Над 70% от 32-те страни, колабориращи с ECDC, използват петкомпонентна ваксина DTaP-IPV-Hib и около 27% – шесткомпонентна ваксина DTaP-IPV-Hib-PerB.

У нас до 2008 г. ваксинацията срещу дифтерия, тетанус и коклюш се извършва с местно произведени ваксини (ДТК, ДТ, Тд и ТТ), които не отстъпват по имуногенност на аналогичните ваксини на големите производители.

Нашата страна въвежда през 2008 г. **четирикомпонентната ваксина** DTaP-IPV, а с промяната на имунизационния календар, влязла в сила от 01.04.2010 г. – и **петкомпонентната** DTaP-IPV-Hib. Прилагащата се понастоящем у нас петкомпонентна ваксина (Pentaxim на Sanofi Pasteur) е еднородова и не съдържа консерванти.

DTaP-IPV-Hib се използва за първична имунизация на децата (на 2, 3 и 4 месеца), а DTaP-IPV – за реимунизация на 16-месечна и 6-годишна възраст. Новият имунизационен календар отменя извършването на реимунизация на 6-годишните само срещу дифтерия и тетанус (DT) и я заменя с DTaP-IPV, която е също еднородова и не съдържа консерванти. Така децата до 6-годишна възраст вече получават не четири, а пет приема на коклюшна ваксина, което е в съответствие с препоръките на СЗО¹⁰¹.

* Например през 1978 г. – > 68 000 случая с най-малко 14 умрели (след спад в имунизационния обхват с коклюшна ваксина от > 80% през 1972 г. на 30% през 1975 г.). От средата на 90-те години обхватът е постоянно > 90%³⁰.

** Ваксините DT и DTwP са лицензирани първо в САЩ през 1947 г. и 1949 г. и през 50-те години започват да се използват в Европа (в България от 1955 г.).

Ваксината Td е с намалено съдържание на дифтериен токсид. Тя е предназначена за всички възрасти > 6 години – за първична имунизация на деца, които по някаква причина не са били ваксинирани по-рано, за рутинна реваксинация на 12- и 17-годишните, а с новия имунизационен календар и за ваксинация срещу тетанус и дифтерия на цялото население от 25 години нагоре на всеки 10 години (преди 2010 г. на възрастното население се правеше реимунизация само срещу тетанус – с ТТ).

От 09.10.2012 г. е в сила допълнение на Наредба №15, според което се препоръчва реимунизация с **трикомпонентна** ваксина **Tdap** (с намалено антигенно съдържание на дифтериен токсид и коклюшен антиген) на деца > 12-годишна възраст при пропуски в имунизацията срещу дифтерия, тетанус и коклюш и на възрастни, които са в близък контакт с деца до 12-месечна възраст.

На практика всички допълнителни ваксинални стратегии по отношение на коклюша, извън първичната ваксинация срещу коклюш, целят намаляване на риска от фатално протичащи инфекции при децата < 1 година. В позиционната си статия от 2010 г.¹⁰¹ СЗО излага фактите от съществуващите проучвания върху различни стратегии, но не прави препоръки за прилагането им за разлика от CDC, които постепенно разширяват препоръките си за приложение на Tdap, започвайки от децата от 11 до 18 години със завършена ваксинация с DTP съгласно имунизационния календар на САЩ, продължавайки с непълно ваксинираните деца от 7 до 11 години и възрастните от 19 до 64 години и напоследък с някои групи възрастни > 65 години¹³⁴. Неотдавна ACIP публикува указание за имунизация на бременните жени¹²⁰ с тази ваксина, целящо предпазване на децата от коклюш през първите месеци след раждането им преди започване на първичната ваксинация с DTaP.

В САЩ Tdap е препоръчителна и за работещите в болниците, особено за тези, имащи пряк контакт с деца и имunosупресирани пациенти, включително ХЖХИВ¹¹⁰. Тя е сред ваксините, за чиято задължителност за работещите в болниците настояват и IDSA, SHEA и PIDS (вж. т. 1.2.)

*При ХИВ-серопозитивните деца четирикомпонентната (DTaP-IPV), петкомпонентната (DTaP-IPV-Hib) и шесткомпонентната ваксини (DTaP-IPV-Hib-НерВ) се прилагат в **същите дози и схеми** както при децата без ХИВ инфекция, а за останалите ХЖХИВ важат същите препоръки, както за общото население.*

Прилагането на петкомпонентната ваксина при ХИВ-серопозитивните деца достатъчно рано съгласно нашия имунизационен календар (от навършена 2-месечна възраст) е много важно по отношение на коклюша¹³¹, спрямо който много от децата са възприемчиви от самото си раждане. Колкото по-малко е детето, толкова по-атипично и тежко протича заболяването и толкова по-голям е рискът от усложнения и фатален изход. По данни на CDC 83% от умрелите в резултат на усложненията на коклюша са деца под 3-месечна възраст¹³⁵.

Титрите на антителата след ваксинация срещу коклюш са по-ниски при децата с ХИВ инфекция, отколкото тези при неинфектираните им връстници и нивото им корелира с броя на CD4 клетките. Тези от тях, ваксинирани на по-ранен стадий от инфекцията, имат по-голяма вероятност да развият защитен антитялов отговор²⁰.

ХИВ-позитивните деца с начало на ВААПТ преди навършване на 1 година също са с по-добър шанс от развитие на добър имунитет срещу коклюш, но тъй като защитата може да е с по-малка продължителност, **PENTA/CHIVA** съветват при контакт с клиничен или доказан случай на коклюш и неимунизирани, и имунизирани ХИВ-позитивните деца да получат постекспозиционна антибиотична профилактика²⁰.

2.2. УБИТА ПОЛИОМИЕЛИТНА ВАКСИНА (IPV)

У нас замяната на живата полиомиелитна ваксина с инактивирана става през 2007 г., а от 2010 г. тя се прилага в състава на петкомпонентната ваксина DTaP-IPV-Hib. За разлика от живата полиомиелитна ваксина, която доскоро се използваше в повечето страни по света и при която има случаи на ваксинални парализи, убитата ваксина не е свързана с никакъв риск за ваксинираните деца и възрастни. ХИВ-позитивните деца се имунизират наравно с всички останали деца.

2.3. ХЕМОФИЛУС ИНФЛУЕНЦЕ ТИП Ъ КОНЮГИРАНА ВАКСИНА (Hib)

По данни на СЗО през 2000 г. *Haemophilus influenzae* тип b (Hib) е причинил над 8 милиона случая на тежки заболявания (пневмонии, менингити, епиглотити, септицемии) при децата по света на възраст между 1 и 59 месеца, от които около 371 000 случая със смъртен изход. Най-засегната е възрастта между 4 и 18 месеца, но има случаи и при деца < 3-месечна и > 5-годишна възраст⁷⁸.

Засега не е известно поради какви точно причини *Haemophilus influenzae*, който е чест обитател на носа при децата, при някои от тях навлиза в кръвния поток („инвазира“ организма).

При **ХИВ-серопозитивните деца и възрастни** това е свързано с имunosупресията. ХИВ-инфектираните деца са с шест пъти по-висок риск от инвазивни Hib инфекции (пневмонии, сепсис, менингити, епиглотити). Те имат по-голяма вероятност да развият Hib бактериемична пневмония, отколкото Hib менингит. Hib менингитът обаче протича много тежко и при 71% от случаите има остатъчни неврологични явления като загуба на слуха и умствено изоставане (срещу 33% от случаите при децата без ХИВ инфекция)⁷⁸.

До неотдавна се считаше, че в Европейския регион значимостта на хемофилната инфекция е по-голяма за северните и западните страни, много от които първи въвеждат рутинна имунизация срещу нея.

Първата ваксина срещу Hib инфекцията е полизахаридна, т.е. съдържаща капсулния полизахарид на *H. influenzae* тип b, който е главният вирулентен фактор на този микроб. Тази ваксина, изпитана във Финландия в края на 80-те години, показва много добра имуногенност и безопасност за децата > 18-месечна възраст, но се оказва че не защитава най-уязвимите (децата < 1 година) и не създава имунологична памет, респективно бустерен отговор при последваща експозиция на полизахарида⁷⁹. Поради тези причини полизахаридната ваксина не получава широко разпространение.

Проблемът е преодолян чрез създаване на конюгирана ваксина, в която капсулният полизахарид е свързан ковалентно с някакъв протеин, което предизвиква Т-клетъчно-зависим антиполизахариден отговор⁷⁹.

Страните, въвели конюгирани Hib ваксини през 90-те години (Австралия, Канада, Нова Зеландия, САЩ и редица страни в Западна Европа), постигат драстично намаление на случаите на инвазивни Hib инфекции. Високата ефикасност на конюгираните Hib ваксини (93-100%) се изразява не само с индуциране на защитен хуморален и клетъчен отговор у ваксинираните деца, но и с намаляване на назофарингеалната колонизация/носителство, т.е. с популяционен ефект, благодарение на намалената циркулация на микроба⁷⁹.

Въз основа на всичко това СЗО препоръчва през 2006 г. включването на Hib конюгираната ваксина в имунизационните календари на всички страни⁷⁸.

Само седем години по-късно, към март 2013 г., 184 (95%) от страните-членки на СЗО, в които живеят 81% от децата, родени през 2012 г., вече са включили тази ваксина в имунизационните си програми. В страните от ЕС тя е в състава на петкомпонентната ваксина заедно с DTap и убита полиомиелитна ваксина (IPV) или на шесткомпонентната, в която е добавена и ваксина срещу хепатит В (HepB). У нас това става с промените в имунизационния календар от 01.04.2010 г. Преди това съгласно Наредба №15 монокомпонентната Hib ваксина бе препоръчителна за всички деца от 2-месечна до 5-годишна възраст и се препоръчваше да бъде правена едновременно с DTP (ДТК) и IPV.

Имунизационният курс е от три дози, като повечето страни, включително нашата, спазвайки указанията на СЗО, започват имунизацията от 2- или 3-месечна възраст и по-голямата част от календарите включват реимунизация през втората година от живота.

Препоръките на СЗО за неимунизирани деца > 1-годишна възраст е да получат само една доза монокомпонентна Hib ваксина или комбинирана ваксина, съдържаща Hib.

Препоръката на СЗО за ХИВ-серопозитивните деца до 2-годишна възраст е да се имунизират по същата схема и със същите ваксинални препарати, които се използват при останалите деца. Неимунизирани деца > 1-годишна възраст и възрастните ХЖХИВ трябва да получат поне по една доза Hib ваксина⁷⁸.

PENTA/CHIVA също препоръчват стандартната имунизационна схема, но и серологично изследване за титър на антителата при децата, които не са били на ВААРТ по време на имунизацията. Освен това, те препоръчват ваксиниране на децата поне до 10-годишна възраст, а по възможност – и на подрастващите²⁰.

*ВНІВА няма препоръки за рутинно имунизирани възрастните ХЖХИВ с Hib ваксина, но препоръчва при **контакт в дома** с инвазивна Hib инфекция получаването на **една ваксинална доза**, както и приемане на **рифампицин** в продължение на четири дни. ХЖХИВ, които са на ВААРТ, могат да вземат алтернативно **ципрофлоксацин**²⁷.*

Според българското законодателство ваксината е **препоръчителна** за всички ХИВ-позитивни (носители и с клинично проявена инфекция).

АСІР не препоръчва тази ваксина за възрастни – както за хората с нормална, така и за тези с нарушена имунокомпетентност. Тя не е включена в указанията, предназначени за лекарите, отговарящи за лечението и здравните грижи за ХЖХИВ в САЩ¹³⁸. Обяснението, което дава за това авторитетният сайт на Калифорнийския университет в Сан Франциско HIV InSite Knowledge Base (НКВ) е, че няма данни титрите, защитаващи децата от менингит, да защитават възрастните от други форми на Hib инфекция като пневмония например, а според авторите на препоръките за ваксинация в сайта, и серотиповете, причиняващи пневмония у възрастните, са различни от ваксиналните. Те считат, че ваксинация срещу Hib може да се има предвид при ХИВ-позитивни, имащи и други състояния, предразполагащи към инвазивни инфекции като например аспления, а също и при напреднали форми на ХИВ инфекция. В такива случаи по-имуногенни са полизахаридните, а не конюгираните Hib ваксини (по-имуногенни при ХИВ-позитивните без клиника)⁵⁵.

2.4. ХЕПАТИТ А ВАКСИНА

Тази ваксина не е включена в календара на страните от Европейския съюз – в повечето поради факта, че хепатит А (чревна инфекция) не е сериозен проблем за общественото здравеопазване, а в останалите, включително нашата, значителна част от случаите са в предучилищната детска възраст и са безсимптомни, но водят до развитие на пожизнен имунитет. Вирусният хепатит А не хронифицира, а клинично проявените случаи (около 1/3 от всички заразени) са обикновено с нетежко протичане.

У нас ваксината е препоръчителна за хора и групи от населението с по-висок риск от заразяване, между които такива с хронични чернодробни заболявания (включително вирусни хепатити В и С), употребяващите инжекционно наркотици, хомосексуалните мъже и др.

Ваксината се препоръчва и на пътуващите за страни с висока или интермедиерна ендемичност на вирусен хепатит тип А (HAV), каквато е понастоящем България.

Не трябва да се забравя, че с подобряване на хигиенно-битовите условия, респ. по-малко интензивната циркулация на вируса на хепатит А, все повече хора и у нас ще достигат до по-голяма възраст без да имат защита от заразяване, някои ще развият клинично проявени инфекции и имунизацията ще стане въпрос на личен избор.

По света се използват предимно инактивирани ваксини на няколко големи производители, които са взаимозаменяеми*. Ваксината се прилага > 1-годишна възраст, за да се избегне интерференция с майчини антитела. Производителите препоръчват двудозова имунизационна схема, като втората доза, която е бустерна, се прилага обикновено след 6-12 месеца, но интервалът може да се удължи до 18-36 месеца⁸⁰.

Инактивираната хепатит А ваксина е високо имуногенна. Две до четири седмици след получаването на една доза ваксина (мускулно) 100% от имунизираните деца, подрастващите и младите възрастни развият защитен титър на антителата срещу вируса на хепатит А (anti-HAV IgG > 20 mIU/ml). Предполага се, че след две дози ваксина имунитетът е пожизнен или трае поне 20 години. Проучвания сред население с висока ендемичност на HAV показват защита от заразяване при 94 до 100% от имунизираните⁸⁰.

Препоръките за ваксиниране на ХИВ-позитивните деца и възрастни с повишен риск от заразяване/протичане на инфекцията не се различават от тези за останалото население.

ХИВ инфекцията не утежнява протичането на хепатит А, но поради повишената честота на коинфекциите с вирусните хепатити В и С при ХЖХИВ, ваксинирането срещу HAV може да е от полза за намаляване на риска от чернодробно увреждане⁸³.

Според проучване, цитирано от PENTA/CHIVA, получилите хепатит А ваксина ХИВ-позитивни деца, включително тези с хепатит В коинфекция, дават адекватен имуноен отговор след втора доза, направена шест месеца след първата²⁰.

Друго проучване при деца на средна възраст 11 години от швейцарската кохорта на вертикално инфектираните с ХИВ показва сероконверсия в 97% от случаите след втората доза на хепатит А ваксината. Авторите отдават високата ефикасност на ваксината на „благоприятния имуноен профил на техните пациенти“, дължащ се на приема на ВААПТ (среден брой на CD4 клетките 887/мм³, > 50% с нива на клетките ≥ 15% и неоткриваем вирусен товар⁸³).

* Китай произвежда жива ваксина, която се прилага в тази и още няколко страни.

ВНІВА препоръчва:

- за ХЖХИВ с CD4 клетки > 300/мм³ стандартната имунизационна схема
- за ХЖХИВ с CD4 клетки < 300/мм³ 3 дози ваксина в рамките на 6-12 месеца
- за ХЖХИВ с перманентен риск от инфектиране с HAV реваксиниране на 5 години²⁷.

ВНІВА препоръчва ваксинацията срещу вирусен хепатит А на пътуващите за страни с висока/интермедиерна ендемичност да се прави поне две седмици преди отпътуването, а на ХЖХИВ с много висок риск от по-тежко протичане и усложнения (< 200 CD4/мм³) да се поставя и нормален имуноглобулин (500 мг)²⁷.

2.5. ХЕПАТИТ В ВАКСИНА (НерВ)

В глобален мащаб острата инфекция, причинявана от вируса на хепатит В (HBV), е неизмеримо по-малък проблем за общественото здравеопазване от хроничната инфекция, която е свързана с висок риск от развитие на чернодробна цироза и рак на черния дроб. Затова заслужено определят ваксината срещу хепатит В като първата противоракова ваксина.

Рискът от развитие на хроничен хепатит В е толкова по-голям, колкото по-рано в живота настъпи инфектирането с HBV: 80-90% от новородените, заразени около момента на раждането, 30% от децата, заразени < 6-годишна възраст и < 5% от заразените здрави възрастни хронифицират⁸¹.

За разлика от повечето ваксинопредотвратими инфекции, чието разпространение е ендемично, хепатит В е ендемична инфекция – при неприлагане на рутинна имунизация има определено постоянство в заболяемостта, известно като степен на ендемичност. По този показател светът условно се дели на три зони на ендемичност – висока с честота на хроничното носителство на HBV ≥ 8%, интермедиерна (средна) с честота между 2 и 7% и ниска – с честота < 2%⁸¹. В миналото се говореше за „здрaво“ носителство на вируса, но днес вече е известно, че на практика при всички случаи на носителство има засягане на черния дроб, т.е. хронична инфекция.

В зоните с висока ендемичност (Азия, Африка) инфекцията се предава най-често по време на раждане от майката на детето и в ранното детство (тесен битов контакт) и обикновено е безсимптомна. В зоните с ниска ендемичност (Северна и Западна Европа, Канада, Северна Америка и др.) инфекцията се предава най-вече по сексуален и кръвен път (инжекционна употреба на наркотици), а в зоните със средна ендемичност, към която принадлежи и България, значение имат всички пътища и начини на предаване – хоризонтален (парентерален – през кожата и лигавиците, кръвен, полов) и вертикален („майка-дете“, който по същество е също парентерален).

По данни на СЗО около 10% от ХЖХИВ по света имат хронична коинфекция с HBV⁸¹. Хепатит В инфекцията не влияе съществено върху прогресирането на ХИВ инфекцията, но ХИВ инфекцията увеличава значително риска от развитие на чернодробна цироза и рак на черния дроб, както преди, така и след започване на ВААРТ⁸¹.

Предотвратяването на заразяването с HBV и развитието на хронична чернодробна инфекция у ХИВ-серопозитивните чрез ваксиниране е висок приоритет и то става в контекста, както на националната имунизационна политика, така и при отделните вече инфектирани с ХИВ хора.

Рекомбинантната хепатит В ваксина е въведена през 1986 г. и измества почти навсякъде по света плазмената ваксина, произвеждана от кръв на носители на повърхностния антиген на HBV (HBsAg). Тя съдържа частици синтетичен неинфекциозен антиген, произведени от дрождеви клетки. Предимствата на рекомбинантната ваксина са по-лесното и бързо производство, което довежда до бързо намаляване на цената ѝ, почти пълната липса дори на леки странични ефекти и отсъствието на психологическа бариера, каквато имаше в някои страни към плазмената ваксина.

Нашата страна е сред страните, въвели най-рано универсална имунизация на новородените с рекомбинантна ваксина (с помощта на СЗО). САЩ правят това през 1991 г., а в Европейския регион България, Испания и Италия въвеждат през същата година тази ваксина в имунизационните си календари.

Така у нас вече 20 възрастови групи (родените от 1992 г. насам) са почти изчерпателно имунизирани и защитени спрямо HBV. Това означава, че над 1 милион млади българи вече не се различават по инфектираност с HBV от населението на страните с ниска ендемичност и че в недалечна перспектива страната ни ще се причисли към зоната на ниска ендемичност.

По данни на СЗО към 2008 г. рутинна имунизация срещу хепатит В провеждат 177 страни по света⁸¹, а в Европейския регион – 46 (88%) от общо 53 страни⁸¹. Страните, които не са включили тази ваксина в имунизационния си календар са с много ниско ниво на хронично носителство на HBV (< 0,5%) – скандинавските, Швейцария и Великобритания, но в тях бременните жени с повишен риск (имигранти, инжекционно употребяващи наркотици, проституиращи и др.) се изследват за HBsAg и новородените на положителните майки се имунизират.

Според СЗО само провеждането на комплексен имунизационен подход е в състояние да елиминира разпространението на HBV в обществото. Това означава имунизация на всички новородени или на децата през първата година от живота (при наличен скрининг за HBsAg на бременните жени), на подрастващите неимунизирани преди започване на сексуален живот и на възрастните с повишен риск от заразяване. Подходът за имунизирани само на подрастващите не е много ефективен, тъй като дори в страните с ниска ендемичност на HBV около 1/3 от инфекциите са перинатални⁸¹. С помощта на GAVI* към 2008 г. 69% от новородените по света са получили хепатит В ваксина⁸¹. От европейските страни, прилагащи рутинна имунизация срещу хепатит В, 28 (61%) имунизират децата в първите 12-24 часа след раждането, 14 (30%) – на 2-3-месечна възраст, 4 (9%) – по-големите деца и подрастващи⁸¹.

Голямото предимство от имунизиранието в рамките на 12-24 часа след раждането, а не на 2-3-месечна възраст е, че се предпазват от заразяване и децата, за чиито майки не е предварително известно, че са носителки на HBV. След третата имунизационна доза 100% от кърмачетата са вече имунни към вируса на хепатит В, което ги предпазва и от заразяване при кърмене от майка-носителка на вируса и при тесен битов контакт с носители на HBV.

У нас ваксината е **препоръчителна** за всички хора, родени **преди** 1992 г. и неболеждали

* Глобален алианс по ваксините и имунизациите – международна организация за здравно партньорство с главна цел повишаване достъпа на бедните страни до имунизация. Донори са правителства на икономически развитите страни, фондации като тази на Бил и Мелинда Гейтс и др., а партньори – СЗО, УНИЦЕФ и Световната банка.

от хепатит В/без антитела към HBV.

Имунизационният курс се състои от три дози и засега СЗО не препоръчва реимунизация на хората със запазена имунокомпетентност. Проучванията показват, че защитата от инфекция продължава 15-22 години след завършване на имунизационния курс дори, когато не се открива титър на защитни антитела (имунологична памет).

СЗО и МЗ (Наредба №15) препоръчват особено силно ваксинирането на всички ХИВ-позитивни, на хората с хронични чернодробни заболявания (включително носителите на хепатит С), на употребяващите инжекционно наркотици, на хомосексуалните мъже и др. Тя е препоръчителна и за медицинските специалисти и обслужващия персонал в лечебните и здравните заведения, студентите по медицина и стоматология от висшите медицински училища и колежите.*

Според СЗО:

- Имуният отговор на ваксинацията срещу хепатит В при ХЖХИВ зависи от вирусния товар, броя на CD4 клетките, възрастта, пола, типа и продължителността на прием на ВААРТ и типа на евентуалните СПИН-дефиниращи заболявания⁸¹.
- За постигане на адекватна защита на ХЖХИВ от инфекция с HBV е изключително важно ваксинирането да се осъществи колкото е възможно по-рано след установяване на ХИВ инфекцията⁸¹.

На практика това означава, че **родените от ХИВ-позитивни майки** трябва да се ваксинират срещу хепатит В както всички останали деца, като имунизацията започва в родилното отделение, т.е. **преди още да се знае дали детето е инфектирано с ХИВ или не**.

ХИВ-позитивните новородени са способни на много добър имунен отговор при ваксиниране с НерВ, който им осигурява дълготрайна защита от заразяване с вируса на хепатит В. По принцип, ако ХИВ инфекцията у майката е установена преди раждането, жената би трябвало да е изследвана и за заразеност с вируса на хепатит В. Препоръчително е децата, родени от HBeAg** -положителни майки да получат освен ваксина (за предпочитане до 12-ия час от раждането) и специфичен противохепатит В имуноглобулин (HBIG). Тези деца трябва да бъдат тествани за HBsAg и anti-HBs четири до шест седмици след последната доза на ваксината, с което да се установи дали е предотвратено заразяването и наличието на защитен титър⁸².

Независимо от това, дали имунизацията срещу хепатит В на ХИВ-серопозитивните деца започва след раждането или по-късно, имунизационната схема и ваксиналната доза са същите както при останалите деца. У нас схемата е 0-1-6 месеца, като се използва монокомпонентна рекомбинантна хепатит В ваксина.

Някои страни, които имат стратегия за универсална имунизация на новородените срещу HBV, но използват и комбинирани ваксини, съдържащи хепатит В компонента, започват с монокомпонентна хепатит В ваксина при раждането и прилагат още два или три приема с комбинирана ваксина. Други, които започват имунизацията срещу хепатит В на 2-3-месечна възраст често прилагат комбинирани ваксини за всички приеми.

* По реда на Наредба № 4 от 2002 г. за защита на работещите от рискове, свързани с експозиция на биологични агенти при работа (ДВ, бр. 105 от 2002 г.)

** HBeAg – наличието му показва, че вирусът се възпроизвежда в чернодробните клетки и количеството му в кръвта и останалите телесни течности е много високо, т.е. човекът е силно заразен.

Ролята на ВААРТ за индивидуалната ваксинална защита на ХЖХИВ и популационния имунитет към HBV се демонстрира от едно проучване в Танзания, страна с висока ендемичност за хепатит В и значителна честота на педиатричните случаи на ХИВ инфекция, която е въвела универсална имунизация срещу HBV през 2002 г. Сероконверсия се установява при 71% от ваксинираните деца на възраст между 1 и 11 години, получаващи ВААРТ и само при 44% при тези без терапия⁸⁵.

В специалните си указания за имунизация на ХИВ-позитивните от 2006 г.²⁴ **СЗО** прави следните препоръки за имунизирани срещу хепатит В на **серонегативните** за HBV възрастни ХЖХИВ :

- **ХИВ-позитивните възрастни с брой на CD4 > 500/мм³** (87% от които дават добър защитен титър след имунизация с хепатит В ваксина) следва да получат стандартната доза за възрастни по обикновената схема 0-1-6 месеца или по интензивна схема 0-1-2-12 месеца. Разбира се, и при ХЖХИВ, както при неинфектираните с ХИВ, влияние върху имунния отговор оказват фактори като възраст (по-нисък след 40 години), тютюнопушене, затлъстяване, хепатит С инфекция и др.
- **ХИВ-позитивните възрастни с брой на CD4 между 200 и 500/мм³** (от които само 33% дават добър защитен титър след имунизация) следва да получат стандартната доза за възрастни по интензивната схема 0-1-2-12 месеца.
- **Не се препоръчва** имунизация на **ХЖХИВ с CD4 < 200/мм³** единствено поради това, че няма вероятност те да развият добър и дълготраен имунен отговор. Препоръката на СЗО за такива ХИВ-позитивни възрастни, които не приемат антиретровирусна терапия, е първо да се започне терапията и да се изчака с имунизацията до достигане на броя на CD4 клетките > 200/мм³.

СЗО препоръчва изследване на титъра на anti-HBs при всички ХЖХИВ, имунизирани срещу хепатит В. Когато той е < 10 mIU/ml, могат да се направят допълнителни 1-3 дози хепатит В ваксина, както и да се предвиди реимунизация. Препоръчва се в такива случаи и провеждане на нов имунизационен курс с двойна доза ваксина²⁴.

ХЖХИВ, които не успеят да развият защитни титри и са HbsAg-отрицателни, се считат за възприемчиви към HBV и трябва да бъдат консултирани за нерисково поведение. Когато имат експозиция на вируса (напр. необезопасен сексуален контакт), трябва да се предвиди възможност за получаване на специфичен гама-глобулин (HBIG). **ВНВА** акцентира върху едновременното приложение на HBIG и хепатит В ваксина, като счита, че дори само приложението на ваксина в рамките на седем дни от експозицията е в състояние да предотврати инфектирането²⁷.

Неотдавна бяха създадени по-имуногенни ваксини, каквато е например Fendrix, съдържаща нов адювант и ваксини, съдържащи пре-S антиген, но засега те са лицензирани само за имунизация на болни с бъбречна недостатъчност⁸².

Имунизацията срещу хепатит В е безсмислена при хора, които са носители на вируса (HbsAg-положителни), защото ваксината няма лечебно действие. Статусът на ХЖХИВ по отношение на вирусните хепатити В и С би трябвало да е известен на наблюдаващите ги лекари най-малкото поради това, че терапията на ХИВ инфекцията е по-различна при налична коинфекция.

2.6. ХЕПАТИТ А + В ВАКСИНА

Тази двукомпонентна ваксина, съдържаща една инактивирана и една рекомбинантна ваксина, се ползва най-вече за пътуващите от страни с ниска разпространеност на хепатит А и В в страни с висока и средно висока разпространеност на двете инфекции. България е сред страните със средно висока разпространеност на двата типа вирусни хепатити и комбинираната ваксина може да се използва за защита срещу двете инфекции и от хора с по-висок риск за двете инфекции, живеещи у нас. Не е необходимо изследване за наличен имунитет към хепатит А. Имунизиранието на носители на вируса на хепатит В с тази сравнително скъпа ваксина обаче не е оправдано. Тя не е подходяща и за родените след 1992 г., които са имунизирани срещу хепатит В. Имунизационната схема е стандартната за хепатит В (0-1-6 месеца). Ваксината е лицензирана през 1996 г. за приложение > 1-годишна възраст.

2.7. ПНЕВМОКОКОВИ ВАКСИНИ

Инфекциите, причинявани от *Streptococcus pneumoniae* (пневмококът), са много сериозен проблем на общественото здравеопазване в глобален мащаб.

Бактериалният вид *S. pneumoniae* включва > 90 серотипа, различаващи се по полизахаридите в тяхната капсула. Всички серотипове са способни да причиняват инфекцията, но в различните региони и страни на света повечето инфекции се причиняват от не много на брой, циркулиращи там и променящи се серотипове. Полизахаридната капсула на пневмококите е техният главен вирулентен фактор.

Пневмококите причиняват: (1) пневмонии и други инфекции на дихателната система (синуити и възпаление на средното ухо, otitis media) и (2) инвазивна пневмококова болест (ИПБ)*.

Основен източник и резервоар на *S. pneumoniae* са **малките деца с назофарингеална колонизация** (здрaво носителство), достигащо от 27% в икономически развитите до 85% в развиващите се страни^{86,87}.

Заразяването става по въздушно-капков път при пряк контакт със здрави носители и се улеснява от наличието на респираторни инфекции, протичащи с хрема и/или кашлица у носителите.

При носителите на *S. pneumoniae* микробите могат да се разпространят „по съседство“ в параназалните синуси и средното ухо, да навлязат в кръвния поток или да бъдат аспирирани в белите дробове. Пневмониите, свързани с аспириране на назофарингеални секрети, съдържащи пневмококи, не са ИПБ (такива са само тези, възникнали вторично в резултат на бактериална „инвазия“ в кръвния поток).

Рискът от ИПБ е най-висок при децата < 2-годишна възраст, които отговарят за около 75% от всички случаи на ИПБ и за 83% от случаите на пневмококов менингит⁸⁶. Рискът е значителен при децата от 2 до 5 години, намалява при подрастващите и по-големите възрастови групи и отново започва да се увеличава след навършване на 50-годишна възраст⁸⁷.

По данни на СЗО през 2008 г. броят на **починалите** от пневмококови инфекции деца < 5-годишна възраст по света е около 1/2 милион⁸⁶. В развиващите се страни **рискът от смъртен изход** от пневмококовите инфекции е най-висок за децата < 2-годишна възраст, а в икономически развитите страни – за хората > 65 години и хората с повишен риск от инвазивни

* ИПБ – болестни прояви, свързани с изолиране на пневмококи от нормално стерилно място в тялото – кръвния поток, менингите (меката мозъчна обвивка) или ставите⁸⁶.

пневмококови инфекции: страдащите от аспления, сърповидноклетъчна анемия, хронични сърдечни, белодробни, бъбречни и чернодробни заболявания, захарен диабет, алкохолизъм, ракови заболявания, за приемащите кортикостероиди и за хората с нарушена имунокомпетентност, включително ХИВ-позитивните^{27,86}. По данни на CDC в САЩ пневмококовите инфекции са причина за повече смъртни изходи отколкото която и да е друга ВПБ, като поне половината от случаите могат да бъдат предотвратени чрез ваксинация⁹⁰.

Преболедуването от грип се счита за сериозен рисков фактор за развитие на пневмококова пневмония. В Европа и САЩ *S. pneumoniae* причинява от 30 до 50% от случаите на извънболнична пневмония при възрастните, изискваща хоспитализация, а при децата – 78% от лобарните пневмонии и 13% от бронхопневмониите⁸⁶. Пневмококите са най-честите причинители на **пневмония при ХЖХИВ**⁹⁰. *S. pneumoniae* причинява и 30 до 50% от случаите на възпаление на средното ухо⁹⁰.

Рискът от **пневмококова бактериемия*** при ХИВ-инфектираните се покачва при спадане в броя на CD4 клетките. Без ВААРТ или профилактика с триметоприм-сулфаметоксазол честотата на ИПБ при възрастните ХЖХИВ е 50 до 100 пъти по-голяма отколкото тази при неинфектираните възрастни от съответните възрастови групи, а пневмококовата бактериемия може да бъде първата и ранна проява на ХИВ инфекцията⁹⁷.

За предпазване от ИПБ понастоящем в практиката се използват два типа пневмококови ваксини – **23-валентна полизахаридна ваксина** и **конюгирани ваксини с различна валентност**.

2.7.1. 23-валентна пневмококова полизахаридна ваксина (PPV23**)

Тази ваксина е лицензирана в САЩ през 1983 г.^{***} за превенция на пневмококовата болест при възрастни и деца ≥ 2-годишна възраст с повишен риск от пневмококови инфекции^{86,97}.

Тя съдържа пречистени капсулни полизахариди на пневмококи от 23 серотипа, които във времето преди въвеждането на PCV7 за рутинна имунизация на децата са отговаряли общо за 85-90% от ИПБ сред възрастните в САЩ и в някои от икономически развитите страни⁹⁷.

В редица икономически развити страни PPV23 е препоръчителна при изброените по-горе групи с повишен риск от ИПБ, включително ХЖХИВ с лек и умерен имунодефицит, а в някои от тези страни – и за всички хора > 65-годишна възраст. Тази ваксина не е между приоритетите на здравеопазването в развиващите се страни.

PPV23 предпазва от ИПБ 50-80% от имунокомпетентните възрастни и хората от групите с повишен риск без тежка имunosупресия⁹⁷. Предпазната ѝ стойност по отношение на пневмококовите пневмонии, които не са ИПБ, е спорна, но има проучвания, според които пневмониите при ваксинираните протичат по-леко и с по-малък риск от смъртен изход⁹⁷.

При хората със запазена имунокомпетентност ваксината се прави еднократно, а имунитетът има продължителност около 10 години⁹⁰.

PPV23 дава добра защита и при ХЖХИВ с лек и умерен имунодефицит, но за тях СЗО препоръчва **еднократна** реимунизация след 5 години⁹⁷.

* Понякога бактериемия и сепсис (септицемия) съзнателно или не се използват взаимозаменяемо. Бактериемия означава наличие на живи бактерии в кръвния поток, а сепсис - бактериемия, при която има възпалителен отговор (повишена температура, втрисане, ускорена сърдечна дейност и пр.)

** Обозначавана също PPSV23 (PPV23 е съкращението използвано от СЗО⁸⁶).

*** Тя замества 14-валентната полизахаридна пневмококова ваксина, лицензирана през 1977 г.

Според българското законодателство ваксината е препоръчителна за всички ХИВ-позитивни > 2-годишна възраст (носителите и с клинично проявена инфекция).

Причината да не се препоръчва PPV23 за деца ≤ 2 години е, че като Т-независими антигени, съдържащите се във ваксината пневмококови полизахариди са слабо имуногенни в тази възраст (не са в състояние да предизвикат добър имуноен отговор и имунологична памет)⁹⁷.

Неотдавна CDC/ACIP препоръчва комбинирана схема с PPV23/PCV13 за предотвратяване на ИПБ при възрастни > 19 години с нарушена имунокомпетентност⁹¹, а след това и при децата с нарушена имунокомпетентност между 6 и 18 години⁹² (вж. по-долу).

2.7.2. Пневмококови конюгирани ваксини (PCV)

За разлика от PPV23 конюгираните пневмококови ваксини индуцират Т-клетъчен имуноен отговор и имунологична памет и са предназначени основно за имунизация на децата ≤ 2 години. Освен това те създават и местен имунитет (на респираторните лигавици), снижавайки по този начин нивото на носителството на съответните серотипове пневмококи както сред децата, така и сред **общото население**⁸⁶.

Първата лицензирана през 2000 г. конюгирана пневмококова полизахаридна ваксина е 7-валентна (PCV7). Седемте капсулни полизахариди в нея са извлечени от серотиповете пневмококи, причинявали по онова време в САЩ болшинството ИПБ и отличаващи се с резистентност към антибиотици⁸⁷.

В Европейския регион поради високата ѝ цена PCV7 е въведена най-рано (2006 г.) в календарите на някои икономически развити страни като Великобритания, Германия, Нидерландия, Норвегия, Швейцария, Италия и др., а към 2009 г. по данни на ECDC вече се прилага в 17 от 31 страни, предимно членки на ЕС, колабориращи с този център.

Тази ваксина предпазва над 90% от имунизираните деца от причиняваните от някой от седемте серотипа пневмококи инвазивни инфекции и в по-малка степен (около 57%) – от възпаление на средното ухо⁸⁶.

В продължение само на няколко години приложението ѝ довежда до драстично намаляване в честотата на ИПБ при децата < 2 години в САЩ и страните от ЕС, включили я в имунизационните си календари и постигнали висок имунизационен обхват^{86,87,96}.

Голямо проучване в САЩ, които първи въвеждат PCV7 в имунизационния си календар (2001 г.), показва намаляване само за три години на заболяемостта от инвазивни пневмококови инфекции при децата < 1 година с 84%, при децата < 5 години – с 75%, при 20-39 годишните – с 52% и при хората > 60 години – с 27%⁸⁶.

Това косвено повлияване на заболяемостта в по-големите възрастови групи, дължащо се на намалено циркулиране на пневмококите от серотиповете, чиито полизахариди са включени във ваксината, известно като „популационен имунитет“, несъмнено има значение и за хората с повишена възприемчивост и по-тежко протичане на инвазивните пневмококови инфекции, между които са и ХИВ-серопозитивните деца и възрастни.

Отчитайки тежестта на пневмококовите инфекции при ХИВ-серопозитивните деца, както и имуногенността и безопасността на PCV7, СЗО препоръчва приоритетното ѝ включване в имунизационните календари на страните с висока разпространеност на ХИВ.

С времето обаче други серотипове пневмококи, невключени в 7-валентната ваксина, започват да причиняват все по-често както ИПБ, така и други пневмококови инфекции при децата, което е последвано от лицензиране на по-високо валентни конюгирани пневмококови

ваксини (9,10,12,13), които изместват почти напълно 7-валентната.

В САЩ от 2010 г. ваксинацията на децата от 2- до 71-месечна възраст (6 години) се прави с лицензираната от FDA през същата година Prevnar 13 вместо със 7-валентната Prevnar (Pfizer)^{91,96}.

В България рутинна имунизация с PCV е въведена с промяната в имунизационния календар, влязла в сила от 01.04.2010 г. Засега в страната се прилага 10-валентната ваксина Synflorix на GlaxoSmithKline, което не изключва използване в близкото или по-далечно бъдеще на по-високо валентни ваксини въз основа на данни за честотата на циркулиращите серотипове пневмококи, причиняващи ИПБ и нови препоръки на СЗО.

Великобритания и Германия са едни от първите европейски страни, които включват в имунизационните си календари PCV13⁹¹.

Освен за първична имунизация на децата < 2-годишна възраст, през декември 2011 г. 13-валентната пневмококова ваксина (PCV13) получава разрешение от FDA за приложение и при възрастните > 50-годишна възраст, а неотдавна ACIP издава препоръки за използването ѝ и при хора с **ограничена имунокомпетентност**, включително ХЖХИВ: през юни 2012 г. за възрастните ≥ 19 години⁹² и през февруари 2013 г. за деца на възраст от 6 до 18 години⁹². Тези последователни стъпки, основани на изпитване за имуногенност и безопасност, правят ваксината препоръчителна за хората от всички възрасти, имащи повишен риск от пневмококови инфекции.

Ваксината Prevnar 13 на Pfizer премина всички процедури по регистрация и разрешение за употреба в страните от ЕС под името Prevenar 13 със същите препоръки за приложение, както в САЩ, т.е. приложима във всички възрасти и групи от населението, включително ХЖХИВ.

Различната „валентност“ на конюгираните пневмококови ваксини означава, че в тях са включени различен брой серотипове въз основа на проследяването на значимостта им в обуславянето на ИПБ и други пневмококови инфекции при децата, а препаратите с различна „валентност“ на един и същи производител обикновено се прилагат по едни и същи схеми и имат сходна имуногенност и безопасност. Не се препоръчва започната ваксинация с ваксина на един производител да се завършва с такава на друг, въпреки че СЗО счита, че това е възможно в изолирани случаи⁸⁶.

Ваксиналните схеми на PCV10 и PCV13 са едни и същи. Схемата в нашия имунизационен календар е 3+1 (3 дози през 4 седмици + 1 след минимум 6 месеца) и се вменя в първата препоръчана от СЗО алтернатива (втората алтернатива е 2+1)⁸⁶.

За страните, използващи PCV10, се препоръчва неваксинираните деца от 12 месеца до 5 години да получат 2 дози ваксина през най-малко 2 месеца. Според Наредба №15 у нас тя е препоръчителна за децата < 5-годишна възраст, родени преди 2010 г. и за хората ≥ 50 години. Препоръката за PCV13 е неваксинираните деца от 12 до 24 месеца да получат 2 дози, а тези от 2 до 5 години, както и възрастните ≥ 50 години – 1 доза ваксина⁸⁶ (при деца с имunosупресия – 2 дози⁹⁶).

*У нас **ХИВ-серопозитивните деца до 1-годишна възраст** се ваксинират с PCV10 по същата схема както останалите деца, като имунизацията се прилага по едно и също време с петкомпонентната ваксина DTap-IPV-Hib (на 2-3-4 месеца), а реимунизацията се извършва поне 6 месеца след третата доза. Особено важно е **децата, родени от ХИВ-позитивни майки**, да получат своевременно и двете ваксини, започвайки от навършени 2 месеца от раждането **без да се изчаква** потвърждаване или отхвърляне на ХИВ инфекцията.*

Комитетът по инфекциозни болести при Американската академия по педиатрия препоръчва една доза PCV13 на **децата от 6 до 18 години** с повишен риск от ИПБ, между които и тези с **ХИВ инфекция**⁹⁶.

Анализирайки данните за индиректното повлияване на заболяемостта от ИПБ сред общото население в САЩ в резултат на масовата ваксинация на малките деца с PCV7, CDC отчита, че ефектът е значително по-малък при ХЖХИВ между 18 и 64 години. Над 50% от ИПБ сред тях се причиняват от 6-те серотипа, които PCV13 има в повече в сравнение с PCV7, а 21% – от серотипове, съдържащи се само в PPV23. Това дава основание на **CDC/ACIP** да направи следните нови препоръки за ваксинална превенция на ИПБ при ХЖХИВ с **PCV13 и PPV23**:

За ХЖХИВ ≥ 19 години

- Тези, **които не са получавали** до момента нито PCV, нито PPV23, да получат 1 доза PCV13 и най-малко 8 седмици по-късно – 1 доза PPV23. Препоръчва се 5 години след получаването на тази доза PPV23 получаването на още една доза PPV23 (PCV13 _{≥8 седмици} PPV23 _{≥5 години} PPV23).
- Тези, **които са получили вече ≥ 1 дози PPV23**, да получат 1 доза PCV13, ако е минала поне 1 година от последната доза PPV23 (PPV23 _{≥1 година} PCV13).
- При тези, за които се преценява, че трябва да получат **допълнителни дози PPV23**, първата доза може да бъде направена най-малко 8 седмици след PCV13 и поне 5 години след последната PPV23⁹¹.

За ХЖХИВ от 6 до 18 години

- Тези, **които не са получавали** до момента нито PCV, нито PPV23, да получат 1 доза PCV13 и най-малко 8 седмици по-късно – 1 доза PPV23. Препоръчва се 5 години след получаването на тази доза PPV23 получаването на още една доза PPV23 (PCV13 _{≥8 седмици} PPV23 _{≥5 години} PPV23).
- Тези, **които са получили ≥ 1 дози PPV23**, но не са получавали PCV13, да получат 1 доза PCV13, ако са минали поне 8 седмици след последната PPV23, дори и да са получили преди това PCV7 (PPV23 _{≥8 седмици} PCV13).
- Ако има индикации за втора доза PPV23, тя трябва да бъде направена не по-рано от 5 години след първата. Не се препоръчват повече от 2 дози преди навършване на 65-годишна възраст⁹². С навършването на 65 години се препоръчва поставянето на нова доза PPV23, но следва да са минали 5 години от последната поставената PPV23.

Последователността в прилагането на двата типа пневмококови ваксини, кратността и интервалите между ваксините са от гледна точка на избягване развитието на имунотолерантност към ваксините (липса на имунен отговор).

Тези нови препоръки предизвикват доста въпроси сред общопрактикуващите лекари и лекарите, наблюдаващи ХЖХИВ в САЩ, на които CDC дава подробни отговори, които могат да бъдат видени на <http://www.immunize.org/catg.d/p2015.pdf>.

Един от най-важните въпроси може би е относно причините за различието в интервала

между PPV23 и PCV13, когато децата или възрастните вече са получили PPV23 (вторите опции по-горе). Отговорът на CDC е следният: „Идеалният случай е първо да се приложи PCV13 и 8 седмици по-късно – PPV23. В случай, че първо е поставена PPV23 обаче, при децата следва да се изчака 8 седмици преди поставянето на PCV13. Тази препоръка е в съгласие с предишната ни препоръка и е свързана с необходимостта да не се пропуска възможността за ваксиниране на децата с PCV13. За възрастните, ако лицето вече е получило PPV23, следва да се изчака 1 година преди да се приложи PCV13, за да се избегне интерференцията между двете ваксини. Препоръката се основава на хипотетичната възможност за интерференцията между PCV13 и PPV23.“

Промени в Наредба №15 въвеждат от 10.09.2012 г. препоръка за ваксиниране на ХЖХИВ > 2-годишна възраст с PCV + PPV23 с интервал най-малко 8 седмици, но наредбата не дава детайлни указания, както прави това указанието на CDC/ACIP.

2.8. МЕНИНГОКОКОВИ ВАКСИНИ

През последните години *Neisseria meningitidis* (менингококът) придобива водеща значимост като причинител на менингит и сепсис в редица страни, постигнали успешен контрол на ИПБ и инфекциите, причинявани от Хемофилус инфлуенце тип b благодарение на високия обхват на малките деца с ваксини срещу тези инфекции⁵⁰.

Менингитът и сепсисът са най-тежко протичащите форми на инвазивната менингококова болест (ИМБ), която може да протече и под формата на пневмония, артрит и перикардит.

Най-честа форма обаче на менингоковата инфекция, тази, под която се запазва *Neisseria meningitidis* в човешката популация, е много широкото здраво носителство в носоглътката (назофаринкса). Проучвания установяват колонизация (носителство) с потенциално патогенни менингококи при 4-35% от здравите възрастни, като то е по-високо в относително „затворени“ групи от хора, каквито се сформират в коледите, казармите и др.⁹⁸ Носителството на менингококи е най-високо при подрастващите и младите възрастни, които са резервоара на инфекцията^{50,98,102}. Заразяването става по въздушно-капков път при пряк контакт със здрави носители или болни.

ИМБ често е с внезапно начало при напълно здрави до този момент деца и подрастващи¹⁰², бързо прогресиране („мълниеносно“ протичане) и висок риск от смъртен изход. Глобално ежегодно възникват около 500 000 случая на ИМБ, от които около 50 000 завършват фатално⁵⁰.

Няма данни за по-голяма честота на менингоковите инфекции у ХИВ-инфектираните, но тези от тях с нисък брой на CD4 клетките може да са по-възприемчиви към по-малко вирулентни щамове²⁷.

Въз основа на структурата на полизахаридната капсула са идентифицирани 13 серогрупи менингококи, обозначени с някои латински букви между A и Z.

Заболяването е ендемично в повечето страни по света с изключение на т. нар. пояс на менингитите на юг от Сахара, където се проявява под формата на периодични епидемии, някои от които с много висока интензивност.

Според дефиницията на СЗО менингококова епидемия има при > 100 случая на 100 000 души население за една година и такива ситуации са характерни за пояса на менингитите. Страни, където се регистрират > 10 случая на 100 000 население са високо ендемични, тези с 2-10 случая умерено ендемични и страните с < 2 случая на 100 000 души население – ниско

ендемични. Появата на повече случаи от тези, характерни за отделните страни, се определя като епидемичен взрив⁹⁸.

Всички серогрупи могат да причиняват както ендемични инфекции, така и епидемични взривове. В пояса на менингитите преобладава серогрупа А.

В Европейския регион преобладават случаите, причинени от серогрупи В и С и в повечето страни през отделните години броят на най-тежките прояви на менингококовата инфекция – менингит и сепсис, е относително постоянен като най-засегната извън епидемични ситуации е кърмаческата възраст, а по време на епидемии и епидемични взривове най-засегнати са по-големите деца и подрастващите⁹⁸.

Понастоящем менингококовите ваксини на международния пазар са два типа – **поливалентни полизахаридни** и **конюгирани протеин-полизахаридни моновалентни (А/С) и квадрилвалентни (А+С+W135+Y)***.

2.8.1. Полизахаридните менингококови ваксини са поливалентни (А+С, А+С+W135, А+С+W135+Y). Те са доказано имуногенни и безопасни за възрастни и деца ≥ 2 години, като имунният отговор е отделен за всеки от серотиповете⁹⁸. Такива ваксини се използват успешно за контрол на епидемични взривове, възникнали в „затворени“ колективи, но не са в състояние да ликвидират назофарингеалното носителство, както и да създадат протективен популационен имунитет, тъй като не предизвикват отговор от клетъчната част на имунната система (не се създава имунологична памет)⁹⁸.

Имунният отговор у имунизираните индивиди е много добър, но не много продължителен (2-3 години⁹⁸), поради което те се използват основно за краткотрайна защита – контрол на епидемични взривове и за предпазване на пътуващи ≥ 2 -годишна възраст за страни с висок риск от заразяване. Прилагат се в еднократна инжекционна доза (подкожно).

В САЩ преди въвеждането на конюгираните ваксини голяма част от колегите са имали изискване за ваксинация с четиривалентна полизахаридна ваксина MPSV4** на първокурсниците, които ще живеят в пансионите към тях.¹⁰² В САЩ тази ваксина се препоръчва за имунизация на хората **> 55 години**, пътуващи или живеещи в страни, където ИМБ е хиперендемична или епидемична. При продължаващ риск от заразяване се препоръчват реимунизации при изминали три до пет години от предходната доза¹⁴⁵.

2.8.2. Конюгираните протеин-полизахаридни менингококови ваксини са моновалентни (А или С) и четиривалентни (А+С+W135+Y). Съществува и една комбинирана ваксина между група С менингококи и Х. инфлуенце тип b (HibMenC⁹⁸).

Моновалентните конюгирани ваксини от серогрупа С (**MenC**) са лицензирани за деца > 2 -месечна възраст, подрастващи и възрастни. Имунизацията на децата между 2 и 11 месеца се извършва с две дози ваксина през най-малко два месеца, а реимунизацията – с една доза една година след това⁹⁸.

От 1999 г. насам няколко европейски страни въвеждат в имунизационните си календари MenC поради нарасналото разпространение на заболяванията, причинени от тази серогрупа. Първа прави това едновременно с масова имунизационна кампания (до 24-годишна възраст) Великобритания, където заболяванията са най-много сред децата в училищна възраст

* Прилагат се инжекционно – повечето полизахаридни подкожно, а конюгираните – дълбоко мускулно.

** Menomune на Sanofi Pasteur регистрирана от FDA през 1981 г. за приложение в една доза на възраст ≥ 2 години.

и протичат най-често под формата на сепсис⁹⁸.

По-късно още 14 европейски страни въвеждат в имунизационните си календари MenC: Нидерландия (2002 г.) – само с една доза на 14 месеца и кампанийно имунизирание на децата до 18-годишна възраст; Испания (2000 г.) – с три дози и кампанийно имунизирание; Гърция (2001 г.) – с три дози до 12 месеца и една доза от 12- до 24-месечна възраст и др.⁵⁰.

Проучвания във Великобритания показват имуногенност на MenC 98% при подрастващите и 92% при децата на около 1 година, но наблюдението, че на 4-годишна възраст само 8-12% от получилите три дози през първата година от живота си имат защитни титри на антителата, повдига въпроса за продължителността на имунитета⁹⁸. Обнадеждаващ е фактът, че въпреки спада на защитните антитела Великобритания, Нидерландия, както и други страни като Австралия и Канада, постигнали висок ваксинален обхват с MenC в продължение на повече от 10 години, отчитат стабилни незначителни стойности на честотата на менингококовата болест, причинявана от серогрупа С. Счита се, че за това са допринесли имунизационните кампании сред възрастовите групи с най-високо носителство на менингококи (подрастващите и младите възрастни). Намалването на носителството е ограничило циркулацията на менингококите сред населението и заразяването и сред неимунизираниите^{50,98}.

САЩ са възприели възрастов/рисков имунизационен подход, тръгвайки отгоре надолу от възрастите с най-голямо носителство. Веднага след регистрацията на четиривалентната ваксина MenACWY-D* от FDA (2005 г.) тя става препоръчителна за подрастващите, а от следващата година рутинна за постъпващите в коледжите/университетите и препоръчителна за 11-55-годишните с повишен риск. От 2007 г. MenACWY-D е препоръчителна за всички деца от 11 до 18 години и за 2-10-годишните с повишен риск. През 2009 г. е въведен бустер на 5 години на всички с повишен риск, а през 2012 г. ACIP я препоръчва за децата от 9- до 23-месечна възраст в 2 дози през 3 месеца, включително за ХИВ-позитивните деца, за които се препоръчва реимунизация след 3 години.

С регистрирането от FDA на втората четиривалентна менингококова конюгирана ваксина MenACWY-CRM** (2010 г.) за възрастите от 2 до 55 години, тя става препоръчителна в 2 дози за някои от групите с повишен риск, каквито са хората с аспления и **ХЖХИВ**, а от август 2013 г. – за деца от 2 до 23 месеца в съответствие с имунизационния календар на САЩ (първична имунизация с 3 дози на 2-4-6 месеца и реимунизация на 12 месеца).

Неотдавна в САЩ е въведена като препоръчителна за най-малките деца комбинирана ваксина Hib-MenCY-TT*** (три полизахаридни антигена – 2 менингококови и 1 хемофилен, всеки конюгиран с тетаничен токсид). Препоръчва се едновременното ѝ прилагане с петкомпонентна ваксина DTP-IPV-НерВ и пневмококова конюгирана ваксина, т.е. в 4 дози – трите на 2-4-6 месеца и четвърта доза не по-рано от 6 месеца след третата, като може да се започне и по-рано – на 6 седмици, както е и при останалите ваксини, с които се препоръчва да се прилага съвместно¹⁰².

Засега препоръката на СЗО за всички страни, където менингококите от група С представляват сериозен проблем на общественото здравеопазване е да въведат MenC в имунизационните си календари, като се използва конюгирана ваксина при схема 2-3-4-месечна възраст.

* Menactra (Sanofi Pasteur); Обозначенията след тирето на тази и другите две менингококови ваксини показват какъв е протеиновия носител, с който са конюгирани полизахаридните антигени (D - дифтерийен токсид, TT - тетаничен токсид и CRM - вариант на дифтерийния токсид).

** Menveo (Novartis)

*** Засега това е лицензираната през юни 2012 г. в САЩ ваксина MenHibrix на GlaxoSmithKline Biologicals; <http://us.gsk.com/html/media-news/pressreleases/2012/2012-pressrelease-1134018.htm>

За по-големите деца и възрастни може да се използва само една доза неконюгирана полизахаридна ваксина⁹⁸.

В САЩ на **пътуващите < 55 години** за страни хиперендемични или епидемични за ИМБ се препоръчва ваксиниране с конюгирани ваксини: на тези **от 9 до 23 месеца** с MenACWY-D, а на **2- до 55-годишните** – с MenACWY-CRM. CDC препоръчва за пътуващите неваксинирани срещу ИМБ **ХИВ-позитивни** на възраст < 56 години първична имунизация с две дози конюгирана ваксина през 8-12 месеца, а на тези ≥ 56 години – една доза полизахаридна ваксина непосредствено преди заминаването¹⁴⁵.

В специализираните си указания за имунизация на **ХИВ-позитивните СЗО²⁴** и **PENTA/СНІVА²⁰** нямат препоръки за имунизиранието им срещу менингококови инфекции, различаващи се от тези за останалото население, а **ВНІVА**, изхождайки от извършващата се рутинна имунизация и имунизационните кампании с MenС във Великобритания, препоръчва ваксиниране на **всички ХИВ-позитивни < 25-годишна възраст, получили до този момент моновалентна ваксина**. ВНІVА препоръчва четиривалентна полизахаридна ваксина на пътуващите за страни, където има повишен риск от заразяване с менингококи²⁷.

Наредба №15 (изменение ДВ, бр. 77 от 2012 г., в сила от 09.10.2012 г.) препоръчва имунизация с полизахаридна ваксина А+С на лицата > 2 години, заминаващи за страни, в които има риск от инфектиране с менингококи от серогрупа А или С и ваксинация с конюгирана ваксина срещу серогрупи А, С, W135 и Y при лица на възраст ≥ 12 месеца, пътуващи за страни, където съществува риск от заразяване с някои от тези серотипове, включително менингитния пояс в Африка.

В бюлетина си от 03.07.2013 г. ECDC съобщава за малки епидемични взривове от менингококови инвазивни инфекции сред хомосексуални мъже в Германия, Франция, Белгия и Германия и подчертавайки значимостта на социални събития като гей-паради и др. за разпространяване на инфекцията, препоръчва на страните-членки на ЕС предлагане на ваксинация с конюгирана ваксина MenС на гей-общностите.

Градският здравен департамент на Ню Йорк няколко месеца по-рано също разпраща бюлетин-„тревога“ до подразделенията си с молба да бъде разпространен до всички здравни служби, включително специалистите по ХИВ инфекция*, с който обявява нови четири случая на инвазивна менингококова инфекция от група С сред хомосексуални мъже в Ню Йорк (общо 22 случая от 2010 г. насам, от които седем фатални) и препоръчва ваксиниране с MenС на всички ХЖХИВ от гей-общността (12 от болелите и пет от смъртните случаи са ХИВ-позитивни) и всички хомосексуални мъже, които имат случайни контакти.

Много от страните с успешен контрол на менингококовата инфекция от група С и някои други страни обмислят замяна на моновалентната конюгирана ваксина с четиривалентна⁵⁰, въпреки че в тях се очертава тенденция за преобладаване на серогрупа В, срещу която доскоро нямаше лицензирана ваксина.

Серогрупа В винаги е преобладавала в нашата страна и това е главното основание за въздържане от въвеждане на ваксинация спрямо други серогрупи.

Изтъкваните съображения за липсата на ваксина срещу серогрупа В на международния пазар са щамовото разнообразие и кръстосаната реактивност на капсулните полизахариди на тази серогрупа с човешките тъкани⁹⁸ (имунната система не ги различава поради приликата им с развиващи се човешки клетки).

* <http://www.nyc.gov/html/doh/downloads/pdf/cd/2013/13md05.pdf>

В действителност обаче такива ваксини са създавани и някои се използват предимно в Латинска Америка. Те съдържат частички от външната мембрана на щамове менингококи от група В и са използвани за контролиране на епидемични взривове в Нова Зеландия, Норвегия и Нормандия⁹⁸. В Куба местно произведена ваксина, първоначално използвана за контрол на епидемичен взрив през 80-те години, се използва от 1991 г. за рутинна имунизация на деца < 1 година под формата на биваксина (В+С)⁵⁰. Нова Зеландия, която от 1991 г. изживява сериозна епидемия, причинена от серогрупа В, от 2004 г. прилага ваксината MeNZB, произведена от Норвежкия научен институт специално за тази епидемия.

В началото на 2013 г. Европейската комисия издава разрешение за употреба на ваксина срещу менингококи от група В на фирмата Novartis, предназначена за имунизация на лица > 2-месечна възраст под името Bexsero.

Ваксината вече е достъпна във Великобритания срещу заплащане за пътуващи и хора с повишен риск от инфекцията, но Обединената комисия по ваксини и имунизации (JCVI) още не се е произнесла по отношение на икономическата ефективност от въвеждането ѝ в имунизационната програма на страната. По данни на Научноизследователската фондация по менингити*, която настоява за въвеждане на ваксината в имунизационната програма на страната, Bexsero включва три от повърхностните протеини, свързани с вирулентността на бактериите от група В плюс Новозеландската ваксина (MeNZB).

Наличието вече на такава ваксина на международния пазар вероятно ще доведе до преоценка на възможностите за индивидуална предекспозиционна профилактика и у нас, включително на ХЖХИВ и за контрол на евентуални епидемични взривове.

2.9. ТРИВАЛЕНТНА ИНАКТИВИРАНА ГРИПНА ВАКСИНА (TIV)

От трите типа грипни вируси (А, В и С) най-голям епидемичен потенциал има тип А и той единствено предизвиква пандемии. Малките „точкови“ мутации в повърхностния му антиген НА (хемаглютинин) правят вируса „неразпознаваем“ за имунната система и дават възможност за ежегодно сезонно разпространение на варианти на вирус тип А. Смяната на НА самостоятелно или едновременно със смяна на другия повърхностен антиген НА (невраминидаза) на грипните вируси от тип А води до възникване на нов антигенен вариант, което става на няколко десетки години и се проявява под формата на пандемия, както е случаят с т. нар. свински грипен вирус (H1N1) след многогодишно разпространение на субтипове на H2N3.

По данни на СЗО всяка година 5-10% от възрастните и 20-30% от децата по света заболяват от грип. Най-често боледуват 5-9-годишните, но най-тежко и с най-голям риск от фатален изход са старите хора (особено живеещите в специализирани домове), децата < 2 години, хората с хронични сърдечно-съдови, белодробни, бъбречни заболявания, захарен диабет и имунни дефицити, включително ХИВ/СПИН и бременните жени (особено след I триместър).

ХИВ инфекцията може да повиши възприемчивостта към грипната инфекция, да благоприятства по-продължителна репликация на грипния вирус и по-дългото му излъчване и да увеличи продължителността на боледуването и риска от смъртен изход¹³⁹.

Рискът от смъртен изход при заболяване от грип при хората със СПИН е многократно по-висок от този на неинфектираните с ХИВ хора – 9,4 до 14,6 на 10 000 души срещу 0,09 – 0,1 на 10 000 души от 25- до 54-годишна възраст¹³⁹.

Около 90% от смъртните случаи, дължащи се на следгрипна пневмония (вирусна или

* <http://www.meningitis.org/menb-vaccine>

бактериална), са сред хора от изброените по-горе групи на населението, една от които е общността на ХЖХИВ.

Ето защо ежегодната имунизация срещу грип е препоръчителна именно за тези групи, а в някои от развитите икономически страни ваксинацията им, както и тази на всички хора > 65 години и на здравните служители е безплатна.

Съвременните ваксини, прилагащи се в Европа*, са тривалентни – включват два антигенни варианта на тип А и един на тип В, определяни ежегодно въз основа на сезонното им разпространение в други части на света, където епидемиите възникват близо шест месеца преди тези на нашия континент. Първите въведени инактивирани грипни ваксини са целоклетъчни, т.е. съдържащи цели вирусни частици. През 70-те години са въведени „сплит“ (фрагментирани), а през 80-те години – субединични грипни ваксини (съдържащи само двата важни за изграждането на защита повърхностни антигени на вируса – HA и NA). Последните, наричани понякога „трето поколение“ ваксини, могат да се прилагат от 6-месечна възраст.

В икономически развитите страни ваксинацията с TIV защитава от заболяване 70-90% от имунизиранияте здрави възрастни при условие, че съдържащите се във ваксината антигени съответстват в достатъчна степен на циркулиращите вируси²⁴.

Процентът на отговарящите със защитни титри на антителата ХИВ-позитивни възрастни след получаването на една доза грипна ваксина, е значително по-нисък.

В Бразилия през 2009 г. е проведена мащабна ваксинация на населението във връзка с прогнозираната пандемия от подтип H1N1 на грипен вирус тип А. Имунизирани с моновалентна грипна сплит ваксина са 80 милиона души на възраст от 6 месеца до > 60 години, между които и ХИВ-позитивни. Проучване, включващо 255 ХЖХИВ на средна възраст 45 години (от 22 до 75) показва защитни титри към ваксиналния щам H1N1 при 61,5% от тях и добра поносимост към ваксината, неразличаваща се от тази при хората без имunosупресия¹⁴⁰.

Друго проучване, проведено в САЩ по същото време с моновалентна ваксина за подтип H1N1, сравнява имуногенността и поносимостта на ваксината при 65 ХИВ-позитивни и 66 ХИВ-негативни на средна възраст 35 години (от 27 до 42). Средната давност на ХИВ инфекцията е 6,6 години (от 2,5 до 13,5), средният брой на CD4 клетките – 581/мм³ (от 476 до 814) и над 80% от ХЖХИВ приемат ВААРТ. Добър имунен отговор дават 65% от ХИВ-позитивните срещу 85% от ХИВ-негативните, като отговорът при хората < 35 години е 74%, респ. 81%, а при тези ≥ 35 години – 36%, респ. 78%¹⁴¹.

Според препоръките на **ACIP** и указанието за имунизация на ХИВ-позитивните в САЩ, предназначено за лекуващите ги лекари, ХЖХИВ с CD4 >100/мм³ и вирусен товар < 30 000 копия/мл са в състояние да дадат добър имунен отговор при имунизация с TIV¹³⁸. Засега липсват рандомизирани контролирани проучвания за влиянието на ВААРТ върху имунния отговор както след препоръчаната една ваксинална доза, така и от евентуалното прилагане на още една (бустерна) доза. Последното не се препоръчва нито от СЗО, нито от CDC, въпреки че не са правени контролирани рандомизирани проучвания при хора на ВААРТ¹³⁹.

* В САЩ на хора с ненарушена имунокомпетентност се прилага и една жива ваксина (LAIV) - интраназално под формата на аерозол.

СЗО и нашите нормативни документи по имунизациите препоръчват ежегодна ваксинация на всички ХЖХИВ в предепидемичния период²⁴ (за България – октомври-ноември), въпреки че в по-напреднал стадий на ХИВ инфекцията имунният отговор може да е незадоволителен. Ваксинацията срещу грип може да се извърши едновременно с имунизацията/реимунизацията с пневмококова ваксина (пневмококите са най-честите причинители на следгрипната бактериална пневмония).

ХИВ-инфектираните деца дават по-слаб имунен отговор към имунизация с противогрипни ваксини в сравнение със здравите деца. Затова **PENTA/CHIVA** препоръчват едновременна ваксинация на тези деца и живеещите с тях деца и възрастни²⁰.

Според ВНІВА приемащите ВААРТ ХИВ-позитивни възрастни с $CD4 > 300/mm^3$ са в състояние да дадат нива на хуморален и клетъчен имунитет, подобни на тези на неинфектираните²⁷.

ВНІВА препоръчва предсезонна имунизация на всички ХИВ-позитивни, като особено настоятелно препоръчва ваксинация на тези с допълнителен риск – хронични заболявания на дихателната и сърдечно-съдовата система, черния дроб и бъбреците, аспления, захарен диабет и тези ≥ 65 години²⁷.

Това, което е особено важно и все още предизвиква загриженост у ХЖХИВ и лекуващите ги лекари е, дали грипната ваксина може да ускори прогресирането на ХИВ инфекцията чрез активиране на имунната система и усилване репликацията на ХИВ. Данните в това отношение са противоречиви.

Има проучвания, които показват транзиторно покачване на вирусния товар и белези на Т-клетъчно активиране след грипна ваксинация и други, като по-горното проучване в САЩ, при които това не е наблюдавано¹⁴¹. Осемгодишно ретроспективно проучване от 90-те години не показва негативен ефект от ваксинацията върху хода на ХИВ инфекцията и броя на $CD4$ клетките⁵⁵.

Опитът на клиницисти, извършващи ваксинации и наблюдаващи хода на ХИВ инфекцията при своите пациенти също показва, че преходното увеличаване на вирусния товар след тази имунизация при някои от тях е без клинично значение²⁹.

Проучване при ХИВ-инфектирани деца, ваксинирани с моновалентна грипна ваксина (H1N1) на фона на ВААРТ, показва добра имуногенност независимо от вирусния товар (неоткриваем или по-висок). Имунизацията не засилва репликацията на ХИВ и не променя нивата на $CD4$ клетките¹⁴².

Според авторите на препоръките за ваксинации в сайта на Калифорнийския университет в Сан Франциско HIV InSite Knowledge Base ползата от имунизацията на ХЖХИВ с инактивирана грипна ваксина надхвърля риска от транзиторна виремия. За предпочитане е според тях това да става в условията на ВААРТ, която освен че ще подпомогне потискането на транзиторната виремия, би могла да подобри и имунния отговор. При риск от заразяване с грип (очаквана епидемия) обаче ваксинацията не трябва да се отлага за времето след включването на ВААРТ⁵⁵.

2.10. ЧОВЕШКИ ПАПИЛОМА ВИРУСНИ ВАКСИНИ (HPV)

Гениталните HPV инфекции се предават по сексуален път. Предаването се осъществява лесно и почти всички полово активни хора се заразяват по някое време от живота си¹⁰³. Повечето инфекции са преходни и доброкачествени, но някои вирусни генотипове обуславят трайни инфекции, които могат да преминат в аногенитални предракови и ракови състояния.

Известни са над 100 генотипа човешки папилома вирус (HPV), но само 13 от тях са онкогенни (могат да причинят рак). Генотиповете 16 и 18 причиняват над 70% от случаите на рак на маточната шийка, като тип 16 е с най-голям потенциал за това, а типовете 6 и 11 причиняват 90% от гениталните брадавици¹⁰³.

Заболяванията, причинявани от HPV, включват рак на маточната шийка, вулвата, пениса и ануса; аногенитални брадавици; респираторни папиломатози и някои ракови заболявания на главата и шията.

Раковите заболявания, причинени от HPV, обикновено се установяват във възрастта > 50 години. По данни на СЗО HPV причиняват 89% от случаите на рак на маточната шийка и ануса и най-малко 40-60% от рака на вулвата, вагината и пениса¹⁰³. През 2005 г. в света са регистрирани 500 000 нови случая на рак на маточната шийка и 260 000 смъртни изхода от този вид рак.

Гениталните брадавици се появяват за първи път в тийнейджърската и младата възраст и са значително по-чести при хората с ХИВ инфекция¹⁰³. Ваксините срещу HPV са предпазни и нямат никаква лечебна стойност. Затова логично е те да се прилагат най-много преди започване на полов живот.

Създадени са и се прилагат две HPV ваксини – четиривалентна, включваща HPV типовете 6, 11, 16 и 18 и бивалентна, включваща типовете 16 и 18. И двете ваксини са рекомбинантни – съдържат по един структурен протеин на съответните типове HPV и никакъв жив биопродукт, поради което са абсолютно неинфекциозни.

Четиривалентната ваксина (HPV4) е лицензирана от FDA през 2006 г. под името Gardasil (производител Merck & Co., Inc.), а бивалентната (HPV2) – на следващата година под името Cervarix (производител GlaxoSmithKline). Първата е лицензирана за приложение при жени от 9- до 26-годишна възраст и е предназначена за предотвратяване на предракови състояния и рак на маточната шийка и вулвата и възникването на аногенитални брадавици при жените, а втората – за предотвратяване на предраково състояние и рак на маточната шийка с индикация за приложение от 10- до 26-годишна възраст. Имуногенността при серонегативните към ваксиналните типове HPV жени след третата доза е близо 100%^{103,104}.

Имунизационният курс на четиривалентната ваксина включва три дози, като втората се прави 2 месеца след първата, а третата – 6 месеца след първата (0-2-6). Бивалентната ваксина се прави по схема 0-1-6. И при двете ваксини са възможни алтернативни схеми, които са описани от производителите им. Засега не се препоръчва реваксинация.

През 2009 г. СЗО препоръчва включването на HPV ваксините в националните имунизационни програми при условие, че „предотвратяването на рака на маточната шийка и на други, свързани с HPV болести или и на двете представлява приоритет на общественото здравеопазване; включването на ваксината е подходящо от програмна гледна точка; може да се осигури устойчиво финансиране и се изберат финансово ефективни стратегии“¹⁰³.

Позицията на СЗО е, че „HPV ваксините са най-ефикасни при жени, които са „наивни“ по отношение на типовете HPV в тях и целевата група от населението трябва да се избира въз

основа на възрастовите данни за начало на половата активност¹⁰³. По данни на EUVAC.NET от 32 наблюдавани европейски страни (основно членки на ЕС) 15 са въвели ваксина срещу HPV в имунизационните си календари във възрастта от 9 до 17 години и всички до една само за момичетата. В някои страни ваксинацията е платена и освен момичетата се обхващат и жени от различни възрастови групи.

Към края на 2009 г. HPV4 е лицензирана в САЩ за имунизация на мъже между 9 и 26 години¹⁰⁴. Освен за намаляване риска от рак на маточната шийка чрез намалена циркулация на HPV сред хетеросексуалните мъже, тази ваксина може да се използва за предотвратяване на гениталните брадавици и рака на ануса при хомосексуалните мъже, които са с висок риск от заразяване¹⁰⁴. Неотдавнашно проучване при над 4 000 серонегативни за типове 6, 11, 16 и 18 мъже с хомосексуална ориентация от Северна и Южна Америка, Европа, Австралия и Азия показва след третата доза ваксина защитни титри при 89,4% от тях¹⁰⁴. През 3-годишния период на наблюдение след ваксинацията ваксината е предпазила 86% от тях от персистираща инфекция с четирите типа HPV и 90% от генитални брадавици, причинявани от същите типове¹⁰⁴.

В указанието си от декември 2011 г. ACIP препоръчва рутинна ваксинация на момчетата с HPV4 (3 дози), както и имунизация на всички неваксинирани подрастващи и млади мъже до 26-годишна възраст¹⁰⁴.

Имунният отговор на ХИВ-инфектираните към четиривалентната HPV ваксина е проучен при 120 деца между 7 и 11 години в САЩ, някои от които са приемали антиретровирусна терапия. Над 99,5% от тях развиват добър имунен отговор към типовете, включени във ваксината, като само спрямо типовете 6 и 18 средният геометричен титър е значително по-нисък в сравнение с неинфектираните деца от същата възрастова група¹⁰³.



*Поради по-голямата честота на предраковите състояния и рака, причинявани от HPV при **ХИВ-позитивните жени**, СЗО препоръчва имунизирани на ХЖХИВ от женски пол, като схемите за имунизация и препоръките за възрастовите групи не се различават от тези за останалите лица от женски пол, принадлежащи към същите възрастови групи¹⁰³. **CDC** препоръчва имунизация на всички ХИВ-позитивни жени и мъже с HPV4¹⁰⁴.*

2.11. ПРОТИВОБЯСНА ВАКСИНА

Противобесните ваксини, прилагани понастоящем у нас са инактивирани, отгледани върху клетъчни култури. Те се прилагат профилактично (предекспозиционно) на хората, изложени на професионален риск (ветеринари, ловци и др.).

След ухапване, олигавяне или одраскване от съмнително болно от бяс животно ХЖХИВ се имунизират по същите схеми като останалите граждани на страната. За тази ваксинация няма противопоказания, тъй като тя е лечебна (до изследване на убитото животно се приема, че то е бясно и ваксината се прави задължително, тъй като заразяването завършва със смърт в 100% от случаите!).

ХИВ-серопозитивните обаче може да не получат достатъчно защита след обикновения курс на имунизация, тъй като имунитетът към вируса на беса зависи от развитието на CD4-зависим неутрализиращ антитялов отговор към G протеина на вируса. Ето защо СЗО настоятелно препоръчва ХИВ-позитивните, изложени на риск от заразяване с вируса на беса, да

получат едновременно с ваксината специфичен противобесен гама-глобулин и да им бъде изследван имунният отговор. Ако титърът на антителата е под 0,5 IU/ml след 4-5 дози ваксина, получени в разстояние на четири седмици, трябва да им се направят допълнителни дози до достигане на този титър²⁴.

2.12. Vi ПОЛИЗАХАРИДНА КОРЕМНОТИФНА ВАКСИНА

Тази ваксина е лицензирана за първи път в САЩ през 1994 г. За разлика от предишната целоклетъчна убита ваксина, която не се препоръчва от СЗО поради реактогенността и невисоката си ефективност, полизахаридната ваксина създава защитен титър при 85-95% от получилите една доза ваксина възрастни и деца > 2-годишна възраст. Тя не дава общи странични ефекти, а реакциите на мястото на инжектирането (подкожно или мускулно) са минимални²⁷. Защитният ефект се проявява около седем дни след имунизацията и продължава поне две години. В някои от ендемичните страни, където имунизацията е препоръчителна за отделни групи от населението и професии (напр. боравещи с храни), реимунизация се прави на три години.

ХИВ-позитивните хора са с повишен риск от инфекции, причинявани от бактериите от род *Salmonella*, към който принадлежи и причинителят на коремния тиф (*S. typhi*). Имуният дефицит предразполага към генерализиране на инфекцията, удължено или хронично протичане и антибиотикорезистентност²⁴. Vi полизахаридната ваксина защитава само от коремнотифна инфекция, която при ХИВ-инфектираните е свързана с висок риск от тежко протичане и фатален изход.

Ваксинацията срещу коремен тиф в нашата страна се прави само на живеещи в тесен контакт с доказани хронични носители на *S. typhi*, което в днешно време е рядкост.



*На ХЖХИВ, които възнамеряват да пребивават в ендемични за коремен тиф страни, се препоръчва имунизация, когато условията, в които ще пребивават не им гарантират безопасност на водата и храната или не се изключва тесен контакт с хронични носители на *S. typhi*.*

Препоръчва се реимунизацията на ХЖХИВ с < 200 CD4 клетки/мм³ да става вместо на три на две години²⁴.

2.13. УБИТИ ОРАЛНИ ХОЛЕРНИ ВАКСИНИ

Имунизацията на ХЖХИВ с някоя от съвременните холерни ваксини не е свързано с повишен риск, но те трябва да имат предвид, че защитеността им може да е по-ниска от тази при хората без имуниен дефицит (85-90%)²⁸ и че имунизацията не отменя необходимостта от хигиенни предпазни мерки.

Едната от тези ваксини се състои от целоклетъчна компонента *V. cholerae* O1 и рекомбинантна В субединица на холерен токсид (WC/rBS), а другата е неин вариант, несъдържащ токсид. Имунизационният курс е от две дози, приети през една седмица.

2.14. ВАКСИНА СРЕЩУ КЪРЛЕЖОВ ЕНЦЕФАЛИТ

Кърлежовият енцефалит е вирусно заболяване, разпространено в много европейски страни, северна Русия, Китай и Япония. Разпространението му съответства на разпространението на неговия преносител – кърлежите, принадлежащи към два вида. Ендемичните зони на този енцефалит са дадени в Приложение 6.

Риск за пътуващите за тези страни има само за хората, които могат да се срещнат с резервоара/преносителя на инфекцията – кърлежите.

Около 2/3 от инфекциите са безсимптомни. Клиничното протичане и изходът при останалите зависят от подтипа кърлежов енцефалит. Европейският подтип е по-лек, като 30% от инфектираните развиват неврологични усложнения, а смъртните изходи са под 2%. Сибирският подтип е свързан с развитие на хронично прогресиращо неврологично заболяване и смъртен изход при 2-3%, а далекоизточният – с най-тежко протичане и смъртен изход при 29-40% от случаите³⁰.

При ХЖХИВ заболяването може да протече по-тежко. За тях е много важно да избягват извършване на трудови дейности и почивка в топли селски или гористи местности на тези страни, включително туризъм, ловуване, риболов, бране на гъби или горски плодове, лагеруване и др., където могат да бъдат ухапани от кърлежи.

В Европа има три лицензирани инактивирани ваксини – руска, немска Encerpur (Novartis) и австрийска FSME-IMMUN (Baxter). Стандартната имунизационна схема се състои от три инжекции – първите две с интервал 4-12 седмици, а третата след 9-12 месеца. При хората без имунен дефицит след третата инжекция защитата достига 85-100%²⁴.

Има и бързи схеми за имунизация, които са по-удобни за пътуващите. Хората, изложени на постоянен риск, се реимунизират на три години.

Две проучвания показват, че ваксината е по-ниско ефективна при ХИВ-позитивните с CD4 клетки < 500/мм³.

ВНВА препоръчва на ХЖХИВ с CD4 клетки < 400/мм³ да се прилага четиридозова имунизационна схема (0-1-2 и четвърта след 9-12 месеца), когато няма възможност за определяне на имунния отговор. Когато съществува такава възможност, серологичното изследване се провежда един месец след втората доза и ако антияловият отговор не е достатъчен, се правят още две дози²⁷.

Поради вероятността от по-слаба защитеност на ХИВ-позитивните, те трябва да обръщат специално внимание на носенето на защитно облекло и употреба на репеленти при посещение на места, криещи риск от нападение на кърлежи.

Заключителни думи от автора

ВААРТ е безспорно едно от най-големите достижения на общественото здравеопазване в най-новата история на човечеството и може би единственият успешен опит за контрол на пандемия чрез използване на лекарствени средства. Приложена на колкото е възможно повече ХИВ-позитивни съгласно указанията на СЗО²⁴ или дори на **всички** веднага след установяване на инфекцията, както е в новите указания на CDC²⁰, тя е в състояние да намали още повече епидемичното разпространение на ХИВ, но не и да елиминира епидемията, за което са необходими лекарствени средства, ликвидиращи присъствието на вируса в телесния му резервоар и евентуално предпазна ваксина.

Но ВААРТ е ера и в имунопрофилактиката. На нейния фон стотици хиляди ХЖХИВ – деца и възрастни могат не само да избегнат фатален изход от тежко протичащи ваксинопредотвратими болести, но и да подобрят качеството си на живот, избягвайки инвалидизиращите им последици. За да стане това обаче са необходими немалко познания, съпричастност и мотивация от страна на техните лечители.

ПОЗОВАВАНИЯ

1. Уроки дифтерии, http://www.medep.ru/articles/art_20/
2. Gona, P. et al., Incidence of Opportunistic and Other Infections in HIV-Infected Children in the HAART Era, *JAMA*, July 19, 2006 –Vol 296, No. 3.
3. Brady, M.T. et al., Declines in Mortality Rates and Changes in Causes of Death in HIV-1-Infected Children during the HAART Era, *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 January 1; 53(1): 86–94.
4. Schwarcz, L et al., Declining incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses: results from 16 years of population-based AIDS surveillance, *AIDS*, 2013 Feb 20;27(4):597-605
5. Gracia, S.R. et al., Immune reconstitution in HIV-infected children on antiretroviral therapy, *Inmunología*, 2005, Vol. 24, 1, 44-54.
6. Pensiero, S. et al., Timing of HAART defines the integrity of memory B cells and the longevity of humoral responses in HIV-1 vertically-infected children, *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106(19):7939–7944.
7. Nachman S.A., Incidence of Noninfectious Conditions in Perinatally HIV-Infected Children and Adolescents in The HAART Era, *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009 February ; 163(2): 164–171.
8. Kapogiannis, B.G. et al., Mortality Trends in the US Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986-2004, *Clinical Infectious Diseases* 2011;53(10):1024–1034.
9. May, M., Gompels, M and Sabin, C, Life expectancy of HIV-1-positive individuals approaches normal conditional on response to antiretroviral therapy: UK Collaborative HIV Cohort Study, *Journal of the International AIDS Society* 2012, 15 (Suppl 4): 18078.
10. Lohse, N. et al., Improved survival in HIV-infected persons: consequences and perspectives, *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2007) 60, 461–463.
11. Lewden, C. et al., Causes of death among human immunodeficiency virus (HIV)-infected adults in the era of potent antiretroviral therapy: emerging role of hepatitis and cancers, persistent role of AIDS, *International Journal of Epidemiology*, 2005;34:121–130.
12. Palella FJ et al., Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study, *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Sep;43(1):27-34.
13. The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration, Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies, *Lancet*, 2008;372:266-7.
14. Hogg, R.S. et al, Increases in life expectancy among treated HIV-positive individuals in the United States and Canada, 2000-2007, 7th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, 30 June – 03 July 2013, Kuala Lumpur, Malaysia
15. COHERE, All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 \geq 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration, *International Journal of Epidemiology*, 2012;41:433–445.
16. Nesheim, S.R. et al., Trends in Opportunistic Infections in the Pre- and Post-Highly Active Antiretroviral Therapy Eras Among HIV-Infected Children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986-2004, *Pediatrics* 2007, 120;100.
17. CASCADE: Concerted Action on SeroConversion to AIDS and Death in Europe 2006-2010, [www.CASCADE - Collaboration.org](http://www.CASCADE-Collaboration.org)
18. EACS Guidelines, 2013 http://www.eacsociety.org/Portals/0/Guidelines_Online_131014.pdf
19. Cotugno, N. et al., Suboptimal Immune Reconstitution in Vertically HIV Infected Children: A View on How HIV Replication and Timing of HAART Initiation Can Impact on T and B-cell Compartment, *Clinical and Developmental Immunology*, Volume 2012
20. Menson, E.N et al., Guidance on Vaccination of HIV-Infected Children in Europe, *HIV Medicine*, 2012; 13(6):333-336.

21. George K. Siberry, Vaccine-preventable diseases and pediatric HIV-infection: Advances and Controversies, 2nd International Workshop on HIV Pediatrics, Vienna, 17 July 2010.
22. World Health Organization "Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV Infection" IAS 2013.
23. Cagigi A. et al., Immune reconstitution and vaccination outcome in HIV-infected children: Present knowledge and future directions, *Human Vaccines&Immunotherapeutics*, 8:12, 1784-1794, December 2012.
24. Immunization of People Living with HIV/AIDS and People at Risk of HIV Infection, Clinical Protocol for the WHO European Region, 2006.
25. Claire-Anne Siegrist, Immunisation of the immunocompromised host, http://www.globe-network.org/en/system/files/en/resources/conferences/ claire_anne_siegrist_2013_0.pdf
26. Kehmia Titanji et col., Loss of memory B cells impairs maintenance of long-term serologic memory during HIV-1 infection, *Blood*, 2006 108: 1580-1587.
27. British HIV Association Guidelines for Immunization of HIV Infected Adults 2008, *HIV Medicine* (2008), 9, 795-848.
28. C. Sutcliffe and W. Moss, Do children infected with HIV receiving HAART need to be revaccinated? *Lancet Infectious Diseases* 10 (9): 630-642 September 2010.
29. Rivas, P. et al., Immunizations in HIV-Infected Adults *AIDS Rev.* 2007; 9:173-87.
30. Immunization against Infectious Diseases, UK Department of Health, 3rd Ed., 2006. (The Green book)
31. WHO Revised BCG vaccination Guidelines for infants at risk of HIV infection, *Wkly Epidemiol Rec*, 2007, 82, 193-196.
32. Measles vaccines: WHO position paper, *Wkly Epidemiol Rec*, No. 35, 2009, 84, 349-360.
33. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, Report of meeting held 17-18 June 2009, *Wkly Epidemiol Rec* No. 32, 2009, 84, 330-332.
34. Varicella vaccines: WHO position paper, *Wkly Epidemiol Rec*, No.32, 1998, 241-248.
35. Sengupta, N. et al., Varicella vaccination in Europe: are we ready for a universal childhood programme?, *Eur J Pediatr.* 2008 Jan;167 (1):47-55.
36. Prevention of Varicella, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR, RecommRep*, 2007 Jun 22, 56, 1-40.
37. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Prevention of varicella: recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine 2-dose varicella immunization schedule. *Pediatrics* 2007 Jul;120 (1):221-31.
38. Rotavirus vaccines: WHO position paper, *Wkly Epidemiol Rec*, No. 5, 2013, 88, 49-64
39. Prevention of Rotavirus Gastroenteritis Among Infants and Children Recommendations of the ACIP, *MMWR*, Feb 6, 2009/58, 1-25.
40. Typhoid vaccines: WHO Position Paper, *Wkly Epidemiol Rec*, No 6, 2008, 83, 49-60.
41. Cholera vaccines: WHO Position Paper, *Wkly Epidemiol Rec*, No 13, 2010, 85, 117-128.
42. Rubin, L.G. et al., 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host, *Clinical Infectious Diseases*, 2013.
43. Permar, S. R., D. E. Griffin and N. L. Letvin, Immune Containment and Consequences of Measles Virus Infection in Healthy and Immunocompromised Individuals, *Clinical and Vaccine Immunology*, April 2006, Vol. 13, No 4, p. 437-443.
44. Kai Kupferschmidt, Europe' Embarrassing Problem, *Science*, 27 April 2012, Vol 336, 406-407.
45. Maria Isabel de Moraes-Pinto, Interaction Between Pediatric HIV Infection and Measles, *Future Virology*. 2011; 6(12):1471-1479.
46. William J. Moss and Diane E. Griffin, *Measles*, *The Lancet*, Vol. 379 No. 9811 pp. 153-164, 14 January 2012.

47. Abzug, M.J. et al., Immunogenicity, Immunologic Memory, and Safety Following Measles Revaccination in HIV-Infected Children Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy, *The Journal of Infectious Diseases* 2012;206:512–22.
48. Aурpibul L. et al., Persistence of Measles, Mumps, and Rubella Protective Antibodies 3 Years after Revaccination in HIV-Infected Children Receiving Antiretroviral Therapy, *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50(10):1415–1418.
49. Global Advisory Committee on Vaccine Safety, report of meeting held 17–18 June 2009: Safety of measles vaccine in children infected with HIV, 2009, *Wkly Epidemiol Rec* No 32, 330-332.
50. Marco A.P., Sáfadi, E. and McIntosh, D.G., Epidemiology and Prevention of Meningococcal Disease, A Critical Appraisal of Vaccine Policies, *Expert Rev Vaccines*. 2011;10(12):1717-1730.
51. Chandwani, S. et al., Safety and Immunogenicity of Early Measles Vaccination in Children Born to HIV-Infected Mothers in the United States: Results of Pediatric AIDS Clinical Trials Group (PACTG) Protocol 225, *The Journal of Infectious Diseases* 2011;204:S179–S189.
52. Kaitlin Rainwater-Lovett¹ and William J Moss, Immunologic basis for revaccination of HIV-infected children receiving HAART, *Future Virol*. 2011 January 1; 6(1): 59–71
53. de Moraes-Pinto, M.I. et al., Placental Transfer and Maternally Acquired Neonatal IgG Immunity in Human Immunodeficiency Virus Infection, *The Journal of Infectious Diseases* 1996; 173:1077-84.
54. Jones, C.E. et al. Maternal HIV infection and antibody responses against vaccine-preventable diseases in uninfected infants, *JAMA*, 2011 Feb 9;305(6):576-84.
55. Frederick M. Hecht and Annie Luetkemeyer, Immunizations and HIV, HIV InSite Knowledge Base Chapter Published March 2010; Updated October 2011, <http://hivinsite.ucsf.edu/InSite?page=kb-03-01-08>
56. Mark A. Jacobson, Clinical Implications of Immune Reconstitution in AIDS, HIV InSite Knowledge Base Chapter January 2006.
57. Rigaud, M. et al., Impaired Immunity to Recall Antigens and Neoantigens in Severely Immunocompromised Children and Adolescents during the First Year of Effective Highly Active Antiretroviral Therapy, *The Journal of Infectious Diseases* 2008; 198 (15 October).
58. Nicole Le Corre and Brigitte Autran, Vaccination in HIV-infected Individuals, *Future Virology*. 2012;7(1):85-102.
59. Aурpibul L. et al., Response to Measles, Mumps, and Rubella Revaccination in HIV-Infected Children with Immune Recovery after Highly Active Antiretroviral Therapy, *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:637–42.
60. Singh H, Chiu YL, and Wilkin T. Measles, mumps, and rubella serostatus among an HIV-infected cohort and response to MMR vaccination. *IDWeek* 2013. October 2-6, 2013
61. CDC, Prevention of Measles, Rubella, Congenital Rubella Syndrome, and Mumps, 2013, Summary Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR* 2013;62.
62. Ann J. Melvin and Kathleen M. Mohan, Response to immunization with measles, tetanus, and Haemophilus influenzae type b vaccines in children who have human immunodeficiency virus type 1 infection and are treated with highly active antiretroviral therapy, *Pediatrics*, 2003, Jun; 111 (6 Pt 1):e641-4.
63. Molton. J. et al., Seroprevalence of common vaccine-preventable viral infections in HIV-positive adults, *J Infect.*, 2010 Jul; 61(1):73-80.
64. Mira Kojouharova, Measles Outbreak in Bulgaria, 2009-2010, Conference “For a Healthy Future of Our Children – Childhood immunization”, Budapest, 3-4 March 2011.
65. Komitova, R. et al., Nosocomial Transmission of Measles among Healthcare Workers, Bulgaria, 2011, *Euro Surveill*. 2011;16 (15):pii=19842.
66. Barbadoro, P. et al. Measles among Healthcare Workers in a Teaching Hospital in Central Italy, *J Occup Health* 2012; 54: 336–339.

67. Tafuri, S. et al., Occupational Risk from Measles in Healthcare Personnel: a Case Report, *J Occup Health*, 2009, 51, 97-99.
68. Helmut Schoefer, Dana L. Sachs and Falk Ochsendorf, HIV-associated Skin and Mucocutaneous Diseases, In: "HIV-Medicine 2007", 15th Edition, Flying Publisher, 581-607
69. Wood, S.M. et al., Primary Varicella and Herpes Zoster Among HIV-Infected Children From 1989 to 2006, *Pediatrics*, Volume 121, Number 1, January 2008, e151-e156.
70. Sadzot-Delvaux, C. et al., Varicella Vaccination in Japan, South Korea, and Europe, *The Journal of Infectious Diseases* 2008; 197:S185-90.
71. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Prevention of Varicella: Recommendations for Use of Varicella Vaccines in Children, Including a Recommendation for a Routine 2-Dose Varicella Immunization Schedule, *Pediatrics* 2007;120;221-231.
72. Prevention of Herpes Zoster, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), *MMWR* June 6, 2008 / 57, RR-5.
73. Son, M. et al., Effectiveness of varicella vaccine in children infected with human immunodeficiency virus (HIV), *J Infect Dis.* 2010 June 15; 201(12): 1806-1810.
74. Gershon, A. et al., A phase I-II study of live attenuated Varicella zoster virus vaccine to boost immunity in Human immunodeficiency virus-infected children with previous varicella, *Pediatr Infect Dis J.* 2009 July; 28(7): 653-655.
75. Brady K.A. et al. Safety and Immune Response of Varicella Vaccine in HIV-infected Adults with a History of Immune Compromise and Prior Infection with Varicella, *Conf Retrovir Opportunistic Infect* 2004 Feb 8-11; 11: (abstract no. 773).
76. Levin, M.J. et al., Administration of Live Varicella Vaccine to HIV-Infected Children with Current or Past Significant Depression of CD4+ T Cells, *The Journal of Infectious Diseases* 2006; 194:247-55.
77. Vaccines and vaccination against yellow fever: WHO Position Paper, *Wkly Epidemiol Rec*, No 27, 2013, 88, 269-284.
78. Haemophilus influenzae type b (Hib) Vaccination Position Paper – July 2013, *Wkly Epidemiol Rec*, No 39, 2013, 88, 413-428.
79. Recommendations for the production and control of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines, WHO Technical Report Series, No 897, 2000.
80. WHO position paper on hepatitis A vaccines – June 2012, *Wkly Epidemiol Rec*, No 28-29, 2012, 87, 261-276
81. Hepatitis B vaccines, WHO position paper, *Wkly Epidemiol Rec*, No40, 2009, 84,405-420
82. 2010 European Guideline for the management of Hepatitis B and C virus infections, IUSTI /WHO European STD guidelines Editorial Board, *International Journal of STD & AIDS* 2010; 21: 669-678
83. Crisinel, P.A. et al., Determinants of Hepatitis A Vaccine Immunity in a Cohort of Human Immunodeficiency Virus-Infected Children Living in Switzerland, *Clinical and Vaccine Immunology*, November 2012 Volume 19 Number 11, 1751-1757.
84. Flynn, P.M. et al., Hepatitis B Vaccination in HIV-Infected Youth: A Randomized Trial of Three Regimens, *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011 April ; 56(4): 325-332.
85. Pippi, F. et al., Serological response to hepatitis B virus vaccine in HIV-infected children in Tanzania, *HIV Medicine* (2008) 9, 519-525.
86. Pneumococcal vaccines position paper – 2012, *Wkly Epidemiol Rec*, No. 14, 2012, 87, 129-144.
87. Artur Galazka, Diphtheria, *The Immunological Basis for Immunization, Module 2: Diphtheria*, World Health Organization 1993, WHO/EPI/GEN/93.12
88. Christopher J. Rutty, Connaught and the Defeat of Diphtheria, *CONNTACT*, February 1996, Vol. 9 No. 1
89. LaRaeMeadows, Lost Lessons of the Strangling Angel, *Skeptical Inquirer*, Volume 37.5, September/October 2013.
90. CDC: Prevention of Pneumococcal Disease, Recommendations of the Advisory Committee on

- Immunization Practices (ACIP), MMWR, April 4, 1997, Vol. 46, No. RR-8
91. CDC: Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine for Adults with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR, October 2012, Vol. 61, No 40, 816-819.
 92. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Children Aged 6–18 Years with Immunocompromising Conditions: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR, June 28, 2013, Vol. 62, No 25, 521-524.
 93. Webster, J. et al., An evaluation of emerging vaccines for childhood pneumococcal pneumonia, BMC Public Health 2011, 11 (Suppl 3):S26
 94. CDC: Progress in Introduction of Pneumococcal Conjugate Vaccine — Worldwide, 2000–2012, MMWR, April 26, 2013, Vol. 62, No. 16, 308-311.
 95. Artur Galazka, The Changing Epidemiology of Diphtheria in the Vaccine Era, The Journal of Infectious Diseases 2000;181 (Suppl 1):S2–9.
 96. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics, Policy Statement – Recommendations for the Prevention of Streptococcus pneumoniae Infections in Infants and Children: Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine (PCV13) and Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23), Pediatrics 2010;126;186.
 97. 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine: WHO position paper, Wkly Epidemiol Rec, No. 42, 2008, 83, 373–384
 98. Meningococcal vaccines: WHO position paper, November 2011, Wkly Epidemiol Rec, No. 47, 2011, 86, 521–540.
 99. McIntyre, P.B. et al., Effect of vaccines on bacterial meningitis worldwide, Lancet, 2012, 380, 1703–11
 100. Levin, M.J. et al., Short-Term and Long-Term Effects of Highly Active Antiretroviral Therapy on the Incidence of Herpes Zoster in HIV Infected Children, J Acquir Immune Defic Syndr. 2009 February 1; 50(2): 182–191.
 101. Pertussis vaccines: WHO position paper, Wkly Epidemiol Rec, No40, 2010, 85, 385-400.
 102. Centers for Disease Control and Prevention: Prevention and Control of Meningococcal Disease, Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), MMWR, 2013, 62, 1-27.
 103. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, Wkly Epidemiol Rec, No15, 2009, 84, 118-131
 104. Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations on the Use of Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine in Males – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011, MMWR, 60, 1705-1708.
 105. Savita Pahva, Immunologic Considerations in the Management of HIV Infected Children, In: Principles of Perinatal and Pediatric HIV/AIDS, JP Medical Ltd, 2011
 106. P. Carrillo-Santistevé and P. L. Lopalco, Measles still spreads in Europe: who is responsible for the failure to vaccinate?, Clin Microbiol Infect 2012; 18 (Suppl. 5): 50–56
 107. Botelho-Nevers, E. et al., Measles among healthcare workers & a potential for Nosocomial outbreaks, Euro Surveill. 2011;16(2):pii=19764.
 108. Ziegler E, Roth C, Wreghitt T. Prevalence of measles susceptibility among health care workers in a UK hospital. Does the UK need to introduce a measles policy for its health care workers? Occup Med (Lond). 2003;53(6):398-402.
 109. Aypak Cenk et al., Susceptibility to Measles, Rubella, Mumps and Varicella-zoster Viruses among Healthcare Workers, J Nippon Med Sch, 2012, 79, 453-458.
 110. Centers for Disease Control and Prevention: Immunization of Health-Care Personnel, Recommendations of ACIP, 2011, MMWR, vol.60, No7.
 111. Krause, P. J. et al., Quality Standard for Assurance of Measles Immunity Among Health Care Workers,

- Clinical Infectious Diseases 1994;18:431-6.
112. Hesselning, A. C., BCG vaccination in South African HIV-exposed infants – risks and benefits, *S Afr Med J*. 2009 February ; 99(2): 88–91.
 113. HPA National Measles Guidelines, Version 1.2: 28th October 2010
 114. Peltola, H. et al., Mumps Outbreaks in Canada and the United States: Time for New Thinking on Mumps Vaccines, *Clinical Infectious Diseases* 2007; 45:459–66.
 115. Mumps virus vaccines, WHO position paper, *Wkly Epidemiol Rec*, No. 7, 2007, 82, 49–60
 116. Safety of mumps vaccine strains, Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 29–30 November 2006, *Wkly Epidemiol Rec*, No. 32, 2009, 84, 325–332
 117. Miller, E. et al., Risks of Convulsion and Aseptic Meningitis following Measles-Mumps-Rubella Vaccination in the United Kingdom, *Am J Epidemiol* 2007;165:704–709.
 118. European Medical Agency, Questions and answers on the review of monovalent and multivalent measles, mumps, rubella and/or varicella vaccines, Outcome of procedures under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 and Article 31 of Directive 2001/83/EC
 119. Diphtheria In: CDC, *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, 75-85. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation, 2012. (The pink book)
 120. Centers for Disease Control and Prevention: Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women – Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2012, *MMWR*, February 22, Vol.62, No7, 131-135.
 121. Abzug, M.J. et al., Pertussis Booster Vaccination in HIV-Infected Children Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy, *Pediatrics* 2007;120:e1190;
 122. Kurtzhals J. A. et al., Immunity against diphtheria and tetanus in human immunodeficiency virus-infected Danish men born 1950-59, *APMIS*, 1992 Sep;100(9):803-8.
 123. Charles R. Vitek and Melinda Wharton, Diphtheria in the Former Soviet Union: Reemergence of a Pandemic Disease, *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 4, No. 4, October-December 1998, 539-550.
 124. Wagner, K.S. et al., Diphtheria in the Postepidemic Period, Europe, 2000–2009, *Emerging Infectious Diseases*, February 2012, Vol.18, No2, 217-224.
 125. Diphtheria vaccine, WHO position paper, *Wkly Epidemiol Rec*, No. 3, 20 January 2006, 24-32.
 126. Campbell, H. et al., Accelerating Control of Pertussis, in England and Wales, *Emerging Infectious Diseases*, Vol. 18, No. 1, January 2012, 38-47.
 127. Kelly, D. F., R. E., Moxon and A.J. Pollard, *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines, *Immunology* 2004 113 163–174.
 128. Rosenblatt H.M. et al., Tetanus immunity after diphtheria, tetanus toxoids and acellular pertussis vaccination in children with clinically stable HIV infection, *J Allergy Clin Immunol*, 2005, Sep, 116 (3): 698-703.
 129. Kenneth Todar, Diphtheria, In: *Todar’s Online Textbook of Bacteriology*, www.textbookofbacteriology.net
 130. Tomaszunas-Blaszczyk J and A. Galazka, Why do adults contract diphtheria?, *Eurosurveillance*, Volume 2, Issue 8, 01 August 1997
 131. ECDC Guidance, Scientific panel on childhood immunisation schedule: Diphtheria-tetanus-pertussis (DTP) vaccination, Stockholm, November 2009.
 132. Pertussis vaccines: WHO position paper, *Wkly Epidemiol Rec*, No. 40, 2010, 85, 385–400
 133. Tetanus, In: CDC, *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, 215-235. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation, 2012. (The pink book)
 134. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular

- Pertussis (Tdap) Vaccine from the Advisory Committee on Immunization Practices, 2010, MMWR, 2011, Vol.16, No1
135. Pertussis, In: CDC, *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*, 291-300. Atkinson W, Wolfe S, Hamborsky J, eds. 12th ed., second printing. Washington DC: Public Health Foundation, 2012. (The pink book)
 136. James D. Cherry, *Pertussis: Challenges Today and for the Future*, July 2013 | Volume 9 | Issue 7 | e1003418
 137. Vaccine Timeline, Historic Dates and Events Related to Vaccines and Immunization, Immunization Action Coalition, <http://www.immunize.org/timeline/>
 138. Immunizations for HIV-Infected Adults and Adolescents, Guide for HIV/AIDS Clinical Care, HRSA HIV/AIDS Bureau, June 2012, http://www.aidsctc.org/aidsctc?page=cg-304_immunizations
 139. Cooper, C. et al., A review of influenza vaccine immunogenicity and efficacy in HIV-infected adults. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2008;19(6):419-423.
 140. Miraglia, J. L. et al., Immunogenicity and Reactogenicity of 2009 Influenza A (H1N1) Inactivated Monovalent Non-Adjuvanted Vaccine in Elderly and Immunocompromised Patients, *PLoS ONE*, November 2011 | Volume 6 | Issue 11 | e27214
 141. Crum-Cianflone, N.F. et al., Immunogenicity of a Monovalent 2009 Influenza A (H1N1) Vaccine in an Immunocompromised Population: A Prospective Study Comparing HIV-Infected Adults with HIV-Uninfected Adults, *Clinical Infectious Diseases* 2011;52(1):138-146
 142. Onlamoon, N. et al., Immune Activation and Viral Replication after Vaccination with an Influenza A H1N1 2009 Vaccine in HIV-Infected Children Receiving Antiretroviral Therapy, *Hindawi Publishing Corporation Disease Markers* Volume 35 (2013), Issue 4, Pages 221-227.
 143. CDC, Yellow Book, 2014 <http://wwwnc.cdc.gov/travel/page/yellowbook-home-2014>
 144. Helen McShane, Understanding BCG is the key to improving it, *Clinical Infectious Diseases Advance Access*, published December 13, 2013

Приложение 1

ИМУНИЗАЦИОНЕН КАЛЕНДАР НА РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ (В СИЛА ОТ 01.04.2010 г.)

Навършена възраст	Имунизация против	Ваксина	Приложение*
До 24 часа след раждането	Хепатит тип В (I прием)	Рекомбинантна НерВ	0,5 ml IM
От 48-ия час след раждането	Туберкулоза	BCG	0,1 ml ID
1 месец	Хепатит тип В (II прием)	Рекомбинантна НерВ	0,5 ml IM
2 месеца	Полиомиелит, дифтерия, тетанус, коклюш, Хемофилус инфлуенце тип b (I прием)	DTaP-IPV-Hib	0,5 ml IM
	Пневмококи (I прием)	Конюгирана ваксина PCV	0,5 ml IM
3 месеца	Полиомиелит, дифтерия, тетанус, коклюш, Хемофилус инфлуенце тип b (II прием)	DTaP-IPV-Hib	0,5 ml IM
	Пневмококи (II прием)	Конюгирана ваксина PCV	0,5 ml IM
4 месеца	Полиомиелит, дифтерия, тетанус, коклюш, Хемофилус инфлуенце тип b (III прием)	DTaP-IPV-Hib	0,5 ml IM
	Пневмококи (III прием)	Конюгирана ваксина PCV	0,5 ml IM
6 месеца	Хепатит тип В (III прием)	Рекомбинантна НерВ	0,5 ml IM
7 месеца	Проверка за белег след BCG имунизацията (проба Манту при липса на белег; ваксинация при отрицателна проба)	BCG	0,1 ml ID
12 месеца	Реимунизация против пневмококи – най-малко 6 месеца след третия прием (IV прием)	Конюгирана ваксина PCV	0,5 ml IM
13 месеца	Морбили, паротит и рубеола	MMR	0,5 ml SC/IM
16 месеца (поне една година след III прием)	Реимунизация против полиомиелит, дифтерия, тетанус, коклюш, Хемофилус инфлуенце тип b (IV прием)	DTaP-IPV-Hib	0,5 ml IM
6 години	Реимунизация против полиомиелит, дифтерия, тетанус и коклюш (V прием)	DTaP-IPV	0,5 ml IM
7 години	Реимунизация против туберкулоза (след отрицателна проба Манту)	BCG	0,1 ml ID
11 години	Реимунизация против туберкулоза (след отрицателна проба Манту)	BCG	0,1 ml ID
12 години	Реимунизация против морбили, паротит и рубеола	MMR	0,5 ml SC/IM
	Реимунизация против тетанус и дифтерия	Td	0,5 ml IM
17 години	Реимунизация против тетанус и дифтерия	Td	0,5 ml IM
	Реимунизация против туберкулоза (след отрицателна проба Манту)	BCG	0,1 ml ID
От 25-та година през 10 години	Реимунизация против тетанус и дифтерия	Td	0,5 ml IM

* IM – мускулно; ID – вътрекожно; SC – подкожно.

Приложение 2**ВАКСИНАЦИИ НА ХИВ-СЕРОПОЗИТИВНИТЕ ДЕЦА**

Навършена възраст, начин на приложение*	Имунизация против	Ваксина	Коментар
Всички ХИВ-серопозитивни деца (хронологично по имунизационния календар)			
До 24 часа след раждането; 0,5 ml IM	Хепатит тип В (I прием)	Рекомбинантна НерВ	При децата на ХИВ-позитивни майки без изчакване на резултата от изследването за ХИВ.
1 месец; 0,5 ml IM	Хепатит тип В (II прием)	Рекомбинантна НерВ	
2 месеца; 0,5 ml IM	Полиомиелит, дифтерия, тетанус, коклюш, Хемофилус инфлуенце тип b (I прием)	DTaP-IPV-Hib	
	Пневмококи (I прием)	Конюгирана ваксина PCV	
3 месеца; 0,5 ml IM	Полиомиелит, дифтерия, тетанус, коклюш, Хемофилус инфлуенце тип b (II прием)	DTaP-IPV-Hib	
	Пневмококи (II прием)	Конюгирана ваксина PCV	
4 месеца; 0,5 ml IM	Полиомиелит, дифтерия, тетанус, коклюш, Хемофилус инфлуенце тип b (III прием)	DTaP-IPV-Hib	
	Пневмококи (III прием)	Конюгирана ваксина PCV	
6 месеца; 0,5 ml IM	Хепатит тип В (III прием)	Рекомбинантна НерВ	Препоръчва се изследване на титъра на anti-HbsAg.
12 месеца; 0,5 ml IM	Пневмококи – най-малко 6 месеца след третия прием (IV прием)	Конюгирана ваксина PCV	
16 месеца (поне една година след III прием); 0,5 ml IM	Реимунизация против полиомиелит, дифтерия, тетанус, коклюш, Хемофилус инфлуенце тип b (IV прием)	DTaP-IPV-Hib	
6 години; 0,5 ml IM	Реимунизация против полиомиелит, дифтерия, тетанус и коклюш (V прием)	DTaP-IPV	
12 години; 0,5 ml IM	Реимунизация против тетанус и дифтерия	Td	
17 години; 0,5 ml IM	Реимунизация против тетанус и дифтерия	Td	
Всички ХИВ-серопозитивни деца, не получили Hib до 1-годишна или PCV до 2-годишна възраст трябва да получат по една доза от тези ваксини и полизахаридна пневмококова ваксина (PPV23 – вж. т. 2.7.), а неимунизираниите срещу хепатит В – 3 дози рекомбинантна НерВ по стандартна или ускорена схема (вж. т. 2.5.).			
за ХИВ-серопозитивните деца с CD4 клетки > 15%			
13 месеца; 0,5 ml SC/IM	Морбили, паротит и рубеола	MMR	
12 години; 0,5 ml SC/IM	Реимунизация против морбили, паротит и рубеола	MMR	
2 дози от 0,5 ml SC	Варицела	Варицелна моноваксина	За по-конкретни препоръки вж. т. 1.3.1.
Противопоказани за всички ХИВ-серопозитивни деца: VCG, OPV, ротавирусни ваксини, жива коремнотифна ваксина (Ty 21a), ваксина срещу жълта треска – подробности в текста.			

* IM – мускулно; SC – подкожно

Приложение 3

ВАКСИНАЦИИ НА ХИВ-СЕРОПОЗИТИВНИТЕ ВЪЗРАСТНИ

Ваксина	Схема и начин на приложение*	Коментар
Препоръчителни за всички ХИВ-серопозитивни възрастни		
Рекомбинантна хепатит В ваксина	3 инжекции IM • обикновена схема: 0-1-6 месеца; • интензивна схема: 0-1-2-12 месеца	Всички родени преди 1992 г., освен тези, които имат имунитет към HBV (anti-HBsAg+) или активна HBV инфекция (HBsAg+ и други маркери). Препоръчително е определяне на титъра на anti-HBsAg един месец след завършване на имунизацията (вж. т. 2.5.).
Грипна ваксина (сплит или субединична)	1 инжекция IM	Препоръчва се ежегодно поставяне в предепидемичния период (вж. т. 2.9.).
Конюгирана пневмококова ваксина (PCV) +	1 инжекция IM	Прави се колкото е възможно по-скоро след установяване на ХИВ инфекцията. Подробности за реда на поставяне на ваксините, интервалите между тях и евентуална реимунизация с PPV23 са дадени в текста (вж. т. 2.7.).
Полизахаридна пневмококова (PPV23)	1 инжекция IM	
Тетанус-дифтерия (Td)	1 инжекция IM	Прави се на всеки 10 години, както при останалите хора от съответната възрастова група.
Хемофилус инфлуенце тип b ваксина	1 инжекция IM	Според наредба №15 и СЗО (2006 г.) ваксината е препоръчителна за всички ХИВ-позитивни. По-нови указания обаче не я препоръчват като рутинна (вж. т. 2.3.).
Препоръчителни за някои ХИВ-серопозитивни възрастни		
Хепатит А	2 инжекции IM с интервал от 6 до 12 месеца	Препоръчителна е при хомосексуални мъже; лица, употребяващи инжекционно наркотици; хора с хроничен хепатит В и С и други чернодробни заболявания.
Хепатит А+ хепатит В	3 инжекции IM по схема 0-1-6	Препоръчва се на хората, родени преди 1992 г., имащи показания и за двете ваксини.
Менингококови полизахаридни и конюгирани ваксини	1 инжекция IM	Препоръчват се на пътуващите за страни с епидемично разпространение, на ХЖХИВ с напреднала ХИВ инфекция и на ХИВ-позитивни хомосексуални мъже (вж. т. 2.8.).
Папилома вирусна ваксина	3 инжекции IM в рамките на 6 месеца	Препоръчва се при жени и мъже между 9 и 26 години преди започване на полов живот.
Морбилна моно-ваксина или друга ваксина, съдържаща морбилен антиген	1 инжекция SC/IM	Имунизират се безсимптомни ХЖХИВ без данни за имунитет към морбили. В зависимост от епидемиологичната ситуация могат да бъдат имунизирани и лица с лека форма на ХИВ инфекция.
Варицелна моноваксина	2 инжекции SC през 3 месеца	При CD4 > 400/мм ³ или CD4 между 200 и 400/мм ³ при стабилна ВААРТ и липса на защитен титър на антителата (IgG) към VZV.
Противопоказани за всички ХИВ-серопозитивни възрастни са ваксините зостер, жива коремнотифна (Ty 21a)**, жива грипна** и ваксината срещу жълта треска***.		

* IM – мускулно; SC – подкожно

** Вместо тях се прилагат съответните убита коремнотифна и инактивирана грипна ваксини.

*** За възможни изключения вж. т. 1.7.

Приложение 4а**КЛАСИФИКАЦИЯ НА СВЪРЗАНИЯ С ХИВ ИНФЕКЦИЯТА ИМУНЕН ДЕФИЦИТ (СЗО, 2006)¹**

Класификация	Възрастови стойности на CD4 лимфоцитите			
	< 11 мес. (%)	12-35 мес. (%)	36-59 мес. (%)	> 5 год. (мм ³)*
Незначителен	> 35	> 30	> 25	> 500
Лек	30-35	25-30	20-25	350-499
Напреднал	25-30	20-25	15-20	200-349
Тежък	< 25	< 20	< 15	< 200

* Включително подрастващи и възрастни

Приложение 4б**ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ИМУННИЯ ДЕФИЦИТ СПОРЕД СТОЙНОСТИТЕ НА CD4 КЛЕТКИТЕ (GREEN BOOK 2007)**

Възраст	1-5 години	6-12 години	> 12 години
Без имунен дефицит	1000/мм ³ (15-24%)	500/мм ³ (>25%)	500/мм ³ (>25%)
Умерен имунен дефицит	500-999/мм ³ (15-24%)	200-499/мм ³ (15-24%)	200-499/мм ³ (15-24%)
Тежък имунен дефицит	<500/мм ³ (<15%)	<200/мм ³ (<15%)	<200/мм ³ (<15%)

Приложение 5**СТРАНИ С РИСК ОТ ТРАНСМИСИЯ НА ЖЪЛТА ТРЕСКА***

Африка		Централна и Южна Америка
Ангола	Либерия	Аржентина
Бенин	Мавритания	Боливия
Буркина Фасо	Мали	Бразилия
Бурунди	Нигер	Венецуела
Габон	Нигерия	Гвиана
Гамбия	Руанда	Еквадор
Гана	Сао Томе и Принсипе	Колумбия
Гвинея	Сенегал	Панама
Гвинея-Бисау	Сиера Леоне	Парагвай
Екваториална Гвинея	Сомалия	Перу
Етиопия	Судан	Суринам
Камерун	Танзания	Тринидад и Тобаго
Кения	Того	Френска Гвиана
Кейп Верде	Уганда	
Конго, Демократична република	Централна Африканска Република	
Конго, Република	Чад	
Кот д'Ивоар		

* СЗО включва към това определение страните, където жълта треска има понастоящем или е имало в миналото и където съществуват вектори и животински резервоари на вируса (маймуни).

Приложение 6

СТРАНИ ЕНДЕМИЧНИ ЗА КЪРЛЕЖОВ ЕНЦЕФАЛИТ


Европейски	
Австрия	Полша
Албания	Русия и Сибир
Беларус	Словения
Босна и Херцеговина	Украйна
Германия – северна и централна (Бавария, Баден-Вюртемберг, Хесе, Тюрингия)	Украйна (западна)
Дания (остров Бронхолм)	Финландия
Естония	Франция – източна (Елзас)
Италия (североизточна и централна)	Хърватия
Латвия	Чехия
Литва	Швейцария
Норвегия (южна)	Швеция
Азиатски	
Китай	Япония

БЕЛЕЖКИ

A series of 25 horizontal dotted lines for writing notes.

БЕЛЕЖКИ

A series of 25 horizontal dotted lines for writing notes.



Фондация „Надежда срещу СПИН“

София

тел./факс: (02) 952 22 80, 0886 439 410

e-mail: hopehiv@abv.bg

skype: hopehiv

web: www.hope.aidsbg.info

Фондация „И“

Варна 9000, ул. Дебър 50

тел.: (052) 6926 576, 0896 024 758

e-mail: i-Foundation@aidsbg.info

web: www.aidsbg.info

Фондация „Позитивен избор“

Пловдив

тел.: 0888 530 525

e-mail: positive_choice@abv.bg

web: www.positive.aidsbg.info

