

ПРОБЛЕМИ ІМУНІЗАЦІЇ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ДІТЕЙ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

А.П. Волоха¹, Л.І. Чернишова¹, І.В. Раус²

¹Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л.Шупика

²Київська міська клінічна лікарня №5

Резюме. Безпека, імуногенність та ефективність вакцинації ВІЛ-інфікованих дітей потребують ретельної оцінки і постійного контролю, враховуючи порушення імунної відповіді на вакцини у дітей з імунодефіцитом. На безпеку та імуногенність вакцин впливають як тип вакцини, так і ступінь імуносупресії. Ефективність імунної відповіді на щеплення у дітей з ВІЛ-інфекцією залежить від здатності Т- і В-клітинної ланки імунної системи формувати і підтримувати імунологічну пам'ять щодо вакцинальних антигенів. Важливим є вивчення особливостей функціонування В-клітинної ланки імунної системи у ВІЛ-інфікованих дітей з огляду на ключову роль В-лімфоцитів у продукції захисного рівня антитіл після імунізації.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, вакцинація, діти, імунодефіцит, В-клітинний імунітет.

Проблема ВІЛ-інфекції у дітей залишається надзвичайно актуальною. На сьогодні в Україні проживає понад 4000 ВІЛ-інфікованих дітей, близько 2500 дітей з ВІЛ-інфекцією отримують антиретровірусну терапію (АРТ). В епоху антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекція перетворилась з фатального захворювання в хронічну інфекцію. На тлі лікування антиретровірусними препаратами відновлюється відновлення імунної системи у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, вчасне призначення лікування дозволяє запобігти зниженню функцій імунної системи.

Однак ВІЛ-інфіковані діти залишаються схильними до інфекцій, у них частіше виникають ускладнення інфекційних хвороб та летальні випадки порівняно з дітьми, що не інфіковані ВІЛ [1,3]. Більшість інфекційних захворювань, що загрожують життю пацієнтів з ВІЛ-інфекцією, можна попередити шляхом проведення вакцинації. Вакцинація є найбільш ефективним заходом, який дозволяє захистити дітей і дорослих від інфекційних хвороб, здійснювати контроль за їх поширенням та, навіть, досягти повної ерадикації. Вакцинація є надзвичайно важливим методом захисту ВІЛ-інфікованих пацієнтів з прогресуючим імунодефіцитом, при якому зростає ризик тяжких інфекційних захворювань. Водночас імунодефіцит, спричинений ВІЛ, впливає на здатність організму формувати імунну відповідь на вакцини, обмежуючи їх безпеку та ефективність.

Календарна імунізація є безпечною для ВІЛ-інфікованих пацієнтів за відсутності тяжкої імуносупресії, її користь суттєво перевищує ризик можливих побічних реакцій. Вивчення імунологічної ефективності вакцинації показало, що ВІЛ-інфіковані діти здатні виробляти специфічні антитіла, але титри можуть бути низькими або швидко падати нижче захисного рівня [12,27].

Зниження відповіді на вакцинацію обумовлене комплексним впливом ВІЛ-інфекції на незрілу імунну систему дитини, її ураженням на ранніх стадіях дозрівання та становлення імунної відповіді. Первинна відповідь на щеплення може бути недостатньою, порушується здатність формувати імунологічну пам'ять, відбувається втрата клітин пам'яті. Ефективна АРТ сприяє відновленню функцій імунної системи, однак частина її компонентів залишається ушкодженими, що спричиняє недостатність імунної відповіді на антигени збудників та вакцинальні антигени [35,40]. Водночас, навіть при ефективній АРТ, складно отримати стійкий довготривалий захист при проведенні щеплення, виникають питан-

ня модифікації існуючих календарів для досягнення оптимальної відповіді.

При проведенні вакцинації ВІЛ-інфікованих пацієнтів, як і в інших імунокомпрометованих осіб, необхідно враховувати питання безпеки вакцин, їх імуногенності та ефективності.

Безпека вакцин. При застосуванні вакцин у ВІЛ-інфікованих дітей в першу чергу постає питання їх безпеки, яка залежить від природи вакцини. Найчастіше сумніви виникають при введенні вакцин, які містять живі атенувані збудники. Перевагою таких вакцин є здатність продукувати сильну гуморальну та клітинну імунну відповідь завдяки тривалій антигенній стимуляції, яку викликають живі ослаблені вакцинальні штами вірусів або бактерій. Недоліком таких вакцин вважається їх реплікативний потенціал, здатний викликати у вакцинованих осіб легкі захворювання, що обмежує їх застосування у імунокомпрометованих пацієнтів. При щепленні живими вірусними та бактеріальними вакцинами ВІЛ-інфікованих пацієнтів з тяжкою імуносупресією існує ризик розвитку неконтрольованої реплікації і дисемінованих захворювань. У літературі описані ускладнення у ВІЛ-інфікованих осіб після вакцинації БЦЖ, живої поліомієлітної вакцини та вакцини проти кору, краснухи, паротиту [27,37]. Однак жива вакцина проти поліомієліту продовжує використовуватись в регіонах земної кулі, в яких відсутній доступ до інактивованої поліомієлітної вакцини. Складним є вирішення питання щодо застосування вакцини проти жовтої лихоманки в ендемічних регіонах, яка протипоказана пацієнтам з імунодефіцитом. Останніми роками ВОЗ обмежила вакцинацію БЦЖ у ВІЛ-інфікованих дітей, оскільки є велика кількість даних про ускладнення після вакцинації БЦЖ при прогресуванні імунодефіциту, у тому числі розвиток генералізованої БЦЖ-інфекції. Досить часто у дітей з ВІЛ-інфекцією відзначається регіонарний БЦЖ-лімфаденіт – в 4–30 випадках на 1000 вакцинованих малюків [12].

Основними компонентами календаря імунізації дітей є інактивовані вакцини. Вони не здатні викликати ускладнення, які можливі при вакцинації атенуваними вакцинами. Виділяють дві категорії вакцин: 1) вакцини, що містять вбиті збудники інфекцій, інактивація яких виключає можливість реплікації збудника, але знижує імуногенність вакцини; 2) субодичні вакцини, що містять очищені або рекомбінантні макромолекули інфекційних збудників, такі як анатоксини, рекомбінантні поверхневі молекули, капсульні полісахариди або

полісахариди, кон'юговані з протеїнами. Нижча імуногенність таких вакцин у порівнянні з живими вакцинами потребує введення повторних доз, застосування ад'ювантів для отримання адекватної імунної відповіді. Застосування ад'ювантних вакцини вважається безпечним для ВІЛ-інфікованих осіб, оскільки вони не спричиняють суттєвих змін вірусного навантаження ВІЛ та кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів [32].

При проведенні вакцинації виникають питання про можливе підвищення продукції вірусу та прогресування ВІЛ-інфекції після щеплення. Так, вакцинація може стимулювати активацію і проліферацію Т-лімфоцитів, посилювати реплікацію вірусу. При вивченні впливу імунізації на вірусне навантаження (ВН) ВІЛ отримані різні результати. Хоча спостерігачі визначали тимчасове підвищення рівня ВН у сироватці крові у ВІЛ-інфікованих дітей і дорослих після щеплення проти грипу, не виявлено випадків клінічного прогресування ВІЛ-інфекції [11]. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів без АРТ відмічено підвищення ВН у 3–36 разів через 2 тижні після імунізації дифтерійним анатоксином, через 4–5 тижнів спостерігалось повернення ВН до невизначеного рівня. У пацієнтів, що отримували АРТ, не виявили суттєвого зниження кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів після імунізації проти грипу, незначне тимчасове підвищення ВН відмічено лише у частини вакцинованих. Вакцинація полісахаридною та кон'югованою пневмококовими вакцинами також була безпечною у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, незначний транзиторний вплив на ВН та кількість CD4⁺ Т-лімфоцитів спостерігався у невеликій кількості випадків після щеплення без ознак прогресування хвороби [18]. Клінічні та імунологічні показники у ВІЛ-інфікованих осіб не зазнали суттєвих змін після імунізації проти кашлюку [6]. Слід зазначити незначне підвищення реплікації ВІЛ після імунізації порівняно із суттєвим зростанням ВН ВІЛ у разі захворювання на керовану інфекцію, при якій спостерігається більш інтенсивна і довготривала антигенна стимуляція. Таким чином, користь від проведення вакцинації у ВІЛ-інфікованих осіб суттєво перевищує можливі ризики.

Імуногенність вакцин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів.

Ефективність вакцинації відображає довготривалу і комплексну взаємодію багатьох ланок імунної системи — вродженого імунітету, антиген-презентуючих клітин, Т-хелперів, В-лімфоцитів і, частково (у випадку щеплення живими вакцинами), — цитотоксичних CD8⁺ Т-лімфоцитів [11]. Імунний захист проти керованих інфекцій опосередкований специфічними антитілами, за винятком БЦЖ та живих вірусних вакцин, які стимулюють Т-клітинну імунну відповідь. ВІЛ-інфекція безпосередньо уражає Т-хелпери, але також спричиняє ушкодження гуморальної і клітинної відповіді на вакцини.

Порушення імунної відповіді на вакцини корелює зі ступенем імунодефіциту, який оцінюється за зниженням кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів і найбільш виражений у пацієнтів з кількістю CD4⁺ Т-лімфоцитів <200/мм³ (у дорослих) або <15% (у дітей). Особливо глибока недостатність вакцинальної відповіді у осіб, які не зустрічались з відповідним антигеном до інфікування ВІЛ. Дослідження, проведені до ери АРТ, продемонстрували задовільну клітинну та гуморальну відповідь на щеплення в перші два роки життя за наявності помірної імуносупресії, хоча потім спостерігалось зниження післявакцинального імунітету [11].

Відновлення імунної системи після початку АРТ, паралельно зі зниженням захворюваності і смертності ВІЛ-інфікованих пацієнтів, суттєво покращує відповідь на вак-

цинацію і дозволяє відновити імунологічну пам'ять на попередні щеплення. Затримка у призначенні АРТ порушує відновлення функції клітинного імунітету [34]. Дослідження Lange продемонструвало, що рівень CD4⁺ Т-лімфоцитів та кількість CD4⁺ CD28⁺ Т-лімфоцитів на момент проведення щеплення визначають адекватність імунної відповіді на бактеріальні анатоксини у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з вірусологічною та імунологічною ефективністю АРТ [27]. У переважній більшості пацієнтів, які отримували лікування не менше року, спостерігалась задовільна продукція специфічних антигін та проліферація лімфоцитів на первинну імунізацію і ревакцинацію [35]. Було показано також спонтанне відновлення імунологічної пам'яті на вакцини, незалежно від рівня зниження CD4⁺ Т-лімфоцитів, а саме на правцевий анатоксин та БЦЖ, для яких спостерігається посилення специфічної імунної відповіді внаслідок бустерної стимуляції природними антигенами [11]. Водночас імунологічна пам'ять на вакцину проти натуральної віспи не відновлювалась у пацієнтів на АРТ. Хоча відновлення відповіді на вакцинацію спостерігалось не у всіх пацієнтів на АРТ, показано, що ефективна терапія дозволяє не тільки відновити імунологічну пам'ять на бустерні дози антигенів, але й сформувати повноцінну імунну відповідь на первинні щеплення []. Інші дослідження вказують на дефект відповіді на вакцинацію живими та інактивованими вакцинами, такими як вакцина проти грипу та кору у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що отримували АРТ, порівняно з неінфікованим контролем [8,9,39]. Отже, антиретровірусна терапія дозволяє частково відновити здатність формувати імунну відповідь на первинну імунізацію та ревакцинацію.

Оптимальний час вакцинації після початку АРТ на сьогодні остаточно не визначений. Необхідне більш детальне вивчення імунологічного підґрунтя для проведення імунізації, враховуючи не тільки кількість CD4⁺ Т-лімфоцитів як основний маркер відновлення імунітету, а також інші показники реконституції імунної системи, такі як зміни фенотипу CD4⁺ Т-лімфоцитів та перерозподіл їх популяцій, вихід «наївних» Т-лімфоцитів з тимусу, кількість Т-клітин пам'яті, рівень активації CD8⁺ Т-лімфоцитів, кількість В-лімфоцитів і тривалість їхнього життя, рівень продукції імуноглобулінів [15,16].

Рання імунізація ВІЛ-інфікованих дітей була рекомендована ще до широкого впровадження АРТ, ґрунтуючись на здатності формувати поствакцинальний імунітет до прогресування імунодефіциту [30]. На сьогодні отримані дані щодо ефективності імунізації залежно від віку початку АРТ та кількості отриманих доз вакцини. Дослідження, яке порівнювало відповідь на щеплення у дітей, що починали АРТ у різному віці, показало, що ВІЛ-інфіковані діти, які розпочали АРТ в перші 12 місяців життя, мали наближений до нормального рівень поствакцинального імунітету, схожий на показники у неінфікованих дітей, на відміну від дітей, що розпочали лікування після першого року життя [33]. Не всі діти, що розпочали АРТ у більш старшому віці, досягали адекватної відповіді на вакцинацію, не завжди АРТ у них попереджала зниження рівня поствакцинального імунітету. Опіраючись на дані серологічних та імунологічних досліджень, у дітей, що розпочинають АРТ пізніше, розглядається введення додаткових доз вакцини або повторна вакцинація.

Після початку АРТ відновлення імунної системи відбувається у дві фази [26]. Швидка рання фаза зниження вірусного навантаження в перші 6 місяців асоціюється з відновленням активності тимусу, кількості Т-лімфоцитів та їх субпопуляцій, а також функціональної активності

клітин. Друга фаза впродовж 6–12 місяців після початку АРТ характеризується стійкою вірусологічною супресією, збільшенням кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів, відновленням їх функцій з повільним перерозподілом субпопуляцій і зниженням активності CD8⁺ Т-лімфоцитів. Початок АРТ в ранньому віці дозволяє зберегти функцію імунологічної пам'яті, утримати сформований поствакцинальний імунітет та досягти стійкої адекватної відповіді на нові вакцини.

Дослідження, проведені у ВІЛ-інфікованих дорослих, показали, що кількісне та функціональне відновлення CD4⁺ Т-лімфоцитів залежить у них від ступеня імунодефіциту на момент початку АРТ, в той час як у дітей ступінь зниження CD4⁺ Т-лімфоцитів не завжди корелює з наступною відповіддю на щеплення [5]. Однак високий рівень CD4⁺ Т-лімфоцитів на час проведення імунізації дозволяє прогнозувати більш ефективну імунну відповідь на вакцинацію [14]. У клінічній практиці імунізації ВІЛ-інфікованим дітям рекомендується через 6 місяців після повернення рівня CD4⁺ Т-лімфоцитів до показників вікової норми. Так, дослідження імунізації дітей проти гепатиту А показало значно кращі результати імунної відповіді у дітей, що знаходились на АРТ не менше шести місяців, порівняно з дітьми, що отримували лікування впродовж двох місяців [35].

Оскільки ВІЛ-інфекція на сьогодні має хронічний перебіг, актуальним є питання тривалості вакцин-індукованого імунітету. Багато дітей втрачають набутий активний імунітет після імунізації. В одному з досліджень втрата захисного рівня антитіл проти кору, епідемічного паротиту та краснухи відзначалась, відповідно, у 40, 11 та 38% ВІЛ-серопозитивних дітей, незважаючи на відновлення імунної системи на АРТ [8]. Діти старшого віку та підлітки, які були щеплені в перші роки життя, можуть втрачати специфічні антитіла навіть на ефективній АРТ, що підвищує схильність до захворювання на кашлюк, пневмококову інфекцію [6,9]. Незважаючи на гарну відповідь на первинну імунізацію, в подальшому виникає потреба у введенні додаткових бустерних доз вакцин для створення більш стійкого імунного захисту.

Дані, отримані у дітей старшого віку та підлітків, вказують на суттєвий негативний вплив вірусемії ВІЛ на формування імунної відповіді на щеплення, водночас недостатньо даних у дітей раннього віку. На сьогодні існує протиріччя у поглядах щодо проведення первинної імунізації у дітей першого року життя з недостатньою контрольованою вірусемією. Частина вчених рекомендує відкласти імунізацію до отримання повного контролю над реплікацією вірусу і потенційно більш оптимальної імунної відповіді на щеплення, інші вважають оптимальним проведення вакцинації за календарем, оскільки функція імунної системи ще збережена, а відкладення вакцинації збільшує ризик захворюваності на керовані інфекції [27].

В-клітинний імунітет. Популяція В-лімфоцитів включає незрілі, проміжні В-лімфоцити, зрілі «наївні» В-клітини, активовані зрілі В-лімфоцити, неактивні В-клітини пам'яті, а також диференційовані ефекторні плазматичні клітини, що продукують антитіла, та довгожитні плазматичні клітини [37]. Після першої експозиції антигену незрілі проміжні В-лімфоцити швидко трансформуються у В-клітини пам'яті та плазматичні клітини. В-лімфоцити визначаються за експресією молекул CD19 або CD20, становлять 15–25% від циркулюючого пулу лімфоцитів у дітей. Частка В-клітин пам'яті становить 1–10% від загальної популяції В-лімфоцитів периферичної крові у дітей першого року життя і 20–42% у дорослих осіб. Вони

здатні генерувати швидко анамнестичну відповідь при повторній експозиції антигену.

В-клітини пам'яті експресують поверхневу молекулу CD27, після взаємодії якої з молекулою CD70 на активованих Т-лімфоцитах відбувається їх диференціація в плазматичні клітини. Плазматичні клітини мігрують з гермінативних центрів через периферичну кров у кістковий мозок, мигдалики та інші лімфоїдні органи, в циркулюючій крові їх рівень становить лише 0,14% (0,03–2,39%) серед всіх лімфоцитів. Після вакцинації кількість плазматичних клітин в крові збільшується до 0,3–0,8%, пікова пропорція клітин, що секретують вакцин-специфічні антитіла, сягає 63% від загальної кількості IgG-продукуючих В-клітин [35].

Довготривала серологічна пам'ять полягає у продукції патоген-специфічних антитіл і залежить від формування популяції В-клітин пам'яті та плазматичних клітин [42]. Захисний рівень антитіл у імунокомпетентних осіб підтримується трьома механізмами: 1) транзиторною антиген-залежною стимуляцією В-клітин пам'яті при повторній експозиції антигенів, їх швидкою проліферацією та диференціацією в плазматичні клітини; 2) постійним низьким рівнем проліферації та диференціації В-клітин у плазматичні клітини внаслідок антиген-незалежної поліклональної стимуляції В-лімфоцитів і 3) постійною продукцією антитіл довгожитними плазматичними клітинами в кістковому мозку.

Механізм продукції антитіл до певного вакцинального антигену залежить від його природи, яка визначає гетерогенність, величину і тривалість гуморальної імунної відповіді [35]. Довготривала продукція антитіл відбувається при експозиції живими атенуйованими вірусами (кір, краснуха) порівняно з дифтерійним та правцевим анатоксинами. Більша кількість антитіл до вірусів продукується довгожитними плазматичними клітинами у кістковому мозку, в той час як антитіла до анатоксинів підтримуються за рахунок постійної диференціації В-лімфоцитів.

Отже, гуморальна імунна відповідь на інфекційні збудники представлена В-клітинами пам'яті, ефекторними плазматичними клітинами, довгожитними плазматичними клітинами і патоген-специфічними антитілами IgG, які відповідальні за довготривалий захисний імунітет після перенесеної інфекції або вакцинації.

Вплив ВІЛ на В-клітинний імунітет. Хоча ВІЛ безпосередньо зв'язується зі зрілими В-лімфоцитами, це не спричиняє їх деструкцію. Однак у дослідженнях була виявлена асоціація між рівнем ВІЛ вірусемії та загибеллю В-клітин шляхом апоптозу внаслідок підвищення експресії молекул bcl-2, Fas Fas-L [31]. Руйнування В-клітин призводить до зменшення В-клітин пам'яті. Так, у ВІЛ-інфікованих дорослих середня кількість В-клітин пам'яті становила 19% від загальної кількості В-лімфоцитів, тоді як у здорових осіб — 33,8% [43]. Підвищена експресія CD70 на активованих Т-лімфоцитах сприяє термінальній диференціації В-клітин пам'яті в плазматичні клітини та їх швидкій загибелі.

На відміну від популяції Т-лімфоцитів, у ВІЛ-інфікованих пацієнтів спостерігається більша кількість «наївних» В-лімфоцитів, що демонструє втрату молекули CD27 на В-клітинах [25]. Низький рівень проліферації В-клітин пам'яті зумовлений зниженням відповіді активованих В-клітин пам'яті на інтерлейкін-2 та низьким рівнем його продукції CD4⁺ Т-лімфоцитами. Отже, дефіцит В-клітин пам'яті виникає внаслідок виснаження пулу В-клітин пам'яті за рахунок їх підвищеної диференціації у плазматичні клітини та недостатнім рівнем диференціації В-лімфоцитів при зниженні інтерлейкіну-2.

Підвищена диференціація В-клітин пам'яті призводить до гіпергаммаглобулінемії, що негативно впливає на вакцин-специфічні В-клітини пам'яті та їх здатність відповісти на антиген [17,30]. У дорослих, нещодавно інфікованих ВІЛ, спостерігалась гіпергаммаглобулінемія поряд зі зниженням кількості В-клітин пам'яті, специфічних до вірусу кору. Середній титр антитіл класу IgG до кору був нижчим (4,9 МО/мл) у дорослих з хронічною ВІЛ-інфекцією порівняно з неінфікованими особами (8,9 МО/мл). ВІЛ-інфекція впливає також на авідність антитіл. У ВІЛ-інфікованих дітей суттєво нижча звідність антитіл проти кору спостерігалась через 3 місяці після перенесеної інфекції або вакцинації [42].

Отже, у ВІЛ-інфікованих осіб виявлене порушення функції В-лімфоцитів у формуванні адекватного імунного захисту проти антигенів.

Вплив АРТ на функцію В-лімфоцитів. У ВІЛ-інфікованих пацієнтів, що отримують АРТ, виявлено зростання кількості «наївних» В-лімфоцитів, але кількість В-клітин пам'яті залишається зниженою [34]. Як показали дані дослідження, проведеного в Японії, кількість В-клітин пам'яті у ВІЛ-інфікованих дорослих без АРТ становила 11,9%, на АРТ — 16,1%, у неінфікованих осіб — 31,4% [36]. Рівень апоптозу В-клітин падає після початку лікування, підвищується диференціація «наївних» В-лімфоцитів. Дослідження вказують на часткове відновлення популяції В-клітин пам'яті.

Вплив АРТ на В-клітинний імунітет у дітей вивчено недостатньо. Дослідження, проведені у ВІЛ-інфікованих дітей в Італії, демонструють порівнянну кількість В-клітин пам'яті у здорових дітей та дітей з ВІЛ-інфекцією, що почали лікування на першому році життя. Натомість діти, яким АРТ була призначена після першого року життя, мали нижчу кількість В-клітин пам'яті [35].

Стратегії покращення імуногенності вакцин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Декілька основних стратегій вивчаються в напрямку покращення імуногенності вакцин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів, включаючи ад'юванти, додаткові або вищі дози вакцини, введення вакцини внутрішньошкірним шляхом [12].

Ад'юванти вивчені найкраще в контексті застосування вакцини проти грипу. Було показано, що ад'юванти MF59 та AS03 суттєво підвищують імунну відповідь на щеплення проти сезонного і пандемічного штамів грипу H1N1, незалежно від кількості CD4⁺ Т-клітин [25]. Однак частина досліджень продемонструвала різний рівень сероконверсії після вакцинації вакциною проти пандемічного грипу з ад'ювантом MF59. Вивчення іншого ад'юванту СРG 7909 проводилось при вакцинації проти гепатиту В та пневмококу у ВІЛ-інфікованих дорослих, які не відповіли на попередній щеплення. В обох випадках виявлено вищу імунну відповідь та більшу тривалість імунного захисту [12]. Застосування ад'ювантів на сьогодні вважають одним з важливих напрямків підвищення імуногенності вакцин у ВІЛ-інфікованих осіб.

Покращення імунної відповіді на щеплення отримано також при введенні вищих або додаткових доз антигену [39]. Нещодавні дослідження у дітей на ВААРТ показали адекватну імунну відповідь на різні вакцини при імунізації додатковими дозами антигену. Вищий рівень продукції антитіл та/або рівень сероконверсії був продемонстрований у ВІЛ-інфікованих пацієнтів при застосуванні подвійних доз HbsAg або додаткових доз вакцини проти гепатиту В. Однак персистенція захисного рівня антитіл через 12 та 24 місяці була недостатньою, і на сьогодні найкращою стратегією вважається моніторинг рівня антитіл у динаміці та проведення ревакцинації у випадку

їх глибокого зниження або відсутності. Водночас введення додаткових доз вакцини проти грипу не впливало на імунну відповідь. Можливо, ці відмінності відображають різні властивості вакцин. Це пояснює протиріччя, які існують у рекомендаціях з покращення імуногенності вакцин у ВІЛ-інфікованих осіб за рахунок введення вищих або додаткових доз вакцини.

Проведені дослідження з вивчення інших шляхів введення вакцини, зокрема внутрішньошкірно, оскільки ця тканина містить велику кількість антиген-презентуючих клітин. Лише в частині досліджень отримано покращення імунної відповіді при введенні вакцин проти грипу та гепатиту В у ВІЛ-інфікованих осіб [6].

Переваги у покращенні імуногенності вакцинації проти пневмококу у ВІЛ-інфікованих дорослих продемонструвало застосування пневмококової кон'югованої вакцини порівняно з пневмококовою полісахаридною вакциною [12].

Особливості формування імунної відповіді при вакцинації окремими вакцинами. Інактивовані та субодичні вакцини рекомендують вводити згідно з національним календарем імунізації всім ВІЛ-інфікованим дітям та дітям, народженим від ВІЛ-інфікованих матерів якомога раніше, до розвитку порушень функції імунної системи [1]. Вважають, що частота післявакцинальних ускладнень у відповідь на введення інактивованих вакцин у ВІЛ-інфікованих пацієнтів не вища, ніж у здорових осіб [3]. Це було підтверджено у вакцинованих АКДП, вакциною проти *H. influenzae*, вакцинами проти гепатиту В та пневмококової інфекції [32].

Вакцинація проти дифтерії, правцю, кашлюку. Імунологічна відповідь на вакцинацію АКДП у ВІЛ-інфікованих дітей нижча порівняно з неінфікованими особами і залежить від кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів [31]. У частині досліджень антитіла до правцевого анатоксину визначались лише у третині дітей, щеплених до початку АРТ [12]. Рівень сероконверсії може суттєво зростати при проведенні ревакцинації після початку АРТ на фоні відновлення імунної системи [15]. Однак якщо АРТ розпочинається у дітей з низькою кількістю CD4⁺ Т-лімфоцитів, імунологічна пам'ять відновлюється лише частково. Гуморальна відповідь на дифтерійний та правцевий анатоксини у дітей з ВІЛ-інфекцією знижується швидше, ніж у неінфікованих дітей, тому необхідний моніторинг імунної відповіді. Вакцина є безпечною, не відмічені серйозні побічні реакції, однак інколи спостерігали незначне підвищення ВН [37]. Зважаючи на суттєве зростання захворюваності на кашлюк серед дорослих та підлітків, розглядається введення ревакцинації проти кашлюку у ВІЛ-інфікованих підлітків [27].

Вакцинація проти поліомієліту. Гуморальна відповідь на інактивовану поліомієлітну вакцину у ВІЛ-інфікованих пацієнтів задовільна, хоча дещо варіює залежно від серотипу вірусу [32]. Імунна відповідь з часом знижується швидше у дітей з ВІЛ-інфекцією. Вакцина є безпечною для пацієнтів з імуносупресією. Існує пересторога щодо виникнення вакцин-асоційованого паралітичного поліомієліту після вакцинації живою поліомієлітною вакциною пацієнтів з імунодефіцитом. Однак більше 1000 ВІЛ-інфікованих дітей в США отримали першу дозу ОПВ після того, як стало відомо, що вони є ВІЛ-інфіковані. У Демократичній Республіці Конго 97% ВІЛ-інфікованих дітей мали захисний титр антитіл проти поліовірусів 1, 2 і 3 типу після трьох доз оральної полівакцини [31]. Однак є поодинокі повідомлення про розвиток вакцин-асоційованого паралітичного поліомієліту у ВІЛ-інфікованих дітей [12].

Вакцинація проти гемофільної та пневмококової інфекції. ВІЛ-інфіковані діти раннього віку повинні бути захищені проти інвазивних бактеріальних інфекцій. Однак після трьох доз вакцини проти *H. influenzae* типу b тільки 37–86% ВІЛ-інфікованих дітей мали захисний рівень антитіл [14]. Спостереження за ВІЛ-інфікованими дітьми показало, що у 43% через рік після щеплення титр антитіл знизився менше захисного, а в групі здорових дітей — у 11% [4]. Водночас зростання рівня антитіл відмічено після введення бустерної дози вакцини [26].

Імунна відповідь на пневмококову полісахаридну та кон'юговану вакцини у ВІЛ-інфікованих дітей задовільна, але нижча, ніж у дітей без ВІЛ-інфекції [18,23]. Однак у післявакцинальному періоді не відмічено зниження CD4⁺ Т-лімфоцитів та збільшення ВН. Відповідь на полісахаридну та кон'юговану вакцини залежить від кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів, рівня ВН, отримання АРТ та її тривалості, ступеня зниження CD4⁺ Т-лімфоцитів перед початком АРТ. Рівень антипневмококових антитіл коливається залежно від серотипу збудника, знижується швидше порівняно з дітьми без ВІЛ-інфекції. Дані проведених досліджень свідчать про більшу ефективність імунізації кон'югованою пневмококовою вакциною у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією порівняно з полісахаридною пневмококовою вакциною [13,18].

Вакцинація проти гепатиту В. Вакцинація проти гепатиту В є безпечною у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією [5,21]. Отримані суперечливі дані щодо ефективності щеплення проти гепатиту В дітей раннього віку з ВІЛ-інфекцією. Показано, що 25–80% ВІЛ-інфікованих дітей виробляють захисний рівень антитіл після імунізації проти гепатиту В [22]. Імунна відповідь залежить від кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів, наявності клінічних проявів ВІЛ-інфекції, проведення АРТ. Імуногенність вакцини швидко знижується у дітей з важкою імуносупресією, що не отримують лікування. Бустерна відповідь на вакцину проти гепатиту В також залежить від кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів та ступеня їх падіння перед початком АРТ, кількості CD19⁺ В-лімфоцитів та рівня ВН.

Вакцинація проти грипу. Активна імунопрофілактика грипу рекомендується ВІЛ-інфікованим дітям у зв'язку з важким перебігом захворювання та розвитком ускладнень [21]. Частота сероконверсії у відповідь на вакцину проти грипу у дітей з ВІЛ-інфекцією подібна до показника їх неінфікованих ровесників, хоча вони виробляють дещо нижчий рівень антитіл. При введенні вакцини пацієнтам з імуносупресією не відмічено ускладнень і прогресування імуносупресії, насамперед на фоні АРТ [11,32]. У ВІЛ-ін-

фікованих дітей частота серопротекції, сероконверсії та рівень специфічних антитіл після щеплення проти грипу залежав від кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів. Призначення АРТ дозволяє частково відновити гуморальну відповідь на тривалентну вакцину проти грипу.

Вакцинація проти кору. Зважаючи на ризик імуносупресії та розвитку бактеріальних ускладнень після захворювання на кір, вакцинація проти кору є надзвичайно важливою для ВІЛ-інфікованих пацієнтів. Описано декілька випадків тяжких ускладнень у вигляді корової пневмонії після вакцинації дорослих ВІЛ-інфікованих осіб з імунодефіцитом проти кору, краснухи, паротиту, один з яких мав летальний кінець [12]. На сьогодні ВООЗ рекомендує проводити щеплення живою атенуваною вакциною проти кору лише у ВІЛ-інфікованих пацієнтів без важкої імуносупресії (CD4⁺ Т-лімфоцити >15%) [1].

Дослідженнями була встановлена нижча імуногенність корової вакцини у ВІЛ-інфікованих дітей порівняно з їхніми ровесниками без ВІЛ-інфекції [2]. Так, вчені США визначили наявність антитіл проти вірусу кору через 5–6 місяців після вакцинації лише у 60% ВІЛ-інфікованих дітей [27]. Після введення корової вакцини у дітей з безсимптомною ВІЛ та дітей з клінічними проявами ВІЛ-інфекції виробили імунітет 77% та 36% щеплених порівняно з дітьми без ВІЛ-інфекції (89%) [31]. Захисний рівень антитіл проти вірусу кору відзначався у 85% ВІЛ-інфікованих дітей на ефективній АРТ через 3 роки після ревакцинації проти кору [8]. За період спостереження після щеплення проти кору захворіли 0,4% ВІЛ-інфікованих та 0,8% здорових дітей з контрольної групи [35].

Недостатньо вивченою є клінічна ефективність щеплення проти кору у пацієнтів з ВІЛ-інфекцією. Проводиться пошук нових стратегій вакцинації проти кору для підвищення ефективності імунізації ВІЛ-інфікованих малюків.

Отже, вивчення безпеки та ефективності вакцинації ВІЛ-інфікованих дітей є важливим питанням захисту від супутніх інфекцій. Безпека та імуногенність вакцин залежать як від типу вакцини, так і від ступеня імуносупресії. Ефективність імунної відповіді на щеплення у дітей з ВІЛ-інфекцією визначається здатністю Т- і В-клітинної ланки імунної системи формувати і підтримувати імунологічну пам'ять щодо вакцинальних антигенів. Важливим є вивчення особливостей функціонування В-клітинної ланки імунної системи у ВІЛ-інфікованих дітей з огляду на ключову роль В-лімфоцитів у продукції захисного рівня антитіл після імунізації

ЛІТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. Иммунизация людей, живущих с ВИЧ/СПИДом, и лиц с высоким риском ВИЧ-инфекции / WHO Regional Office for Europe. — Copenhagen, 2006.
2. Результаты иммунизации ВИЧ-инфицированных детей против кори и дифтерии / Харит С. М. [и др.] // Вопр. соврем. педиатрии. — 2006. — № 2.
3. Таточенко В. К. Принципы иммунопрофилактики у лиц с иммунодефицитными состояниями / В. К. Таточенко // Вакцинация. — 2003. — № 3 (18). — С. 3–5.
4. Уровень антител к *H. Influenzae* типа b у детей с соматической патологией в процессе вакцинации препаратом АКТ-ХИБ / М. П. Костинов [и др.] // Эпидемиол. и инфекционные болезни. — 2006. — № 1. — С. 53–55.
5. Immunogenicity and immunologic memory after Hepatitis B virus booster vaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy / Abzug M. J., Warshaw M., Rosenblatt H. M. [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. — 2009. — Vol. 200. — P. 935–4.
6. Pertussis booster vaccination in HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy / Abzug M. J., Song L.-Y., Fenton T. [et al.] // Pediatrics. — 2007. — Vol. 120. P. 1190–1202.
7. Randomized study of intradermal compared with intramuscular hepatitis B vaccination in HIV-infected children without severe immunosuppression / Bunupuradah T., Ananworanich J., Pancharoen C. [et al.] // Vaccine. — 2011. — Vol. 29 (16). — P. 2962–2967.
8. Aupribul L. Persistence of measles, mumps, and rubella protective antibodies 3 years after revaccination in HIV-infected children receiving antiretroviral therapy / Aupribul L., Puthanakit T., Sirisanthana T. // Clin Infect Dis. — 2010. — Vol. 50, № 10. — P. 1415–1418.
9. Persistent humoral immune defect in highly active antiretroviral therapy-treated children with HIV-1 infection: loss of specific antibodies against attenuated vaccine strains and natural viral infection / Bekker V., Scherpbier H., Pajk D., Jurliaans S. // Pediatr. — 2006. — Vol. 113, № 2. — P. 315–322.
10. Effect of highly active antiretroviral therapy on the serological response to additional measles vaccinations in human immunodeficiency virus-infected children / Abzug M. J., Warshaw M., Rosenblatt H. M. [et al.] // Pediatrics. — 2009. — Vol. 123. P. 1190–1202.

- ciency virus -infected children / Berkelhamer S., Borock E., Elsen C. [et al.] // Clin. Infect. Dis. — 2001. — Vol. 32. — P. 1090—1094.
11. de Carvalho A. P. Influenza vaccination in HIV infected children: immunologic and viral load changes / A. P. de Carvalho, L. C. Dutra, E. Tonelli // J. Pediatr. (Rio J). — 2003. — Vol. 79, № 1. — P. 29—40.
 12. Corre N. Vaccination in HIV-infected individuals / N. Corre, B. Autran // Future Virology. — 2012. — Vol. 7 (1). — P. 85—102.
 13. Evaluation of humoral response to heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in HIV-infected children / Costa I de C., Guillard F., Kmiliauskis M. A., Arslanian C. [et al.] // Rev. Saude Publica. — 2008. — Vol. 5. — P. 844—850.
 14. Effectiveness of Haemophilus influenzae type b Conjugate vaccine introduction into routine childhood immunization in Kenya / Cowgill K. D., Ndiritu M. [et al.] // JAMA. — 2006. — Vol. 296, № 6. — P. 671—678.
 15. Immune responses to measles and tetanus vaccines among Kenyan human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected children pre- and post-highly active antiretroviral therapy and revaccination / Farquhar C., Wamalwa D., Selig S. [et al.] // Pediatr Infect Dis J. — 2009. — Vol. 28, № 4. — P. 295—9.
 16. Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-1-infected children. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) Steering Committee / Gibb D. M., Newberry A., Klein N. [et al.] // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 1331—1332.
 17. Loss of discrete memory B cell subsets is associated with impaired immunization responses in HIV-1 infection and may be a risk factor for invasive pneumococcal disease / Hart M., Steel A., Clark S.A., [et al.] // J. Immunol. — 2007. — Vol. 17. — P. 8212—8220.
 18. Clinical experience of the 23-valent capsular polysaccharide pneumococcal vaccination in HIV-1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy: a prospective observational study / Hung C. C., Chen M. Y., Hsieh S. M. [et al.] // Vaccine. — 2004. — May 7; Vol. 22, № 15—16. — P. 2006—2012.
 19. Pediatric human immunodeficiency virus infection and circulating IgD memory B cells / Jacobsen M. C., Thi?baut R., Fisher C. [et al.] // The Journal of Infectious Diseases. — 2008. — Vol. 198. — P. 481—5.
 20. Maternal HIV infection and antibody responses against vaccine-preventable diseases in uninfected infants / Jones C. E., Naidoo S., De Beer C. [et al.] // JAMA. — 2011. — Vol. 305, № 6. — P. 576—584.
 21. Safety, vaccine virus shedding and immunogenicity of trivalent, cold-adapted, live attenuated influenza vaccine administered to human immunodeficiency virus-infected and noninfected children / King J. C., Fast P. E., Zangwill K. M. [et al.] // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2001. — Vol. 20. — P. 1124—1131.
 22. Hepatitis B vaccination in HIV-infected adults: current evidence, recommendations and practical considerations / Kim H. N., Harrington R. D., Crane H. M. [et al.] // International Journal of STD and AIDS. — 2009. — Vol. 20. — P. 595—600.
 23. A trial of a 9-valent pneumococcal conjugate vaccine in children with and those without HIV infection / Klugman K. P., Madhi S. A., Huebner R. E. [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349, № 14. — P. 1341—1348.
 24. Longwe H. Characterising B cell numbers and memory B cells in HIV infected and uninfected Malawian Adults / H. Longwe, S. Gordon, R. Malamba // BMC Infectious Diseases. — 2010. — Vol. 10. — P. 280.
 25. Safety and immunogenicity of a monovalent 2009 influenza A/H1N1v vaccine adjuvanted with AS03A or unadjuvanted in HIV-infected adults: a randomized, controlled trial / Launay O., Desaint C., Durier C. [et al.] // J. Infect. Dis. — 2011. — Vol. 204(1). — P. 124—134.
 26. Melvin A. J. Response to immunization with measles, tetanus, and Haemophilus influenzae type b vaccines in children who have human immunodeficiency virus type 1 infection and are treated with highly active antiretroviral therapy / A. J. Melvin, K. M. Mohan // Pediatrics. — 2003. — Vol. 111, № 6. — P. 641—644.
 27. Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe / Menson E. N., Bamford A., Castelli G. [et al.] // HIV medicine. — 2012 — Vol. 13(6). — P. 333—336.
 28. Nadir CD4⁺ T-cell count and numbers of CD28⁺ CD4⁺ T-cells predict functional responses to immunizations in chronic HIV-1 infection / Lange C. G., Lederman M. M., Medvik K. [et al.] // AIDS (London). — 2003. — Vol. 17 (14). — P. 2015—2023.
 29. Mechanisms of hypergammaglobulinemia and impaired antigen-specific humoral immunity in HIV-1 infection / De Milito A., Nilsson A., Titanji K. [et al.] // Blood. — 2004. — Vol. 103, № 6. — P. 2180—2186.
 30. Moir S., Fauci S. A. B cells in HIV infection and disease / S. Moir, S. A. Fauci // Nat Rev. Immunol. — 2009. — Vol. 9, № 4. — P. 235—245.
 31. Moss W. J. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus / W. J. Moss, J. Clements, N. A. Halsey // Bulletin of the World Health Organization. — 2003 — Vol. 81, № 1. — P. 61—70.
 32. Obaro S. K. Immunogenicity and efficacy of childhood vaccines in HIV-1-infected children / S. K. Obaro, D. Pugatch, K. Luzuriaga // Lancet Infect Dis. — 2004. — Vol. 4, № 8. — P. 510—518.
 33. Circulating memory B-cell subpopulations are affected differently by HIV infection and antiretroviral therapy / D'Orsogna L. J., Krueger R. G., McKinnon E. J., French M. A. // AIDS. — 2007. — Vol. 21, № 13. — P. 1747—1752.
 34. Timing of HAART defines the integrity of memory B cells and the longevity of humoral responses in HIV-1 vertically-infected children / Pensiero S., Cagigi A., Palma P. [et al.] // PNAS 2009. — Vol. 106, № 19. — P. 7939—7944.
 35. Rainwater-Lovett K. Immunological basis for revaccination of HIV-infected children receiving HAART / K. Rainwater-Lovett, W. J. Moss // Future Virology. — 2011. — Vol. 6, № 1. — P. 59—71.
 36. Rigaud M. Impaired immunity to recall antigens and neoantigens in severely immunocompromised children and adolescents during the first year of effective highly active antiretroviral therapy / M. Rigaud, W. Borkowsky, P. Muresan // J. Infect Dis. — 2008. — Vol. 198, № 8. — P. 1123—1130.
 37. Rich R. R. Clinical Immunology: Principles and Practice / R. R. Rich, T. A. Fleisher, W. T. Shearer // Elsevier Limited. — 2008. — P. 1578.
 38. Tetanus immunity after diphtheria, tetanus toxoids, and acellular pertussis vaccination in children with clinically stable HIV infection / Rosenblatt H. M., Song L. Y., Nachman S. A. [et al.] // J. Allergy Clin Immunol. — 2005. — Vol. 116. — P. 698—703.
 39. Immunization status of children born to human immunodeficiency virus (HIV)-infected mothers in two Texas cities / Schulte J. M., Burkham S. B., Squires J. E. [et al.] // South Med J. — 2009. — Vol. 93, № 1.
 40. Sutcliffe C. G. Do children with HIV receiving HAART need to be revaccinated? / C. G. Sutcliffe, W. J. Moss // Lancet Infect Dis. — 2010. — Vol. 10, № 9. — P. 630—42.
 41. Measles vaccination in HIV-infected children: systematic review and meta-analysis of safety and immunogenicity / Scott P., Moss W. J., Gilani Z., Low N. // J. Infect Dis. — 2011. — Vol. 204 (Suppl. 1). — P. 164—178.
 42. Stiem E. R. Immunologic disorders in infants and children / E. R. Stiem, H. D. Ochs, J. A. Winkelstein. — 5th ed. — 2004. — Elsevier Saunders. — 1512 p.
 43. Loss of memory B cells impairs maintenance of long-term serologic memory during HIV-1 infection / Titanji K., Milito A., Cagigi A. [et al.] // Blood. — 2006. — Vol. 108. — P. 1580—1587.

ПРОБЛЕМЫ ИММУНИЗАЦИИ ДЕТЕЙ С ВИЧ-ИНФЕКЦИЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

А.П. Волоха¹, Л.И. Чернышова², И.В. Рауц²

¹Национальная медицинская академия последипломного обучения им. П.Л. Шупика

²Киевская городская клиническая больница №5

Резюме. Безопасность, иммуногенность и эффективность вакцинации ВИЧ-инфицированных детей требуют тщательной оценки и постоянного контроля, учитывая нарушения иммунного ответа на вакцины у детей с иммунодефицитом. На безопасность и иммуногенность вакцин влияют как тип вакцины, так и степень иммуносупрессии. Эффективность иммунного ответа у детей с ВИЧ-инфекцией определяется способностью Т- и В-

клеточных звеньев иммунной системы формировать и поддерживать иммунологическую память на вакцинальные антигены. Важным аспектом иммунологии является изучение особенностей функционирования В-клеточного звена иммунной системы у ВИЧ-инфицированных детей, учитывая ключевую роль В-лимфоцитов в продукции защитного уровня антител.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, вакцинация, дети, иммунодефицит, В-клеточный иммунитет.

THE CHALLENGES OF IMMUNIZATION IN HIV-INFECTED CHILDREN (REVIEW OF LITERATURE)

A.P. Volokha¹, L.J. Chernyshova¹, I.V. Raus²

¹P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kiev

²Kiev City Hospital №5

Summary. Safety, immunogenicity and efficacy of vaccination of HIV-infected children should be carefully and continuously evaluated because of impairment of immune response to vaccines in children with immunodeficiency. Safety and immunogenicity of vaccines depend on both vaccine type and immune deficiency. Efficacy of immune response to vaccines in children with HIV-infection related to development and maintenance of memory T- and B-cells to antigens. Investigation of B-cells function in HIV-infected children is very important immunologic aspect due to key role of B-lymphocytes in production of protective level of specific antibodies.

Key words: HIV-infection, immunization, children, immunodeficiency, B-cells immunity.

НОВОСТИ

Психические проблемы у детей связаны с ранним половым созреванием

Дети, у которых рано наступает период полового созревания, в дошкольном возрасте имели более слабое умственное здоровье, чем их ровесники, полагают специалисты Института педиатрических исследований Мёрдока (Австралия).

В исследовании участвовали почти 3 500 детей в возрасте от 4 до 11 лет. Их родителей опрашивали по четыре раза; учёных интересовало время наступления и течение полового созревания у детей, поведенческие проблемы, а также психосоциальные аспекты эмоционального, социального и учебного функционирования отпрысков.

Итоги работы показали, что мальчики, у которых пубертатный период наступил в 8–9 лет, с раннего детства (с 4–5 лет) имели больше поведенческих проблем и хуже адаптировались эмоционально и социально. Причём эти особенности сохранялись до ранней юности. Что касается девочек с ранним созреванием, то у них тоже были сложности с эмоциональной и социальной адаптацией, но отсутствовали нарушения поведе-

ния, которые обнаружили у мальчиков. Эти отличия детей с ранним половым созреванием от прочих ровесников сохранились даже после того, как учёные приняли во внимание другие факторы, потенциально связанные с ранним пубертатом и психическим здоровьем, а именно этническую принадлежность, индекс массы тела и социально-экономическую ситуацию в семье.

По мнению исследователей, связь между ранним наступлением полового созревания и ухудшением умственного здоровья у подростков объясняется процессами развития, которые начинаются перед пубертатным периодом и продолжаются в отрочестве. Если удастся понять, что лежит в основе раннего полового созревания, станет ясно происхождение эмоциональных и поведенческих проблем у детей и подростков.

Результаты исследования опубликованы в издании *Journal of Adolescent Health*.

Подготовлено по материалам Института педиатрических исследований Мёрдока.

Источник: <http://medexpert.org.ua>