© Коллектив авторов, 2018

DOI: 10.24110/0031-403X-2019-98-2-54-63
https://doi.org/10.24110/0031-403X-2019-98-2-54-63

Н.Ф. Снегова[1], Д.В. Пахомов[2], М.П. Костинов[2,3], Н.И. Ильина[1]

ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ К ДИФТЕРИИ, СТОЛБНЯКУ, ПОЛИОМИЕЛИТУ У ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМИ МАТЕРЯМИ

[1]ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА, [2]ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», [3]ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ (Сеченовский университет), Москва, РФ

Цель исследования: изучение поствакцинального иммунитета к дифтерии, столбняку и полиомиелиту у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. Материалы и методы исследования: под наблюдением находились 184 ВИЧ-негативных ребенка, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, которые после верификации диагноза попали в группу с диагнозом «Перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции (R75). 28 детей включены в группу «ВИЧ-инфекция» (B23). 42 ребенка, рожденных ВИЧ-серонегативными матерями, составили группу контроля. Дети были вакцинированы против дифтерии, коклюша и столбняка (АКДС и АДС-анатоксин) и полиомиелита (Имовакс-Полио). Результаты: после завершенного курса вакцинации частота сероконверсии антитоксических противодифтерийных антител (АТ) составляла 89,3%, противостолбнячных АТ – 92,3%, типоспецифических вируснейтрализующих полиомиелитных АТ – 71,9–100%. Выявлены сроки регистрации протективных поствакцинальных АТ к столбнячному и дифтерийному анатоксинам – 1,5–2 мес после введения соответственно 1-й и 2-й дозы АКДС препарата вне зависимости от ВИЧ-статуса привитых. Средние значения поствакцинальных АТ к большинству антигенов у ВИЧ-инфицированных детей оказались в 1,5–4,5 раза ниже, чем у здоровых детей. Применение бустер-доз живой аттенуированной полиомиелитной вакцины у детей с перинатальным ВИЧ-контактом и перинатальной ВИЧ-инфекцией (без признаков иммуносупрессии) безопасно. Продукция вируснейтрализующих типоспецифических АТ выше, чем на введение только инактивированной полиомиелитной вакцины, независимо от ВИЧ-статуса пациента. Заключение: вакцинация детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, против дифтерии, коклюша, столбняка и полиомиелита является эффективной, в т.ч. и у ВИЧ-инфицированных детей.

Ключевые слова: *ВИЧ-инфекция, дети, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями, вакцинация, дифтерия, коклюш, столбняк, инактивированная полиомиелитная вакцина.*

Цит.: *Н.Ф. Снегова, Д.В. Пахомов, М.П. Костинов, Н.И. Ильина. Поствакцинальный иммунитет к дифтерии, столбняку, полиомиелиту у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями. Педиатрия. 2019; 98 (2): 54–63.*

N.F. Snegova[1], D.V. Pakhomov[2], M.P. Kostinov[2,3], N.I. Ilina[1]

POST-VACCINATION IMMUNITY TO DIPHTHERIA, TETANUS, POLIOMYELITIS IN CHILDREN BORN BY HIV-INFECTED MOTHERS

[1]Institute of Immunology, Federal Biomedical Agency of Russia; [2]I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera; [3]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Objective of the research – to study the post-vaccination immunity to diphtheria, tetanus and polio in children born by HIV-infected mothers. Materials and methods: 184 HIV-negative children born by HIV-infected women were under observation, after diagnosis verification they were in the group diagnosed with Perinatal contact for HIV (R75). 28 children are included in the HIV group (B23). 42

Контактная информация:
Пахомов Дмитрий Владимирович – к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ «НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова»
Адрес: Россия, 105064, г. Москва, пер. Малый Казенный, 5А
Тел.: (495) 917-41-49, **E-mail:** vaccinums@gmail.com
Статья поступила 28.03.18, принята к печати 28.12.18.

Contact Information:
Pakhomov Dmitry Vladimirovich – Ph.D., senior researcher of the Laboratory for Vaccinal Prevention and Immunotherapy of Allergic Diseases, I.I. Mechnikov Research Institute for Vaccines and Sera
Address: Russia, 105064, Moscow, per. Malyy Kazennyy, 5A
Tel.: (495) 917-41-49, **E-mail:** vaccinums@gmail.com
Received on Mar. 28, 2018, submitted for publication on Dec. 28, 2018.

children born by HIV-negative mothers were the control group. Children were vaccinated against diphtheria, pertussis and tetanus (DTP and ADS toxoid) and polio (Imovax Polio). Results: after the completed vaccination course, the frequency of seroconversion of antitoxic anti-diphtheria antibodies (AB) was 89,3%, anti-tetanus AB – 92,3%, and type-specific virus neutralizing polio AB – 71,9–100%. The study revealed terms of registration of protective post-vaccine AB to tetanus and diphtheria toxoids – 1,5–2 months after the administration of the 1st and 2nd doses of DTP, respectively, regardless of children HIV status. The mean values of post-vaccination AB to most antigens in HIV-infected children were 1,5–4,5 times lower than in healthy children. The use of booster doses of live attenuated polio vaccine (OPV) in children with perinatal HIV contact and perinatal HIV infection (without signs of immunosuppression) is safe. The production of neutralizing type-specific AB is higher than the administration of only inactivated poliomyelitis vaccine (IPV), regardless of the patient's HIV status. Conclusion: vaccination of children born by HIV-infected mothers against diphtheria, pertussis, tetanus and poliomyelitis is effective, including in HIV-infected children.

Keywords: *HIV-infection, children born by HIV infected mothers, vaccination, diphtheria, pertussis, tetanus, inactivated poliomyelitis vaccine.*

Quote: *N.F. Snegova, D.V. Pakhomov, M.P. Kostinov, N.I. Ilina. Post-vaccination immunity to diphtheria, tetanus, poliomyelitis in children born by HIV-infected mothers. Pediatria. 2019; 98 (2): 54–63.*

ВИЧ-инфекция продолжает оставаться актуальной проблемой современности. На 1 июля 2017 г. число ВИЧ-инфицированных в России составило 1 167 581 человек, из них умерли по разным причинам 259 156 человек. Показатель пораженности населения РФ ВИЧ-инфекцией в 2017 г. составил 795,3 зараженных ВИЧ на 100 тыс населения России. В 2016 г. были выявлены 103 438 новых случаев ВИЧ-инфекции среди граждан России (в мире 1,8 млн), что на 5,3% больше, чем в 2015 г. С 2005 г. в стране регистрируется рост количества новых выявленных случаев заражения ВИЧ, в 2011–2016 гг. ежегодный прирост составлял в среднем 10%. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией в 2016 г. составил 70,6 на 100 тыс населения.

В 2013–2015 гг. частота выявления ВИЧ-инфекции у беременных составила 156–159 случаев в год, или 0,15–0,16%. На начало 2016 г. в России было зарегистрировано 334 987 ВИЧ-позитивных женщин. За 2012–2016 гг. в структуре всех зарегистрированных ВИЧ-инфицированных доля женщин увеличилась с 37% в 2012 г. до 41% в 2015 г. Таким образом, приблизительно у каждой 200-й россиянки зафиксировано наличие ВИЧ-инфекции. Также отмечается увеличение доли охвата ВИЧ-инфицированных матерей и их детей трехэтапной химиопрофилактикой вертикальной передачи ВИЧ-инфекции до 87,2%.

В России в 2015 г. появилось рекордное количество детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции – 16 199. Общее число детей ВИЧ-инфицированных женщин за весь период наблюдения составило 145 287 [1]. Таким образом, диспансерное наблюдение детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции продолжает оставаться серьезной медицинской проблемой и требует подготовки специалистов практического звена здравоохранения. В рамках существующей системы здравоохранения лишь к возрасту 12–18 месяцев возможно однозначно дифференцировать ВИЧ-позитивного ребенка ВИЧ-инфицированной женщины от ВИЧ-негативного. При этом выработанный подход должен быть применим как к здоровым, так и к ВИЧ-инфицированным детям в связи с тем, что вакцины против дифтерии, коклюша, столбняка и полиомиелита (в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок) начинают вводиться детям с возраста 3 месяцев.

В то время как вакцины против коклюша, дифтерии, столбняка не содержат инфицирующих агентов и не представляют даже теоретической опасности для ВИЧ-инфицированных, живая полиомиелитная вакцина (ОПВ) и коревая вакцина потенциально могут быть опасными для этого контингента. В связи с этим Консультативный комитет рекомендует использовать инактивированную полиомиелитную вакцину (ИПВ) вместо ОПВ у детей как с симптоматической, так и бессимптомной ВИЧ-инфекцией. Кроме того, ИПВ рекомендуется для детей, у которых в семье есть больные СПИДом, ВОЗ рекомендует применять ОПВ для рутинной вакцинации всех детей [2, 3]. В настоящее время в качестве базовой при вакцинации против дифтерии, коклюша, столбняка используется цельноклеточная АКДС-вакцина, зарекомендовавшая себя в качестве безопасной. Однако теперь предпочтение отдается более новым комбинированным АКДС-препаратам, основными преимуществами которых является как сниженная реактогенность, так и низкая инъекционная нагрузка на ребенка. Также в ряд таких препаратов уже входит ИПВ, что значительно облегчает выполнение схем вакцинации.

Несмотря на то, что в 2002 г. было объявлено о ликвидации полиомиелита в Европейском регионе, вакцинация против него до сих пор входит в Национальные календари профилактических прививок всех стран в связи с возможностью завоза этой инфекции. Серьезную проблему составляет вакциноассоциированный полиомиелит (ВАП), который может развиться в интервале от 4-го до 30-го дня после вакцинации

у привитого и до 60-го дня с момента контакта с привитым у невакцинированного. ВАП вызывает вялый парез конечностей, чаще нижних, диагноз основывается, помимо самого факта введения или тесного контакта с привитым, на эпидемиологических данных и связи между вакцинацией или контактом и появлением клинической симптоматики. При оценке риска осложнений у ВИЧ-инфицированных пациентов для ОПВ на основе информации о случаях паралитического полиомиелита выявлено, что среди пациентов с ВАП не было инфицированных ВИЧ [4]. Чтобы избежать ВАП, многие страны применяют ИПВ [5]. В российском Национальном календаре профилактических прививок первые две прививки против полиомиелита делаются только ИВП.

В исследовании ОПВ после 3-кратного введения ВИЧ-инфицированным детям индуцировала иммунитет более чем у 90% привитых [6]. Что касается протективной эффективности полиовакцины у ВИЧ-инфицированных, то косвенное свидетельство элиминации диких полиовирусов в странах, высокоэндемичных по ВИЧ-инфекции, подтверждает эффективность ОПВ также и у этой категории населения. Остаются неясность персистенции вакцинного полиовируса в организме ВИЧ-инфицированного и ее влияние на эрадикацию вирусов.

Вакцина против дифтерии, коклюша и столбняка (АКДС) имеет большой опыт применения, зарекомендовала себя как эффективный и безопасный препарат. Большинство исследователей сходится во мнении, что частота поствакцинальных осложнений в ответ на введение инактивированных вакцин (АКДС) у ВИЧ-инфицированных, как больных СПИД, так и у асимптоматичных пациентов, не выше, чем у здоровых [7]. Иммуногенность АКДС-вакцины у ВИЧ-инфицированных в различных исследованиях варьировала, и уровни антител (АТ) выявлялись у 40–100% привитых в отношении всех трех компонентов вакцины. У детей с симптоматической ВИЧ-инфекцией наблюдались пониженные концентрации дифтерийных и столбнячных АТ, и ответ на бустерные дозы столбнячного и дифтерийного анатоксинов был хуже, чем у контрольной группы здоровых сверстников. Но, несмотря на это, у значительной части ВИЧ-инфицированных детей концентрации АТ были признаны соответствующими защитному уровню.

Цель исследования: изучение поствакцинального иммунитета к дифтерии, столбняку и полиомиелиту у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями.

Материалы и методы исследования

В работе использован метод проспективного анализа оценки иммунологической эффективности профилактической вакцинации у детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами. Дизайн исследования предусматривал отбор пациентов в соответствии с разработанными нами критериями включения и исключения.

Критерии включения:

1) дети обоего пола до 36-месячного возраста с подтвержденным диагнозом «ВИЧ-инфекция» (B23);

2) дети обоего пола от 1 до 36 мес, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей (R75);

3) наличие подписанного информированного согласия родителей и/или опекуна.

Критерии исключения:

Вакцинация должна назначаться в строгом соответствии с критериями включения. В исследование нельзя включать пациентов, у которых имеется что-либо из нижеперечисленного:

- острые инфекционные заболевания, в т.ч. туберкулез;
- активная фаза хронического вирусного гепатита;
- психические расстройства (психоз);
- почечная или печеночная недостаточность;
- злокачественные новообразования;
- хронические заболевания в стадии обострения;
- гиперчувствительность к компонентам вакцины;
- тяжелые осложнения на предшествующие вакцинации;
- уровень CD4+ клеток менее 200 в мкл;
- неспособность родителей (опекуна) понять цели и задачи исследования и/или подписать информированное согласие.

Критерии исключения из исследования:

- нарушение протокола;
- возникновение у участника исследования заболевания или состояния, указанного в критериях исключения;
- возникновение нежелательного явления, вынуждающего прекратить проведение вакцинации по графику;
- по желанию родителей/опекунов.

Под наблюдением находились 184 ВИЧ-негативных ребенка, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, после верификации диагноза попали в группу с диагнозом «Перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции (R75). 28 детей включены в группу «ВИЧ-инфекция» (B23). 42 ребенка, рожденные ВИЧ-серонегативными матерями, составили группу контроля (ГК).

Для вакцинации использовали:

- адсорбированная коклюшно-дифтерийная вакцина (АКДС, АДС) АО «Научно-производственное объединение по медицинским иммунобиологическим препаратам» «Микроген» (предприятие «Иммунопрепарат», г. Уфа);
- ИПВ «Imovax Polio» (Sanofi Pasteur);
- ОПВ ФГБНУ Федеральный Научный Центр исследования и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН.

Проводили сбор данных семейного и индивидуального анамнеза. В ходе каждого визита проводили физикальный осмотр и термометрию. Собирали информацию об интеркуррентных заболеваниях и любых нежелательных явлениях, возникших с момента последнего обращения. Период клинического наблюдения составлял не менее 2 недель после каждой прививки.

Матери пациентов ежедневно в течение 2 недель измеряли и регистрировали температуру тела ребенка и любые неблагоприятные явления. Кроме того,

проводили опрос родителей вакцинированных детей об общем самочувствии, аппетите, сне и др. В случае серьезных нежелательных явлений родители пациентов имели возможность экстренно связаться с исследователем.

Исследование парных сывороток по наличию АТ к дифтерии, столбняку проводили централизованно и одномоментно сотрудниками лабораторий вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний, иммунохимической диагностики ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова и лаборатории иммунопатологии энтеровирусных инфекций ФГБНУ Федеральный научный центр исследования и разработки иммунобиологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН. Работа с сыворотками проводилась централизованно в сертифицированной лаборатории на базе ГНЦ Института иммунологии ФМБА.

Определение АТ к дифтерии и столбняку

Уровень IgG-АТ исследовали методом ИФА: исследование проводили в 96-луночных полистироловых планшетах фирмы «Nunc» (Дания). В качестве антигенов использовали дифтерийный (ДАТ) и столбнячный (САТ) анатоксины производства АО «Биомед» им. И.И. Мечникова. В качестве референс-препаратов для построения калибровочной кривой использовали сыворотки человека, оттитрованные на содержание АТ (в МЕ) к ДАТ и САТ методом Иенсена и в пробах на белых мышах соответственно. Использовали пероксидазный конъюгат кроличьих АТ к IgG человека производства НИЦ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи. Реакцию проявляли с помощью субстратной смеси, содержащей 1 часть 0,05% раствора перекиси водорода и 9 частей 0,08% раствора 5-аминосалициловой кислоты. Разведения исследуемых сывороток 1:100. Учет реакции проводили фотометрически (на фотометре Titertek Multiskan M.C.) при длине волны 450 нм. МЕ в мл рассчитывали по калибровочной кривой.

Согласно принятым рекомендациям ВОЗ (1996) титры противодифтерийных АТ были классифицированы по 3 группам: <0,01 IU/мл (серонегативные), от 0,01 до 0,09 IU/мл (условно защитные) и ≥0,1 IU/мл (защитные). Титры противостолбнячных АТ≥0,01 IU/мл считали защитными.

Определение АТ к вирусам полиомиелита

Определение количества нейтрализующих АТ в сыворотке крови осуществляли методом реакции нейтрализации (РН) к 3 типам вируса полиомиелита, считающегося наиболее точным в оценке защитного гуморального иммунитета против инфекции, вызванной вирусом полиомиелита. Современные методы не позволяют дифференцировать АТ к дикому и вакцинному штаммам вируса.

Сущность метода состоит в определении способности сыворотки обследуемого человека нейтрализовывать инфекционность каждого из 3 типов полиовируса для клеточных культур. Стандартную дозу вируса инкубировали с соответствующими разведениями тестовой сыворотки. Для характеристики количества нейтрализующих АТ применяли такое понятие, как «титр» АТ, для выражения которого используют обратную величину наибольшего разведения сыворотки, в котором АТ еще определяются. Результаты таких исследований выражают в международных единицах нейтрализующих АТ. Человек считается защищенным от заболевания, вызванного каким-либо отдельным типом полиовируса, если у этого человека произошла выработка типоспецифических нейтрализующих АТ.

Однако до сих пор окончательно не установлены титры сывороточных нейтрализующих АТ, которые обеспечили бы защиту от заболевания как здоровых лиц, так и пациентов, имеющих различные отклонения в иммунном статусе. В эксперименте показано, что пассивный перенос АТ, сопровождающийся появлением АТ в умеренных титрах (1:8 и выше), обеспечит защиту от заболевания.

Использованы методы обработки статистической информации: критерий Стьюдента (t-test) и определение критерия различия χ^2. Критическим уровнем достоверности нулевой статистической гипотезы принимали $p<0,05$.

Результаты

В соответствии с ВИЧ-статусом матери и ребенка выделено 3 группы пациентов. После верификации диагноза все дети ВИЧ-инфицированных женщин были разделены на 2 группы. 1-я группа – ВИЧ-отрицательные (184 ребенка), которые не имели клинических и/или серологических признаков ВИЧ-инфекции, имели отрицательные результаты при ПЦР-обследовании, в дальнейшем эти дети с перинатальным ВИЧ-контактом были сняты с учета, а при описании эта группа обозначена нами как «перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции» (R-75).

2-я группа – ВИЧ-инфицированные (B-23) дети с перинатальной трансмиссией ВИЧ. Диагноз ВИЧ-инфекции у детей установлен в ходе динамического наблюдения на основании данных анамнеза, клинической симптоматики и результатов комплекса клинико-лабораторных методов исследования реакций иммуноферментного анализа (ИФА), подтвержденный в иммунном блоте (ИБ) и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Следует отметить, что все дети ВИЧ-инфицированных матерей вакцинированы по общепринятым схемам в период первичного обращения в центр задолго до момента верификации окончательного диагноза.

3-ю группу контроля составили дети, рожденные от ВИЧ-серонегативных матерей.

Большая часть 137 (74,5%) детей вакцинирована, как минимум, тремя дозами вакцины АКДС/АДС, и почти половина (50,5%) получила первую ревакцинацию. Вакцину против полиомиелита в количестве 5 доз (ИПВ) получали все дети из группы (B23), а из группы (R75) первые 3 – ИПВ, а следующие 2 – ИПВ и, частично, ОПВ (табл. 1).

Результаты исследований позволили регистрировать высокий уровень сероконверсии (нарастание уровней АТ по сравнению с исходными) на дифтерийный антиген, достигший 94% после третьей прививки АКДС (табл. 2). Сероконверсия по группам значительным образом не отличалась, кроме детей с ВИЧ-инфекцией,

Таблица 1

Уровень охвата вакцинацией АКДС+ИПВ/ОПВ детей ВИЧ-инфицированных матерей и группы контроля

Группы пациентов	Общее количество вакцинированных	АКДС+ИПВ/ОПВ		
		3V+R	3V	<3V
R75	184	93 (50,5%)	44 (23,9%)	47 (25,5%)
B23	28	8 (28,6%)	18 (64,3%)	2 (7,1%)
ГК	42	14 (33,3%)	24 (57,1%)	4 (9,5%)
Итого	254	129	86	53

V – вакцинация, R – ревакцинация.

Таблица 2

Структура сероконверсии против дифтерии у детей ВИЧ-инфицированных матерей и группы контроля в ответ на введение препаратов АКДС+ИПВ/ОПВ

Группы	n, чел.	Структура сероконверсии антитоксических противодифтерийных АТ				
		серонегативные (<0,01 МЕ/мл) чел. (%)	серопозитивные чел. (%)	серопротективные (≥0,1 МЕ/мл) чел. (%)	условно защитные (0,01–0,09 МЕ/мл) чел. (%)	соотношение серопротективные/серопозитивные
R75	47	2 (4,3%)	45 (95,7%)	42 (89,4%)	3 (6,38%)	93,3%
B23	28	3 (10,7%)	25 (89,3%)	22 (78,8%)	3 (10,7%)	88%
ГК	42	2 (4,8%)	40 (95,2%)	36 (85,7%)	4 (9,5%)	90%
Итого	117	7 (5,98%)	110 (94%)	100 (85,5%)	10 (8,5%)	89,5%

Таблица 3

Динамика титров АТ к дифтерии (МЕ/мл) у детей ВИЧ-инфицированных матерей и группы контроля в ответ на введение препаратов АКДС+ИПВ/ОПВ

Группы пациентов	Сроки проведенных исследований				
	перед V_1	перед V_2	перед V_3	перед R_1	>6 мес после R_1
R75	0,04±0,0055	0,032±0,0068	0,204±0,0223*	0,107±0,0173*	2,843±0,859**#
B23	0,05±0,0013	0,039±0,0123	0,138±0,034**	0,0907±0,0114*	0,316±0,114**#+
ГК	0,02±0,002	0,05±0,017	0,274±0,03*	0,28±0,04*	2,634±0,19*+

*/**p<0,05/0,001 достоверность различий в сравнении с исходными результатами, #p<0,05 достоверность различий между группами R75 и B23, +p<0,05 достоверность различий между группами B23 и ГК.

где число серопозитивных детей было несколько ниже и достигло 89,3%. Более выраженные различия отмечались по уровню серопротекции (продукция АТ в защитных значениях). Число детей, синтезировавших защитный уровень антитоксических противодифтерийных АТ, среди детей с перинатальным ВИЧ-контактом и группы контроля было примерно одинаковым и достигало 85,7–89,4%. В то же время ВИЧ-инфицированные дети достигли защитного уровня АТ в 78,8% случаев (p<0,05) (табл. 2).

Исходные титры АТ против дифтерии, как и следовало ожидать, во всех группах были низкими и определялись на уровне чувствительности метода (ИФА), т.е. менее 0,1 МЕ/мл к дифтерии во всех трех группах (табл. 3). Динамика синтеза АТ также была различной. После первого введения АКДС-вакцины уровни антитоксических дифтерийных АТ не достигли защитного уровня ни в одной из трех групп. Каждая последующая прививка способствовала синтезу специфических АТ и формированию большего титра АТ. В каждой из групп наблюдалось отчетливое постепенное увеличение концентрации специфических АТ к дифтерии и достигало защитного уровня к моменту 3-й вакцинации (табл. 3).

У детей с ВИЧ-инфекцией, несмотря на то, что при повторном введении вакцины достоверный прирост АТ выявлялся также к 60–90-му дню, среднегеометрическая величина титров (СГТ) была достоверно ниже, чем в других группах, как при втором, так и при последующих введениях анатоксина, на всех сроках исследования. Даже после первой ревакцинации СГТ АТ у детей группы B23 (0,316±0,12) была достоверно ниже, чем у неинфицированных детей группы R75 (2,843±0,859) и ГК (2,634±0,19) (p<0,05) (табл. 3). В этой группе был наибольший процент детей с низким иммунным ответом, как после второй прививки (53,6%), так и незащищенных после третьей вакцинации (10,7%) и даже после ревакцинации (3,7%). В период между введениями анатоксина происходит достоверное снижение СГТ АТ между третьей вакцинацией и первой ревакцинацией.

К моменту первой ревакцинации, т.е. через год после законченного первичного вакцинального комплекса, уровни антитоксических

Таблица 4

Структура сероконверсии против столбняка в ответ на введение вакцины АКДС

Группы	n, чел.	Уровни антитоксических противостолбнячных АТ				
		серонегативные (<0,01 МЕ/мл) чел. (%)	серопозитивные чел. (%)	серопротективные (≥0,1 МЕ/мл) чел. (%)	условно защитные 0,01–0,09 МЕ/мл чел. (%)	соотношение серопротективные/серопозитивные
R75	47	0	47 (100%)	46 (97,8%)	1 (2,1%)	97,8%
B23	28	0	28 (100%)	26 (92,3%)	2 (7,1%)	92,9%
ГК	42	0	42 (100%)	41 (97,6%)	1 (2,4%)	97,6%
Итого	117	0	117 (100%)	113 (96,6%)	4 (3,4%)	96,6%

Таблица 5

Динамика титров АТ к столбняку (МЕ/мл) у детей привитых АКДС+ИПВ/ОПВ

Группы пациентов	Сроки проведенных исследований				
	перед V1	перед V2	перед V3	перед R1	>6 мес после R1
R75	0,0133±0,0556	0,9833±0,0658*	1,8353±0,137*	9,876±0,128*#	12,788±0,156*#
B23	0,0156±0,037	0,328±0,029*	0,536±0,034*	1,689±0,0165*#+	5,869±0,0386*#+
ГК	0,0034±0,0054	0,617±0,038*	1,352±0,125*	8,356±0,1348*+	14,37±0,176*+

*p<0,05 различия достоверны в сравнении с исходными результатами, #p<0,05 различия достоверны между R75 и B23, +p<0,05 различия достоверны между B23 и ГК.

АТ к дифтерии незначительно уменьшились в группе R75 (0,107±0,017). В группе B23 уровень АТ уменьшился и стал ниже защитного (0,091±0,0114). В группе контроля он оставался на защитном уровне (0,28±0,04) (p<0,001). Это обстоятельство определяет важность своевременного введения ревакцинирующих доз для поддержания антитоксического иммунитета у ВИЧ-инфицированных пациентов. Максимальная концентрация антитоксических дифтерийных АТ зарегистрирована после проведенной ревакцинации (R1) во всех группах.

У ВИЧ-инфицированных детей значения защитных противодифтерийных титров АТ были не такими высокими, как у здоровых детей. Учитывая быстрое прогрессирование детской ВИЧ-инфекции, трудно прогнозировать длительность сохранения этих пониженных, но тем не менее защитных титров АТ у ВИЧ-инфицированных детей. Это обстоятельство определяет необходимость серологического контроля.

В целом динамика синтеза противодифтерийных АТ была замедленной в сравнении с синтезом противостолбнячных АТ, защитный уровень которых регистрировался уже после первой вакцинации.

В исследовании после получения АКДС-вакцины защитные уровни противостолбнячных АТ наблюдались у одинаково большого числа как ВИЧ-инфицированных, так и у ВИЧ-серонегативных детей. Защитные титры противостолбнячных АТ появились у 96,6% всех детей. После каждой очередной прививки наблюдался отчетливый прирост специфических антитоксических АТ. Сероконверсия зарегистрирована у всех детей. Число детей с защитными титрами АТ по группам варьировало незначительно от 92,3 до 97,8% и не зависело от ВИЧ-статуса (табл. 4).

СГТ АТ у детей группы B23 была достоверно ниже (5,869±0,0386) (p<0,05), чем у неинфицированных детей от ВИЧ-серопозитивных матерей (12,788±0,156) (p<0,001). После полного комплекса прививок (вакцинация и ревакцинация) все дети выработали защитные титры АТ к столбняку (табл. 5).

Все сыворотки, взятые до начала иммунизации (общее число 114), были серонегативными к вирусам полиомиелита (титры <1:8). Все обследованные дети получили не менее 3 доз вакцины и обследованы через 28–37 дней после 3-й вакцинации (V3) (табл. 6). Процент детей, ответивших на трехкратное введение вакцины, был высоким (91,7–100%) во всех группах, независимо от наличия или отсутствия у них ВИЧ-инфекции. Исключение составили единичные (1 – 4,3%) случаи в группе детей с перинатальным ВИЧ-контактом и (1 – 8,3%) в группе ВИЧ-инфицированных, не синтезировавших специфических АТ на вирус I серотипа (табл. 6).

В результате вакцинации ИПВ вирусней-трализующие АТ к трем штаммам вируса зарегистрированы у 71,9–100% детей. В каждой исследуемой группе были дети, не выработавшие защитных АТ. Отмечалась тенденция к сниженному синтезу АТ к III типу полиовируса (71,9–88,9%). К I и II типам вирусов полиомиелита синтез специфических АТ отмечался в 92,9–100% случаев. Частота синтеза защитных АТ не зависела от наличия или отсутствия ВИЧ-инфекции, т.е. регистрировалась в равной степени во всех группах (табл. 7).

Сравнение результатов вакцинации ИПВ внутри групп выявило различия уровней СГТ АТ к I, II и III серотипам полиовируса. У всех детей

Таблица 6

Показатели вируснейтрализующих АТ к вирусам полиомиелита у детей ВИЧ-инфицированных матерей и группы контроля, вакцинированных АКДС+ИПВ/ОПВ (реакция нейтрализации)

Группы n=50	Вируснейтрализующие АТ к полиомиелиту								
	тип I			тип II			тип III		
	% *	СГТ	log_2	% *	СГТ	log_2	% *	СГТ	log_2
R75 n=23	95,7	1:182	7,52±0,47	100	1:417	8,67±0,33#	100	1:147	7,24±0,34
B23 n=12	91,7	1:112	6,82±0,32	100	1:91	6,5±0,46•	100	1:60	5,94±0,53#
ГК n=15	100	1:256	8,03±0,53	100	1:479	8,96±0,36	100	1:104	6,68±0,57

*% детей с нейтрализующими АТ (≥1:8), СГТ – среднегеометрическая величина титра нейтрализующих АТ, #p<0,05 различия достоверны при сравнении R75 и B23, •p<0,05 различия достоверны при сравнении B23 и ГК.

Таблица 7

Показатели вируснейтрализующих АТ к вирусам полиомиелита у детей ВИЧ-инфицированных матерей и группы контроля, вакцинированных АКДС+ИПВ/ОПВ (реакция нейтрализации)

Группы n=64	Вируснейтрализующие АТ к полиомиелиту								
	тип I			тип II			тип III		
	% *	СГТ	log_2	% *	СГТ	log_2	% *	СГТ	log_2
R75 n=32	93,8	1:45	5,56±0,77	96,8	1:120	6,89±0,75#	71,9	1:23	4,56±0,29○
B23 n=14	92,9	1:42	5,4±0,28	92,9	1:20	4,33±0,24•¤	78,6	1:15	3,89±0,46○◊
ГК n=18	94,5	1:84	6,45±0,38	100	1:104	6,72±0,46	88,9	1:20	4,39±0,44○◊

*% детей с нейтрализующими АТ (≥1:8), СГТ – среднегеометрическая величина титра нейтрализующих АТ, #p<0,05 R75–B23, •p<0,05 B23–ГК, ¤p<0,05 I–II, ○p<0,05 II–III, ◊p<0,05 I–III.

СГТ АТ к III серотипу вируса была в 1,5–2 раза ниже, чем к вирусам I и II серотипов (p<0,05). СГТ АТ имела тенденцию к повышению у детей без ВИЧ-инфекции. Однако различие СГТ АТ между группами детей достигло статистической значимости в случае вируса серотипа II (4,33±0,24) (p<0,05) (табл. 7).

Такая же тенденция выявлена у детей, вакцинированных (4–5-я доза) ОПВ. ВИЧ-инфицированные пациенты имели статистически значимое снижение уровня СГТ АТ к II и III серотипам полиовируса в сравнении с детьми с перинатальным контактом и здорового контроля (p<0,001). Уровни СГТ АТ группы контроля и детей с перинатальным ВИЧ-контактом (R75) значимо не различались (табл. 6).

Уровни СГТ АТ у всех вакцинированных с использованием последних двух доз ОПВ были достоверно выше, чем у вакцинированных ИПВ независимо от ВИЧ-статуса пациентов, во всех группах и ко всем трем серотипам вируса полиомиелита.

Проведена оценка напряженности иммунитета у 11 детей, через 6–8 месяцев после введения 3-й полиомиелитной вакцинации ИПВ. За период 6–8 месяцев титры АТ к вирусу полиомиелита понизились и стали ниже защитного у всех 4 детей с ВИЧ-инфекцией (группа B23) и у 3 из 7 детей из группы R75. Однако дети, титр нейтрализующих АТ у которых упал ниже порогового значения, давали также слабый ответ и на первые три дозы вакцины (титры нейтрализующих АТ ≤1:16 через 1 месяц после 3-й дозы).

Таким образом, результаты серологического контроля свидетельствуют о том, что вакцинация против полиомиелита детей от ВИЧ-серопозитивных матерей в основном эффективна. ВИЧ-инфицированные дети, как и дети с перинатальным ВИЧ-контактом способны синтезировать специфические вируснейтрализующие АТ в ответ на введение полиомиелитной вакцины. При вакцинации против полиомиелита число детей со специфическими нейтрализующими АТ в группе ВИЧ-инфицированных детей было сопоставимо с результатами в группе детей с перинатальным ВИЧ-контактом. Уровень специфических АТ у ВИЧ-инфицированных детей оказался ниже, чем у детей группы здорового контроля и детей с перинатальным ВИЧ-контактом.

Обсуждение

По-прежнему в России растет число ВИЧ-инфицированных пациентов. В настоящее время педиатрами наблюдаются более 15 тыс ВИЧ-контактных детей. В связи с тем, что ВИЧ-инфекция затрагивает иммунную систе-

му, многие специалисты подходят к вопросам вакцинации ВИЧ-инфицированных пациентов с неоправданной осторожностью. Одной из основных сложностей ведения таких пациентов является сравнительно поздняя диагностика ВИЧ-инфекции у детей ВИЧ-инфицированных матерей – к 18 месяцам. Стратегия вакцинации иммунокомпрометированных пациентов предусматривает учет трех основных факторов: тяжесть течения управляемых инфекций, безопасность и эффективность вакцинации, степень имуносупрессии у пациента [8–15]. Наибольшее количество научных дискуссий вызывает возможность использования живых вакцин, в т.ч. вакцины БЦЖ, ОПВ и живой коревой вакцины (ЖКВ) у иммунокомпрометированных пациентов [4–7, 9, 10, 12–19].

При принятии решения об иммунизации необходимо учитывать два фактора, определяющих течение иммунизации у пациентов с ВИЧ-инфекцией: наличие клинико-иммунологических признаков иммунной недостаточности у реципиента и свойств используемой вакцины.

Результаты серологического контроля свидетельствуют о том, что ВИЧ-инфицированные дети способны синтезировать специфические вируснейтрализующие АТ в ответ на введение ИПВ. Однако уровень специфических АТ у ВИЧ-инфицированных детей ниже, чем у детей группы здорового контроля и детей с перинатальным ВИЧ-контактом, что согласуется с результатами других исследований [3, 6, 7, 14, 15]. При этом следует отметить, что замедленный синтез АТ регистрировался при введении у пациентов с различным состоянием здоровья [8–10, 12, 13, 19–25].

Кроме того, результаты проведенного исследования подтвердили более высокую иммуногенность схемы введения V1–3 ИПВ+V4–5 ОПВ в сравнении со схемой вакцинации только ИПВ (5 доз).

В результате вакцинации ИПВ вируснейтрализующие АТ к трем штаммам вируса зарегистрированы у 71,9–100% детей. В каждой исследуемой группе были дети, не выработавшие защитные АТ. СГТ АТ в группе ВИЧ-инфицированных составляла к I, II, III типам –1:42; 1:19,7; 1:14,9 соответственно. В то же время СГТ АТ в ответ на ОПВ составили 1:112; 1:91; 1:60 к соответствующим серотипам вируса полиомиелита. ВИЧ-инфицированные дети, вакцинированные ИПВ, имели низкие уровни специфических АТ, особенно ко II и III серотипам полиомиелита, что позволяет отнести их в группу риска по заболеваемости.

Наше исследование показало безопасность и эффективность использования бустер-доз ОПВ у детей от ВИЧ-инфицированных матерей.

Иммунитет к инактивированным компонентам вакцинных препаратов, в т.ч. к анатоксинам, изучен и описан во многих зарубежных и отечественных публикациях из-за безопасности их применения, в т.ч. у иммунокомпрометированных пациентов, включая и ВИЧ-инфицированных. В проведенном исследовании преследовали цель определения синтеза АТ в зависимости от кратности введения АКДС препарата. Необходимость изучения данной проблемы была продиктована вопросом сохранения защитного уровня АТ у ВИЧ-инфицированных пациентов после незавершенного первичного курса вакцинации против инфекционных заболеваний в случае возникновения эпидемической ситуации, получения непредвиденных травм, укусов животных, а также развития других различных обстоятельств, не позволивших осуществить полноценную иммунизацию. По результатам проведенного исследования частота сероконверсии на дифтерийный анатоксин в группе перинатального ВИЧ-контакта и группе контроля была примерно одинаковой – 85,7–89,4% в сравнении с 78,8% у ВИЧ-инфицированных ($p<0,001$). Анализ специфического антителообразования подтвердил общую закономерность – зависимость уровня АТ от кратности вакцинации. После первого введения вакцины формировались минимальные защитные титры противодифтерийных и противостолбнячных АТ. Важно отметить, что достоверное увеличение титров АТ к дифтерийному токсину отмечалось через 30–45 дней после второй вакцинации, вне зависимости от ВИЧ-статуса пациента. При этом к столбнячному анатоксину протективные АТ зарегистрированы до введения 2-й дозы препарата, т.е. спустя 1,5 мес после однократного введения АКДС вакцины. Это позволяет сделать вывод, что отечественная вакцина высокоиммуногенна и дать ответы на вопросы по определению тактики врача при возникновении непредсказуемых ситуаций, касающихся профилактики вакциноуправляемых инфекций не только у ВИЧ-инфицированных, но и у здоровых детей. Полученные результаты по формированию специфических АТ при неполном курсе первичной вакцинации не должны служить поводом изменения схемы вакцинации детей, не ограничиваться только 2 дозами АКДС вакцины вместо принятых во всем мире введения 3 доз препарата.

Следует отметить, что максимальная концентрация АТ во всех группах зарегистрирована после ревакцинации, что определяет важность введения ревакцинирующих доз. Учитывая гипериммуноглобулинемию и отсутствие истинного иммунодефицитного состояния, можно было бы ожидать от них синтеза высоких титров АТ. Однако их средняя величина была достоверно ниже, чем в других группах на всех сроках исследования за счет подавления клеточного звена. У детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции (R75) клинические проявления, динамика индивидуальных показателей и специфическое антителообразование при введении АКДС идентичны группам сравнения [26]. Аналогичные результаты были получены други-

ми авторами, однако частота сероконверсии не изучалась в проведенных ранее исследованиях. Показано, что после завершения курса вакцинации у ВИЧ-инфицированных детей отмечается низкий процент (10,7% против 4,8% здоровых), не ответивших на введение дифтерийного компонента вакцины. На основании полученных результатов нельзя однозначно утверждать, что серонегативные лица восприимчивы к указанной инфекции в ранние сроки после курса иммунизации. Что касается сероконверсии к столбняку, то она отмечалась в 100% случаев, независимо от ВИЧ-статуса пациентов.

Несмотря на полученные положительные результаты по сероконверсии следует отметить, что уровень напряженности иммунитета у детей с ВИЧ-инфекцией был значительно ниже. Уровень АТ к дифтерии составил 0,316±0,115 МЕ/мл у ВИЧ-инфицированных, в сравнении с 2,843±0,859 МЕ/мл в группе перинатального ВИЧ-контакта (R75) (p=0,027). К столбняку средний уровень АТ составил 5,869±0,0386 МЕ/мл у ВИЧ-инфицированных против 12,788±0,156 МЕ/мл в группе перинатального ВИЧ-контакта (R-75) (p<0,001). Можно предположить, что у ВИЧ-инфицированных пациентов длительность сохранения протективного иммунитета будет меньше, чем в группе здоровых пациентов. Полученные данные отражены и в других научных работах, в которых оценка уровня АТ осуществлялась методом ИФА, однако в проведенном исследовании использовали усовершенствованный метод определения специфичности поствакцинальных АТ, позволяющий получить более достоверные и точные результаты.

Следовательно, проведенное исследование подтверждает наличие у ВИЧ-инфицированных детей способности формировать специфический иммунитет на вакцины против дифтерии, столбняка, полиомиелита (АКДС+ИПВ/ОПВ). Процент детей, оставшихся серонегативными к дифтерийному анатоксину после вакцинации АКДС, среди ВИЧ-инфицированных и детей с перинатальным ВИЧ-контактом после полного комплекса прививок соответствует таковому в популяции. Однако учитывая, что часть детей остается с низким уровнем АТ даже после полноценного первичного комплекса прививок, в случае экстренной эпидемиологической ситуации по дифтерии, при невозможности оценить уровень АТ им может быть целесообразным введение дополнительной дозы анатоксина.

Таким образом, результаты исследования показывают, что после завершения полного курса иммунизации поствакцинальный иммунитет к столбняку регистрируется выше, чем противодифтерийный. Число детей с защитным уровнем АТ было достаточно высоким во всех трех группах независимо от ВИЧ-статуса. Уровень АТ к дифтерийному токсину и уровни вируснейтрализующих АТ к трем серотипам полиомиелита у ВИЧ-инфицированных детей были ниже, чем у детей с перинатальным ВИЧ-контактом и здорового контроля.

Подобные закономерности были описаны у аналогичного контингента против пневмококковой инфекции [27–34].

Продолжением развития данного направления может быть назначение вакцин вместе с иммуномодулирующими препаратами для усиления иммунного ответа [35, 36]. В дальнейшем, когда эти дети вырастут и достигнут фертильного возраста, во время беременности их можно будет вакцинировать против вирусов гриппа [37, 38].

Выводы

1. После завершенного курса иммунизации АКДС+ИПВ/ОПВ согласно Национальному календарю профилактических прививок ВИЧ-инфицированных детей частота сероконверсии антитоксических противодифтерийных АТ составляла 89,3%, противостолбнячных АТ – 92,3%, типоспецифических вируснейтрализующих полиомиелитных АТ – 71,9–100%. Средние значения поствакцинальных АТ к большинству антигенов у ВИЧ-инфицированных детей оказались в 1,5–4,5 раза ниже, чем у здоровых детей.

2. Анализ динамики уровней поствакцинальных АТ выявил их наличие в протективных значениях к столбнячному и дифтерийному анатоксинам соответственно после введения 1-й и 2-й дозы АКДС препарата спустя 1,5–2 мес вне зависимости от ВИЧ-статуса пациента. Такой уровень АТ является временным, неполноценным для длительной защиты против указанных инфекций. Эти результаты имеют значение для врача в случае принятия решения о вакцинации лиц при возникновении эпидемических и других ситуаций.

3. Применение бустер-доз живой аттенуированной полиомиелитной вакцины (ОПВ) у детей с перинатальным ВИЧ-контактом и перинатальной ВИЧ-инфекцией (без признаков иммуносупрессии) безопасно. Продукция вируснейтрализующих типоспецифических АТ выше, чем на введение только ИПВ независимо от ВИЧ-статуса пациента.

Конфликт интересов: *авторами не заявлен.*

Kostinov M.P. 0000-0002-1382-9403
Pakhomov D.V. 0000-0002-4073-6085

Литература

1. *Латышева И.Б., Воронин Е.Е.* ВИЧ-инфекция у женщин в РФ: Международная научно-практическая конференция «Актуальные вопросы ВИЧ-инфекции». СПб., 2016.

2. Centers for Desease Control. Immunization of children infected with human immundeficiency virus-supplementary ACIP statement. MMWR. 1988; 37: 181–183.

3. *Borkowsky W, Krasinski K.* Residual cell-mediated immunity to recall antigens in pediatric AIDS-related disease. Pediatr. Res. 1986; 20: 292.

4. *Ясинский А.А., Котова Е.А., Чернявская О.П.* Вакциноассоциированный полиомиелит в РФ. Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей: Инфекция и иммуни-

тет: материалы 3-го конгресса педиатров-инфекционистов России. М., 2004: 6–8.

5. *Nkowane BM, Wassilak SG, Orenstein WA.* Vaccine-associated paralytic poliomyelitis: United States, 1973–1984. JAMA. 1987; 257: 1335–1340.

6. *Ruder RW, Oxtoby MJ, Mvula M.* Safety and immunogenecity of bacille Calmette-Guerin, diphtheria-tetanus-pertussis, and oral polio vaccines in newborn children in Zaire infected with human immunodeficiency virus type 1. J. Pediatr. 1993; 122: 697–702.

7. *Halperin SA, Davis HD, Barreto L.* Safety and immunogenicity of two inactivated poliovirus vaccines in combinations with an acellular pertussis vaccine and diphtheria and tetanus toxoids in seventeen-to ninetee-month-old infants. J. Pediatrics. 1997; 130 (4): 525–531.

8. Хаитов Р.М., Ильина Н.И., ред. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

9. Костинов М.П., ред. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. 4-е изд., М.: 4Мпресс, 2013.

10. Зверев В.В., Хаитов Р.М., ред. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Краткое изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.

11. Костинов М.П., Папуашвили М.Н., Сухинин М.В., ред. ВИЧ-инфекция. Клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты. Из серии книг «Социально-значимые заболевания». М.: «Боргес», 2004.

12. *Костинов М.П.* Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей. 1-е изд. М.: Медицина для всех, 1996.

13. *Костинов М.П.* Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей. 2-е изд. М., 2000.

14. *Костинов М.П., Пахомов Д.В. Снегова Н.Ф., Никитина Т.И., Зинкина Т.Н., Хромова И.Е.* Проблема вакцинации детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Детские инфекции. 2005; 4 (2): 31–33.

15. *Снегова Н.Ф., Харит С.М., Таточенко В.К., Костинов М.П.* Прогнозирование эффективности вакцинации. Педиатрическая фармакология. 2010; 7 (2): 36–40.

16. *Arpadi SM, Markowitz LE, Baughman AL.* Measles antibody in vaccinated human immunodeficiency virus type 1-infected children. Pediatrics. 1996; 97: 653–657.

17. *Brena AE, Cooper ER, Cabral HJ.* Antibody response to measles and rubella vaccine by children with HIV infection. J. Acquir. Immune Defic. Syndr. 1993; 6: 1125–1129.

18. *Arpadi SM, Markowitz LE, Baughman AL.* Measles antibody in vaccinated human immunodeficiency virus type 1-infected children. Pediatrics. 1996; 97: 653–657.

19. *Соловьева И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И.* Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита. Ульяновск: УлГУ, 2006.

20. Костинов М.П., ред. Вакцинация взрослых с бронхолегочной патологией. Руководство для врачей. М.: Арт студия «Созвездие», 2013.

21. Костинов М.П., Озерецковского Н.А., ред. Клинико-иммунологическая эффективность иммунобиологических препаратов. Справочник. М.: Миклош, 2004.

22. *Костинов М.П., Тарасова А.А.* Вакцинопрофиалактика пневмококковой инфекции и гриппа при аутоиммунных заболеваниях. М.: МДВ, 2009.

23. Костинов М.П., ред. Новое в клинике, диагностике и вакцинопрофилактике управляемых инфекций. М.: Медицина для всех, 1997.

24. Костинов М.П., Чучалин А.Г., ред. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине. 1-е изд. М.: АТМО, 2016.

25. *Костинов М.П.* Клинико-иммунологические особенности вакцинации АКДС-М и АДС-М препаратами детей с аллергическими заболеваниями: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. М., 1993.

26. *Лянко Л.М.* Клинико-иммунологическая характеристика АКДС и коревого вакцинального процесса, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб., 2006

27. *Костинов М.П., Лавров В.Ф.* Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. 2-е изд. М.: МДВ, 2010.

28. *Костинов М.П., Пахомов Д.В.* Эффективность и безопасность вакцины Превенар у детей и взрослых групп риска. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2010; 52 (3): 68–71.

29. Костинов М.П., ред. Иммунокоррекция в педиатрии: практическое руководство для врачей. М.: Медицина для всех, 1997.

30. *Костинов М.П., Снегова Н.Ф.* Вакцинация детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. Аллергология и иммунология. 2013; 2: 58–68.

31. *Пахомов Д.В., Костинов М.П., Поддубиков А.В., Ванеева Н.П., Снегова Н.Ф., Никитина Т.Н., Зинкина Т.Н., Сулоева С.В.* Иммунологический эффект вакцинации против пневмококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных детей. Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. 2009; 2: 48–52.

32. *Пахомов Д.В., Костинов М.П., Поддубиков А.В., Ванеева Н.П., Снегова Н.Ф., Никитина Т.Н., Зинкина Т.Н., Сулоева С.В.* Безопасность и иммунологические эффекты вакцинации ВИЧ-инфицированных детей против пневмококковой инфекции. Педиатрия. 2009; 88 (5): 85–89.

33. *Пахомов Д.В., Снегова Н.Ф., Костинов М.П.* К проблеме эффективности вакцинации детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, и ВИЧ-инфицированных детей против пневмококковой инфекции. Риски и преимущества. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2005; 24 (5): 53–54.

34. *Снегова Н.Ф., Костинов М.П., Пахомов Д.В.* Опыт вакцинации против пневмококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных детей и детей ВИЧ-инфицированных матерей. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (1): 539–540.

35. *Афиногенова В.П., Лукачев И.В., Костинов М.П.* Иммунотерапия: механизм действия и клиническое применение иммунокоррегирующих препаратов. Лечащий врач. 2010; 4: 9.

36. Костинов М.П., Соловьева И.Л., ред. Иммуномодуляторы и вакцинация. М.: 4Мпресс, 2013.

37. *Зверев В.В., Костинов М.П., Черданцев А.П., Кусельман А.И., Киселев О.И., Ерофеева М.К., Краснопольский В.И., Новикова С.В., Серова О.Ф., Брико Н.И., Чучалин А.Г.* Вакцинация беременных против гриппа. Федеральные клинические рекомендации. М., 2015.

38. *Черданцев А.П., Кусельман А.И., Синицина М.Н., Шалягина М.Е., Костинов М.П., Тарбаева Д.А.* Изучение клинической безопасности вакцинации против гриппа у беременных. Медицинский альманах. 2011; 4: 120–122.