

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ КОРИ ДЕТЕЙ, РОЖДЕННЫХ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫМИ МАТЕРЯМИ (КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

Н.Ф. Снегова¹, М.П. Костинов^{2,3}, Д.В. Пахомов², Н.И. Ильина¹

¹ ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФМБА, Москва, Россия

² ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия

³ ФGAOU ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Резюме. Проблема вакцинации детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, вакцинами Национального календаря профилактических прививок актуальна. При этом в настоящее время наблюдается значительный рост заболеваемости корью, особенно в прослойке невакцинированных детей. Применение живой противокоревой вакцины у ВИЧ-инфицированных и детей ВИЧ-инфицированных матерей имеет ряд особенностей, вызванных иммуносупрессивным действием ВИЧ, и не было достаточно изучено. Проводилось наблюдение за 212 детьми возраста 12–36 месяцев, рожденными ВИЧ-инфицированными женщинами. 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 составили группу контроля. Для вакцинации использовалась живая коревая вакцина (ЖКВ) подкожно в дозе 0,5 мл. Детей наблюдали 36 недель. Проводилось исследование ВИЧ-статуса, антител к кори методами ИФА и РПГА и определение общих иммуноглобулинов классов А, М, G и субпопуляций лимфоцитов CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺. Не было зарегистрировано ни одного случая поствакцинальных осложнений или тяжелых вакцинированных реакций в группе ВИЧ-инфицированных пациентов. Выявлено удовлетворительное течение вакцинального процесса у всех детей ВИЧ-инфицированных матерей, существенно не отличавшееся от группы здорового контроля. Дети с перинатальным ВИЧ-контактом способны давать адекватный ответ на вакцинацию ЖКВ. Число детей с защитными, условно защитными уровнями и оставшихся серонегативными среди детей с перинатальным ВИЧ-контактом (R75) сопоставимо с группой здорового контроля (ГК). В то же время дети с перинатальной трансмиссией ВИЧ лишь в 36,4% случаев синтезировали защитный уровень антител на введение ЖКВ, остальные 63,6% имели условно защитный уровень или не синтезировали специфических антител вовсе (в сравнении с 76% детей с перинатальным ВИЧ-контактом). Дети с перинатальной ВИЧ-инфекцией, не ответившие на первое введение ЖКВ, синтезировали низкое количество антител на повторное введение вакцины. Сероконверсия зарегистрирована не более чем в 68% случаев, а защитный уровень имели не более 33,6% детей. Напротив, дети из группы перинатального ВИЧ-контакта имели защитные антитела в 69,6% случаев при частоте сероконверсии 91,3%, что не отличало их

Адрес для переписки:

Пахомов Дмитрий Владимирович
105064, Россия, Москва, Малый Казенный пер., 5а,
ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова.
Тел.: 8 (495) 917-41-49.
E-mail: dm_pachomov@mail.ru

Contacts:

Dmitry V. Pakhomov
105064, Russian Federation, Moscow, Malyy Kazenny Lane, 5a,
I.I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera.
Phone: +7 (495) 917-41-49.
E-mail: dm_pachomov@mail.ru

Библиографическое описание:

Снегова Н.Ф., Костинов М.П., Пахомов Д.В., Ильина Н.И. Вакцинация против кори детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями (клинико-иммунологические аспекты) // Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9, № 2. С. 325–336. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-325-336

Citation:

Snegova N.F., Kostinov M.P., Pakhomov D.V., Ilyina N.I. Measles vaccination of children born to HIV-infected mothers (clinical and immunological aspects) // Russian Journal of Infection and Immunity = Infektsiya i immunitet, 2019, vol. 9, no. 2, pp. 325–336. doi: 10.15789/2220-7619-2019-2-325-336

от группы контроля. В поствакцинальном периоде мы наблюдали формирование тенденции к усилению супрессивной направленности иммунных реакций, о чем косвенно может свидетельствовать повышение CD8⁺ субпопуляций лимфоцитов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, дети, рожденные ВИЧ-инфицированными матерями, вакцинация, корь, вакцина.

MEASLES VACCINATION OF CHILDREN BORN TO HIV-INFECTED MOTHERS (CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL ASPECTS)

Snegova N.F.^a, Kostinov M.P.^{b,c}, Pakhomov D.V.^b, Ilina N.I.^a

^a National Research Center — Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

^b Federal State-Funded Science Institution Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

^c Federal State-Funded Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

Abstract. Vaccination of children born to HIV-infected mothers in accordance with the national Calendar of preventive vaccinations represents an important issue. Upon that, measles incidence rate especially among unvaccinated children has been substantially elevated. Use of live measles vaccine in both HIV-infected children and mothers has some features primarily due to HIV-associated immunocompromised state that was poorly investigated. Here we monitored 212 children aged 12–36 months born to HIV-infected women, 184 HIV-negative children born to HIV-infected women who were included into the group with the diagnosis “Perinatal HIV contact” (R75) after verification. In addition, 28 children were included into the group” HIV infection “(B23), whereas 42 children — into the control group. Live measles vaccine was administered subcutaneously at a dose of 0.5 ml. All children were followed up for 36 weeks. HIV status, measles antibodies level by measured by ELISA and RPG methods, as well as total immunoglobulin A, M, G classes and CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺ lymphocyte counts were examined. No post-vaccination complications or severe vaccine-induced reactions were reported in HIV-infected patients group. A satisfactory course of the vaccine process in all children born to HIV-infected mothers was observed that did not significantly differ from that one in control group. Children with perinatal HIV contact are able to respond adequately to vaccination with live measles vaccine. The number of children with conditionally protective antibody levels, still remaining seronegative among children with perinatal HIV contact (R75) was comparable to that one in healthy control group. At the same time, children with perinatal HIV contact were shown to display protective antibody level after administering live measles vaccine only in 36.4% of cases, whereas the remainder (63.6%) demonstrated a conditionally protective antibody level or lack it (compared to 76% of children with perinatal HIV contact). Children with perinatal HIV infection who did not respond to the first administered live measles vaccine produced low amount of antibodies after re-vaccination. Seroconversion was observed in up to 68% of cases, whereas protective antibody level was found in up to 33.6% of children. On the contrary, children from the perinatal HIV contact group were shown to have protective antibody level in 69.6% of cases upon seroconversion rate reaching 91.3% that did not differ them from those in control group. In the post-vaccination period, suppressive modality of immune reaction tended to increase indirectly evidenced by increased percentage of CD8⁺ T cell subset.

Key words: HIV-infection, children born to HIV-infected mothers, vaccination, measles, vaccine.

В России и за рубежом количество ВИЧ-инфицированных людей продолжает оставаться довольно значительным, несмотря на все принятые государственные профилактические меры. После 2000 г. количество родов, принятых у ВИЧ-инфицированных, увеличилось почти в 10 раз: с 668 в 2000 г. до 6365 в 2004 г. (в целом по стране 0,5%), у девочек-подростков — более чем в 20 раз. Показатель перинатальной смертности среди родившихся у ВИЧ-инфицированных матерей колеблется в пределах 20–25 на 1000 родившихся живыми и мертвыми. Во время беременности у 31% женщин не проводилась профилактика вертикальной передачи ВИЧ-инфекции, во время родов — у 12%. В результате скрининговых и профи-

лактических мероприятий в РФ перинатальное инфицирование ВИЧ уменьшилось с 20 до 10% (в США — в 4 раза, до 1–2%). Тестирование на ВИЧ беременных женщин регламентируется приказом МЗ России от 10.02.2003 г. «О совершенствовании акушерско-гинекологической помощи в амбулаторно-поликлинических отделениях», предусмотрено двукратное бесплатное исследование (ИФА) на ВИЧ [9].

Отмечена положительная динамика реализации мероприятий перинатальной передачи ВИЧ-инфекции от матери ребенку (ППМР) с 2012 по 2015 гг.: увеличение охвата химиопрофилактикой на I этапе (с 87,1 до 88,8%); на II этапе (с 93,4 до 94%); на III этапе (с 98 до 99%); увеличение доли пар «мать–ребенок», получивших

3-этапную химиопрофилактику (с 85,5 до 87,2%) [9]. Тем не менее количество детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции за весь период наблюдения составило 145 287 [6]. Эти дети, как и остальное детское население, нуждается в профилактических мероприятиях по снижению инфекционной заболеваемости, в первую очередь во введении профилактических прививок согласно Российскому Национальному календарю. Введение живых аттенуированных вакцин против кори, краснухи и эпидемического паротита таким детям регламентировано в возрасте 12 месяцев. При этом следует отметить, что таким пациентам рекомендуется определять уровень антител спустя 6 месяцев после вакцинации для определения необходимости введения бустер-доз лицам, не имеющих протективных уровней антител. Это особенно необходимо исследовать в настоящее время, поскольку в Российской Федерации продолжают регистрироваться случаи заболевания корью, несмотря на массовую вакцинопрофилактику. В 2016 г. заболеваемость корью в РФ составила 162 случая (из них 16 — в Москве), или 1,12 на 100 тыс. человек, так же был выявлен 21 импортированный случай из других государств [11]. В 2017 г. в РФ наблюдался значительный рост заболеваемости корью — 725 случаев, из которых 332 случая зафиксировано в Москве (221 — дети и 111 — взрослые). Несмотря на отсутствие данных по клиническому состоянию (наличие сопутствующих заболеваний) среди заболевших корью, можно предположить, что у таких лиц, кроме отсутствия вакцинации в анамнезе, причиной инфицирования могло служить и наличие дефектов в иммунном ответе, связанном с различными нарушениями состояния здоровья, среди которых могли быть и ВИЧ-контактные или ВИЧ-инфицированные пациенты.

Применение живой аттенуированной противокоревой вакцины у ВИЧ-инфицированных пациентов до некоторых пор считалось опасным. Однако исследования показали, что риск возникновения осложнений в ближайшие недели после коревой вакцинации, в целом не имел отличий у ВИЧ-инфицированных и неинфицированных [21, 22]. Известно большое число случаев заболевания корью, вызванной диким вирусом, среди больных с нарушениями клеточного иммунитета, включая ВИЧ-инфицированных пациентов. Корь может иметь очень тяжелое и прогрессирующее течение и приводить к осложнениям, таким как гигантоклеточная пневмония, диарея или энцефалит с высоким процентом летального исхода и инвалидности тех, кто остается жив. Как и многие другие инфекционные болезни, корь имеет более тяжелое течение у людей с ВИЧ-инфекцией

[26, 27, 28, 30]. У ВИЧ-инфицированных детей смертность от кори может достигать 40–70%, в том числе и в странах с развитой медициной, что в десятки раз выше, чем у здоровых детей [23, 24, 25]. Все это привело к пересмотру АСІР тактики вакцинации против кори ВИЧ-инфицированных детей [29].

Показатели сероконверсии к вирусу кори у ВИЧ-инфицированных детей после прививки в разных исследованиях варьировали от 25 до 57%. Среди больных СПИДом, привитых против кори, сероконверсии наблюдались только у 36%, а среди асимптоматичных детей сероконверсии имели место у 77% привитых. Серологический ответ на вторую прививку варьировал, но в целом был слабым [17, 18, 19, 20]. При этом уровень антител у ВИЧ-инфицированных привитых против кори падал быстрее, чем у здоровых детей и, в среднем, исчезновение антител происходило через 30 месяцев. В ходе ретроспективного исследования в США было установлено, что через 5–6 месяцев после иммунизации антитела к вирусу кори имелись только у 60% ВИЧ-инфицированных детей [17].

В РФ противокоревую моно- или дивакцину рекомендуют вводить ВИЧ-инфицированным детям с 12-месячного возраста независимо от стадии заболевания и возможности развития нежелательных явлений [10]. Кроме этого, у детей с подтвержденным диагнозом «ВИЧ-инфекция» при решении вопроса о вакцинации необходимо учитывать стадию заболевания, отсутствие вторичного иммунодефицитного состояния. Несмотря на то что в практике здравоохранения вакцинация таких пациентов проводится и не вызывает сомнения, тем не менее исследований по изучению эффективности применения отечественных вакцин у данного контингента лиц недостаточно. Возможно, анализ проведенный в настоящем исследовании, будет являться дополнительным доказательным методом оценки безопасности иммунизации против кори ВИЧ-контактных и ВИЧ-инфицированных детей.

Цель исследования — изучить иммунологические параметры клеточного иммунитета и уровней противокоревых антител у вакцинированных ВИЧ-контактных и ВИЧ-инфицированных детей.

Материалы и методы

Проводилось наблюдение за 212 детьми, рожденными ВИЧ-инфицированными женщинами. 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 составили группу контроля.

Дизайн исследования предусматривал отбор пациентов в соответствии с разработанными нами критериями включения и исключения.

Критерии включения: дети обоего пола, до 36-месячного возраста с подтвержденным диагнозом «ВИЧ-инфекция»; дети обоего пола от 1 до 36 месяцев, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей; наличие подписанного информированного согласия родителей и/или опекуна.

Критерии исключения: наличие у пациента хотя бы одного из нижеперечисленных состояний: острые инфекционные заболевания, в том числе 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.

Для вакцинации использовалась живая коревая вакцина (ЖКВ) АО «НПО «Микроген» (Россия), вводилась подкожно в дозе 0,5 мл.

При проведении исследования родители знакомились и подписывали 2 экземпляра Информированного согласия.

В индивидуальную регистрационную карту вносились сведения семейного и индивидуального анамнеза. В ходе каждого визита проводился физикальный осмотр и термометрия. Собирались информация об интеркуррентных заболеваниях и любых нежелательных явлениях, возникших с момента последнего обращения. Период клинического наблюдения составлял не менее 12 месяцев после каждой прививки.

Матери пациентов ежедневно в течение 2 недель измеряли и регистрировали температуру и любые неблагоприятные явления. Кроме того, проводился опрос родителей вакцинированных детей об общем самочувствии, аппетите, сне и др. В случае серьезных нежелательных явлений родители пациентов имели возможность экстренно связаться с исследователем.

В группе вакцинированных детей изучались все виды реакций, возникающие после введения вакцин, в том числе и реакции, предусмотренные инструкцией по применению препарата.

Учитывались серьезное и несерьезное действие вакцин, то есть изменение функции органов и систем после прививок, не связанное с развитием специфической невосприимчивости. Развитие после прививки острого заболевания или обострения хронического может иметь причинно-следственную связь с прививкой, но может быть и просто совпадением.

В работе использованы методы, необходимые для лабораторной характеристики ВИЧ-инфекции и иммунологической эффективности проведенной вакцинации. Антитела к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) определялись методом ИФА в тест-системе D-0152 фирмы «Вектор-Бест» согласно инструкции.

Иммунный блоттинг (ИБ). Метод ИФА по определению антител к ВИЧ является скрининговым. При получении положительного результата для подтверждения его специфичности используют метод иммуноблоттинга. Western-blot — встречная преципитация в геле антител в сыворотке крови больного с различными вирусными белками, подвергнутыми разделению по молекулярной массе с помощью электрофореза и нанесенными на нитроцеллюлозу. Определяются антитела к вирусным белкам gp41, gp120, gp160, p24, p18, p17 и др. По рекомендации Российского центра по профилактике и борьбе со СПИДом обнаружение антител к одному из гликопротеинов — gp41, gp120, gp160 — следует считать положительным результатом.

Определение уровней иммуноглобулинов классов А, М, G сыворотки крови выполняли по методу Манчини (1965 г.).

Определение субпопуляций лимфоцитов крови CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD19⁺ (методом лазерной проточной цитометрии). Исследование субпопуляций лимфоцитов проводили с помощью моноклональных антител ИСО производства НПЦ «МедБиоСпектр» на лазерном цитометре «Facs Can» (Vecton Dickinson) по общепринятой методике [29].

Исследование парных сывороток по наличию специфических антител к кори, проводилось централизованно и одномоментно сотрудниками лабораторий вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний, иммунохимической диагностики ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова. Анализ на антитела к вирусу кори проводился методом ИФА с использованием тест-системы фирмы «Биосервис». Результаты регистрировались с помощью оптического спектрофотометра на длине волны 492 нм. Сыворотка оценивалась как положительная при превышении разницы оптической плотности более 0,2 ед. ОП.

Антитела к вирусу кори также определяли общепринятым методом реакции торможения гемагглютинации (РТГА). Защитными считались титры 1:20.

Обработка полученных результатов проводилась на персональном компьютере в статистическом пакете прикладных программ Statistica 6.0. При анализе полученных результатов определяли средние величины и стандартную ошибку ($M \pm m$). Достоверность различий результатов исследования устанавливали с помощью критерия Стьюдента для выборок с нормальным распределением. Для выборок, не соответствующих критериям нормального распределения, достоверность различий определялась непараметрическими методами [18].

Результаты

В первой группе — ВИЧ-контактные (отрицательные) — было вакцинировано 19 из 184 детей, не имевших клинических и/или серологических признаков ВИЧ-инфекции, с отрицательными результатами ПЦР-обследования. 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).

Вторая группа — ВИЧ-инфицированные (B23) — 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). Вакцинировано против кори 22 из 28 детей этой группы.

Третью группу, группу контроля (ГК), составили дети, рожденные от ВИЧ-серонегативных матерей. Из них вакцинировано против кори 28 из 42 детей.

Средний возраст вакцинированных детей по группам значительным образом не различался и составил в группе R75 $1,23 \pm 0,03$ года, в группе B23 $1,61 \pm 0,05$ года, а в группе сравнения $1,33 \pm 0,02$ года.

У большинства детей (81,7%) течение поствакцинального процесса не сопровождалось развитием побочных реакций. Нежелательные явления в течение поствакцинального периода, преимущественно в виде наслоения интеркуррентных заболеваний или обострения atopических проявлений, регистрировалось у пациентов в 18,3% случаев, достоверно не различаясь по группам ($p > 0,05$). Местные реакции встречались в единичных случаях.

ВИЧ-инфицированные дети имели ряд исходных иммунологических особенностей. Следует отметить, что среди наблюдаемых ВИЧ-инфицированных не было не только больных СПИДом, но большая часть из них относилась к категории «A1» (слабо выраженные клинические симптомы) или «B1» (умеренные клинические симптомы) (в соответствии с классификацией CDC 1994 г.) или II A–B (в соответствии с Российской классификацией 2001 г.). Однако отсутствие или слабая выраженность симптомов инфекции сопровождалась иммунологическими изменениями. В этой группе исходно (до вакцинации) имела место гипериммуноглобулинемия (табл. 1). Содержание неспецифического IgG составило $1266,25 \pm 99,87$ мг%, в сравнении с $471,82 \pm 65,48$ мг% у детей с R-75 и $357,14 \pm 56,57$ мг% группы сравнения, то есть в 2,5–3 раза превышая аналогичные показатели групп сравнения. Показатели IgA ($153,66 \pm 49,35$) в 3–5 раз превышали аналогичные показатели в группе R75 ($p < 0,001$) и ГК ($p < 0,05$). Уровень IgM ($189,75 \pm 50,20$ мг%) был выше в 1,9–2,4 раза ($p < 0,05$).

Исходные иммунологические параметры в группе R75 и ГК значительным образом не отличались (табл. 1), в то время как в группе B23 отмечалось снижение процентного содержания CD4⁺ субпопуляций лимфоцитов $29,30 \pm 1,69\%$ в сравнении с $35,14 \pm 1,73\%$ группы R75 и $34,67 \pm 1,73\%$ группы контроля ($p < 0,05$). Наблюдалось относительное увеличение CD8⁺ субпопуляций до $35,78 \pm 1,59\%$ в сравнении с $23,91 \pm 1,09\%$ в группе R75 и $23,38 \pm 1,09\%$ в ГК ($p < 0,001$).

Таким образом, проведенный анализ подтвердил наличие исходных иммунологических различий в исследуемых группах детей. У ВИЧ-инфицированных пациентов отмечалась инверсия соотношения CD4⁺/CD8⁺ преимущественно за счет повышения CD8⁺ субпопуляций лимфоцитов. Количество CD19⁺ было также увеличено до $20,27 \pm 1,97\%$ в сравнении с $15,27 \pm 1,17\%$ в группе перинатального контакта и $14,67 \pm 1,17\%$ в ГК ($p < 0,05$). Несмотря на отклонения в иммунологических параметрах, лабораторных признаков иммунодефицитного состояния у ВИЧ-инфицированных детей не отмечалось. Количество иммунокомпетентных клеток CD4⁺ составило $1311,34 \pm 97,93 \times 10^6/\text{л}$.

Однако «вирусная нагрузка», определенная у большинства детей к тому моменту, была весьма высокой и в среднем составляла $287435,73 \pm 58023,99$ копий/мкл. В связи с этим обстоятельством трем детям группы B23 инфекционистами назначена высокоактивная антиретровирусная терапия 3 препаратами (никавир + эпивир + вирамун или зерит + видекс + вирасепт) еще до момента вакцинации ЖКВ.

Таблица 1. Исходные иммунологические параметры у пациентов, подлежащих вакцинации против кори

Table 1. Baseline immunological parameters in patients eligible to measles vaccination

| Показатели Parameters | Группы пациентов Groups of patients | | |
|--|--|------------------|---------------------------------------|
| | R75 (n = 19) | B23 (n = 22) | ГК (n = 28) Control group (n = 28) |
| Лейкоциты Leukocytes | 8359,09±1626,94 | 9646,66±0,59641 | 8457,14±626,94 |
| Лимфоциты, % Lymphocytes | 51,75±3,07 | 50,55±1,82 | 51,12±3,07 |
| Лимфоциты, абс. Lymphocytes, abs. | 4230,77±349,89 | 4475,48±271,03 | 4237,24±349,89 |
| CD3 ⁺ , % | 62,40±1,47 | 68,34±1,41* | 62,38±1,44* |
| CD3 ⁺ , абс. CD3 ⁺ , abs. | 2680,91±247,8 | 3089,91±211,29 | 2685,71±247,85 |
| CD4 ⁺ , % | 35,14±1,73 | 29,30±1,69* | 34,67±1,73* |
| CD4 ⁺ , абс. CD4 ⁺ , abs. | 1539,64±177,39 | 1311,34±97,93 | 1525,19±177,39 |
| CD8 ⁺ , % | 23,91±1,09 | 35,78±1,59** | 23,38±1,09** |
| CD8 ⁺ , абс. CD8 ⁺ , abs. | 1026,68±97,90 | 1558,61±111,86** | 1007,33±97,91** |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | 1,5±0,088 | 0,818±0,102 | 1,53±0,08 |
| CD19 ⁺ , % | 15,27±1,17 | 20,27±1,97* | 14,67±1,17* |
| CD19 ⁺ , абс. CD19 ⁺ , abs. | 614,14±72,55 | 849,27±94,67 | 588,76±72,55* |
| IgA | 44,62±5,06 | 273,18±35,62** | 45,8±5,06** |
| IgM | 100,14±7,85 | 214,54±22,73** | 103,05±7,85** |
| IgG | 653,86±36,67 | 1499,36±154,84** | 664,55±36,67** |

Примечания. *p < 0,05, **p < 0,001 (достоверность различий показателей групп R75-B23); #p < 0,05, ##p < 0,001 (достоверность различий показателей групп R75-ГК).

Notes. *p < 0,05, **p < 0,001 (significant differences for parameters between the groups R75-B23); #p < 0,05, ##p < 0,001 (significant differences for parameters between the groups R75-control group).

Из данных, представленных в таблицах 1 и 2, видно, что в группе ВИЧ-инфицированных детей, основные иммунологические параметры: общее количество лимфоцитов, их основных субпопуляций, основных классов иммуноглобулинов, значительно не изменилось спустя 6 месяцев после прививки, сохраняя отличия с группами сравнения. Регистрировался повышенный уровень относительного показателя CD8⁺ субпопуляций лимфоцитов — 37,83±3,98%, в сравнении с 23,0±1,93% (группа R75) и 27,75±4,19% (ГК) (p < 0,05). По-прежнему, наблюдалось уменьшение соотношения CD4⁺/CD8⁺ преимущественно за счет умеренного повышения CD8⁺ субпопуляций от 35,78±1,59 до 37,83±3,98%.

В ходе вакцинации в группе B23 зарегистрировано снижение содержания CD19⁺ лимфоцитов с 20,27 до 14,58% (p = 0,05), что не отличалось от групп сравнения.

Таким образом, коревой вакцинальный процесс у детей групп R75 и ГК сопровождался умеренным нарастанием иммуноглобулинов всех трех классов, однако лишь показатели IgA ГК достигли статистической значимости. В группе B23 исходная гипериммуноглобулинемия сохранялась на протяжении всего вакцинального процесса. Кроме того, отмечалось уменьшение количества В-лимфоцитов, а также умеренное нарастание субпопуляций CD8⁺ лимфоцитов и, как следствие, снижение иммунорегуляторного индекса (ИРИ). Нарастания «вирусной нагрузки» в процессе вакцинации ЖКВ не зарегистрировано. Спустя 6 месяцев после прививки, достоверных различий не отмечено, а средний показатель составил 278866±62802,6 копий/мкл.

Исходные показатели противокоревых антител, как и ожидалось, были равны 0 (РТГА) или определялись на уровне чувствительности метода (ИФА) (табл. 3, 4).

Таблица 2. Иммунологические параметры у пациентов через 6 месяцев после коревой вакцинации

Table 2. Immunological parameters in patients 6 months after measles vaccination

| Показатели Values | Группы пациентов Groups of patients | | |
|--|--|--------------------|---------------------------------------|
| | R75 (n = 19) | B23 (n = 14) | ГК (n = 20) Control group (n = 20) |
| Лейкоциты Leucocytes | 7625,00±755,05 | 9546,02±836,13 | 8683,33±1248,57 |
| Лимфоциты, % Lymphocytes, % | 47,58±4,47 | 36,74±9,86 | 32,67±3,95 |
| Лимфоциты, абс. Lymphocytes, abs. | 3450,75±423,35 | 3894,23±526,17 | 2531,67±246,05 |
| CD3 ⁺ , % | 64,5±2,83 | 67,46±4,789 | 55,8±5,86 |
| CD3 ⁺ , абс. CD3 ⁺ , abs. | 2299,17±348,34 | 3111,53±496,96 | 1689,8±122,28 |
| CD4 ⁺ , % | 38,75±2,58 | 30,28±3,69 | 37,8±1,56 |
| CD4 ⁺ , абс. CD4 ⁺ , abs. | 1382,58±231,31 | 1449,083±227,77 | 1050,75±69,26 |
| CD8 ⁺ , % | 23,0±1,93** | 37,83±3,98** | 27,75±4,19 |
| CD8 ⁺ , абс. CD8 ⁺ , abs. | 810,25±153,44** | 1772,17±229,83** | 752,75±106,71 |
| CD4 ⁺ /CD8 ⁺ | 1,81±0,17 | 0,8±0,23 | 1,34±0,18 |
| CD19 ⁺ , % | 14,0±1,21 | 14,58±2,009# | 13,0±1,14 |
| CD19 ⁺ , абс. CD19 ⁺ , abs. | 553,25±54,30 | 621,583±108,29 | 480,2±73,48 |
| IgA | 54,43±6,64** | 267,12±67,43* ** | 87,83±10,57* # |
| IgM | 116,0±12,87** | 277,32±35,93** | 180,17±66,58 |
| IgG | 550,00±99,47** | 1568,12±208,01* ** | 778,67±139,58* |

Примечания. Достоверность различий: *p < 0,05 для групп B23-ГК; **p < 0,001 для групп R75-B23; #p < 0,05 сравнение с исходными показателями.

Notes. Significant differences found as follows: *p < 0.05 by comparing B23-control group; **p < 0.001 by comparing groups R75-B23;

#p < 0.05 by comparing with baseline parameters.

Таблица 3. Динамика поствакцинальных антител к кори у детей ВИЧ-инфицированных матерей и группы контроля, вакцинированных ЖКВ в ед. ОП (ИФА)

Table 3. Dynamics of post-vaccination anti-measles antibody level in children born to HIV-infected mothers and control group immunized with live measles vaccine (in optical density units, ELISA)

| Группы Groups | Средние показатели противокоревых антител ед. ОП Average magnitude of anti-measles antibodies, optical density units | | | |
|---------------------|---|-------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| | до вакцинации before vaccination | через 14 дней day 14 | через 30–45 дней day 30–45 | через 6 месяцев month 6 |
| R75 | 0,018±0,012 | 0,1006±0,0178 | 0,6677±0,0749 | 0,7012±0,0246 |
| B23 | 0,035±0,0079 | 0,2594±0,0807 | 0,4612±0,0787 | 0,044±0,0029 |
| ГК Control group | 0,076±0,028 | 0,1264±0,0263 | 0,7236±0,0639 | 1,039±0,0156 |

Таблица 4. СГТ поствакцинальных антител к кори у детей ВИЧ-инфицированных матерей и группы контроля, вакцинированных ЖКВ (РТГА)

Table 4. Average geometric titer of post-vaccination antibody measles in children born to HIV-infected mothers and control group, immunized with live virus vaccine (reaction of passive hemagglutination)

| Группы Groups | СГТ log ₂ Average geometric antibody titers log ₂ | | | |
|----------------------------|--|-------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| | до вакцинации before vaccination | через 14 дней day 14 | через 30–45 дней day 30–45 | через 6 месяцев month 6 |
| R75 | 0 | 0,7498±0,186 | 4,427±0,342 | 4,091±0,592 |
| B23 | 0 | 1,328±0,737 | 2,171±0,458* ** | 1,733±0,436* ** |
| ГК Control Group | 0 | 1,713±0,201 | 4,523±0,212 | 4,732±0,343 |

Примечание. *p < 0,05 B23-R75; **p < 0,05 B23-ГК.

Note. *p < 0.05 B23-R75; **p < 0.05 by comparing B23-Control group.

Результаты ИФА коррелировали со значениями РТГА. Показатель оптической плотности $\geq 0,3$ ед. рассматривался как позитивный, стандартный «негативный» нейтрализующий титр $< 1:10$, а $\geq 1:10$ — за стандартный «позитивный».

В среднем, у всех привитых специфические антитела регистрировались уже на 14 день после вакцинации. Сохранялись и особенности, отмеченные для разных групп.

В группе R75 через две недели после вакцинации сероконверсия произошла в 7 (36,8%) случаях, а к 45 дню специфические антитела зарегистрированы у 18 (91,3%) детей. Большинство детей сформировали защитный уровень антител, в среднем составлявший $0,668 \pm 0,075$ ед. ОП (ИФА), в РТГА — 1:21. Вместе с тем серонегативными остались 8,7% пациентов, 21,7% детей имели условно защитный уровень антител, остальные — 69,6% имели защитный уровень. Следует отметить, что при катamnестическом обследовании более чем через 6 месяцев средние титры антител значительным образом не изменились и составили 1:17 (РТГА), а средний уровень антител составил $0,701 \pm 0,03$ ед. ОП (ИФА).

В группе ВИЧ-инфицированных сероконверсия зарегистрирована у 9 (40,9%) пациентов через 2 недели после вакцинации, а к 30–45 дню всего у 15 (68,2%) детей. Средний уровень специфических антител достиг условно защитного уровня к 30–45 дню и составил $0,461 \pm 0,079$ ед. ОП (ИФА).

Защитный уровень антител регистрировался не более чем в 8 (33,6%) случаях. 14 (63,6%) детей не имели защитного уровня, в том числе 7 (31,8%) детей остались серонегативными. Спустя полгода специфические антитела были полностью утрачены, и средний уровень стал сравним с довакцинальным $0,044 \pm 0,003$ ед. ОП, при титре антител в РТГА 1:3,2.

Четверым детям, оставшимся серонегативными после первой вакцинации, через месяц проведена повторная прививка против кори. Через месяц после второй прививки средний показатель специфических антител составил $0,27 \pm 0,098$ ед. ОП, не достигнув защитного уровня.

Иная картина отмечена в группе здорового контроля. Наблюдался замедленный синтез антител. К концу вакцинального периода средний уровень антител достиг защитного и составил $0,724 \pm 0,064$ ед. ОП, титр 1:23 (РТГА). При контрольном обследовании в катamnезе средний уровень антител заметно повысился до $1,039 \pm 0,016$ ед. ОП, титр 1:26 (РТГА).

Число серонегативных пациентов в ГК не превышало 2 (7,1%), с условно защитным уровнем — 4 (14,3%), остальные 22 (78,6%) имели высокие титры антител.

Обсуждение

Анализ сложившейся ситуации на современном этапе показал, что в отношении группы детей, рожденных ВИЧ-инфицированными женщинами, сохранялись расширенные толкования понятия «иммунодефицит». Однако известно, что даже ВИЧ-инфекция сама по себе не определяет наличие иммунодефицита.

При всем благополучии вакцинации в целом, вопрос о тактике вакцинации детей ВИЧ-инфицированных матерей, особенно живыми вакцинами, остается окончательно не решенным. Это обстоятельство определяется еще и тем, что в России вопрос о вакцинации детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, стал серьезной проблемой в последние годы, в связи с ростом числа инфицированных женщин детородного возраста и ростом вспышек коревой инфекции на территории РФ и стран Европы.

Вопрос о целесообразности вакцинации должен ставиться в зависимости от сравнительной оценки той пользы, которую она может принести, и опасности осложнений, которые она может вызвать. В связи с этим особый интерес вызывает вопрос вакцинации против кори с использованием живой коревой вакцины и комбинированных вакцин [23].

Мы провели исследование переносимости вакцинации (ЖКВ) как у детей с перинатальным ВИЧ-контактом, так и у детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией.

В ходе наших исследований показано, что переносимость вакцинации инактивированными вакцинами у ВИЧ-инфицированных детей оказалась хорошей. Не было зарегистрировано ни одного случая поствакцинальных осложнений или тяжелых вакцининдуцированных реакций в группе ВИЧ-инфицированных пациентов. Выявлено удовлетворительное течение вакцинального процесса у всех детей ВИЧ-инфицированных матерей, существенно не отличавшееся от группы здорового контроля. У большинства детей (81,7%) его течение было гладким и, преимущественно, бессимптомным (72,1%). Нежелательные явления в виде наслоения интестурентных инфекций возникали с одинаковой частотой у ВИЧ-инфицированных пациентов в группе В23 (36,4%) и группе контроля (21,4%) ($p > 0,05$).

ВИЧ-инфицированные дети имеют характерные особенности гуморального звена иммунитета в виде выраженной гипериммуноглобулинемии и клеточных изменений в виде инверсии соотношения $CD4^+/CD8^+$ за счет тенденции к повышению $CD8^+$ субпопуляций лимфоцитов.

Повышенное содержание иммуноглобулинов (специфических и неспецифических) может являться как компенсаторной реакцией при снижении функциональной активности клеточного иммунитета, так и патологической реакцией, так как высокое их содержание способствует образованию ЦИК, и может поддерживать нарушение здоровья детей, задержку психофизического развития, способствовать развитию лимфоаденопатии и гепатоспленомегалии. Высокие исходные показатели иммуноглобулинов являются косвенным критерием, позволяющим заподозрить ВИЧ-инфекцию у ребенка на раннем этапе, до появления специфических иммунологических маркеров. При первичном обследовании антитела к антигенам гепатита В (64,7%) и С (85,7%) выявляли как у ВИЧ-инфицированных, так и в группе R75 (44,7 и 67,4% соответственно) [3].

Нами не было выявлено прямой корреляционной зависимости между клиническими симптомами тяжести состояния и иммунным статусом у ВИЧ-инфицированных детей.

Изучение динамики иммунологических параметров в поствакцинальном периоде при введении различных антигенов (анатоксина и аттенуированной живой вакцины) позволило оценить адекватность специфического иммунного ответа на антигенную стимуляцию, иммунологическую безопасность иммунизации, выявить резервные, функциональные возможности иммунной системы указанных групп детей [7, 8, 12, 13, 14, 15].

Дети с перинатальным ВИЧ-контактом способны давать адекватный ответ на вакцинацию ЖКВ. Число детей с защитными, условно защитными уровнями и детей, оставшихся серонегативными, в группе с перинатальным ВИЧ-контактом (R75) сопоставимо с ГК.

В то же время дети с перинатальной трансмиссией ВИЧ лишь в 36,4% случаев синтезировали защитный уровень антител на введение ЖКВ, остальные 63,6% имели условно защитный уровень или не синтезировали специфических антител вовсе (в сравнении с 76% детей с перинатальным ВИЧ-контактом). Дети с перинатальной ВИЧ-инфекцией, не ответившие на первое введение ЖКВ, синтезировали низкое количество антител на повторное введение вакцины.

В отличие от ВИЧ-инфицированных детей, специфическое антителообразование в группах R75 значительным образом не нарушено и сопоставимо с ГК. Отмечалось различие темпов синтеза антител в группе R75 и ГК. Темпы синтеза антител в ГК могли быть снижены в связи с большим числом детей с атопией. Известно, что пациенты с атопией демонстрируют замедленный синтез специфических антител (37,87%). Это было доказано в других исследованиях, где выявлено, что дети с аллергическими заболеваниями, часто болеющие, продуцируют поствакцинальные антитела в более поздние сроки и в низких значениях [1, 16]. К тому же доказано, что после завершения курса вакцинации у иммунокомпromетированных пациентов формируется когорта серонегативных, составляющих группу риска по инфицированию [5].

В ходе проведенного исследования получены аналогичные результаты, где ВИЧ-инфицированные дети не отвечают (31,8%) или вырабатывают недостаточный уровень антител (34,6%) на стимуляцию аттенуированным вакцинным вирусом кори. Этот факт, с одной стороны, еще раз подтверждает, что «иммунокомпетентность» организма характеризуется не только количественными характеристиками иммунокомпетентных клеток реципиента, но и их функциональной активностью. С другой стороны, механизм формирования иммунного ответа (преимущественно клеточный или

гуморальный) определяется используемым антигеном. Факт сниженного количественного и качественного ответа на ЖКВ, короткая персистенция специфических антител, тяжелое течение натуральной инфекции позволяет отнести детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией в группу риска и рекомендовать методы пассивной иммунопрофилактики в случае неблагоприятной эпидситуации.

Вакцинация ВИЧ-инфицированных детей, в основном эффективна, однако напряженность специфического иммунитета у таких детей ниже, чем у не инфицированных ВИЧ, а длительность сохранения специфических антител — короче. В проспективном исследовании сероконверсия зарегистрирована не более чем в 68% случаев, а защитный уровень имели не более 33,6% детей. Напротив, дети из группы перинатального ВИЧ-контакта имели защитные антитела в 69,6% случаев при частоте сероконверсии 91,3%, что не отличало их от группы контроля. Следует отметить, что в нашем исследовании не было ВИЧ-инфицированных детей с клинико-иммунологическими признаками иммунной недостаточности или СПИДом. Таким образом, уровень антител у ВИЧ-инфицированных, привитых против кори, был низким, и скорость его снижения была выше, чем у здоровых детей и детей с перинатальным ВИЧ-контактом. В среднем исчезновение антител происходило через 6 месяцев после проведенной вакцинации.

Мы попытались проанализировать причины слабого иммунного ответа на ЖКВ детей с перинатальной ВИЧ-инфекцией. В группе ВИЧ-инфицированных детей имела место тенденция к снижению числа Т-лимфоцитов за счет снижения относительного количества $CD4^+$ субпопуляции до 29,3% в сравнении с группой R75 (35,1%) и ГК (34,7%). Однако абсолютное количество иммунокомпетентных клеток $CD4^+$ было значительно больше 300. Наблюдалось относительное увеличение $CD8^+$ субпопуляций до 35,8% у ВИЧ-инфицированных в сравнении с 23% в двух других группах. Отмечалась инверсия соотношения $CD4^+/CD8^+$ преимущественно за счет повышения $CD8^+$. Несмотря на отклонения в иммунологических параметрах, лабораторных признаков иммунной недостаточности у ВИЧ-инфицированных детей не отмечалось. Однако «вирусная нагрузка», определенная у большинства детей к тому моменту была высокой и в среднем составляла $287435,73 \pm 58023,99$ копий/мкл.

В ходе динамического наблюдения иммунологические параметры группы B23 сохранили свои особенности. Отмечалась гипериммуноглобулинемия всех трех классов иммуноглобулинов, в 2,5–3 раза превышающая аналогичные

параметры в группах сравнения. Наблюдался повышенный уровень относительного показателя $CD8^+$ субпопуляций лимфоцитов — $37,83 \pm 3,98$ (B23) в сравнении с $23,0 \pm 1,93$ у детей с перинатальным контактом (R75) и $27,75 \pm 4,19$ в ГК ($p < 0,05$).

Вирусная нагрузка на фоне вакцинального процесса значимо не изменилась и составила $278866 \pm 62802,6$ копий/мкл.

В поствакцинальном периоде мы наблюдали формирование тенденции к усилению супрессивной направленности иммунных реакций, о чем косвенно может свидетельствовать повышение $CD8^+$ субпопуляций лимфоцитов. Возможно, что высокая активность супрессорных клеток как за счет повышения их количества, так, вероятно, и за счет повышенной их функциональной активности вследствие поликлональной активации ВИЧ, высокой вирусной нагрузки, сопровождается недостаточным специфическим антителообразованием у ВИЧ-инфицированных детей.

Эти свидетельства еще раз подтверждают предположения о глубине клеточного поражения у пациентов с перинатальной ВИЧ-инфекцией.

Вопрос о выборе тактики вакцинации детей ВИЧ-инфицированных матерей встает в первые часы после рождения, когда нет точных сведений по ВИЧ-статусу новорожденного и прогноз неизвестен. Проведенные исследования отечественных и зарубежных авторов показали, что начало вакцинации с рождения, а также на первом году жизни с использованием инактивированных вакцин безопасно, хотя уровень антител может регистрироваться ниже, чем в группе здоровых детей [20, 21, 22, 23, 24, 25]. Мониторинг уровней поствакцинального иммунитета является ведущим в определении тактики вакцинации, то есть использования дополнительных доз вакцин для создания защиты против управляемых инфекций [2].

Заключение

На основании вышеизложенного мы рекомендуем вакцинировать детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок с последующим контролем уровня антител через 6 месяцев. Детям с клиническими проявлениями ВИЧ-инфекции и/или лабораторными признаками иммунодефицита (общее число лимфоцитов менее $1000 \times 10^6/л$ или $CD4^+$ лимфоцитов менее 25% от возрастной нормы) введение живых вакцин против кори, краснухи, паротита противопоказано. В случае контакта с корью рекомендовано проведение иммуноглобулинопрофилактики.

Список литературы/References

1. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Под ред. М.П. Костинова. 4-е изд., М.: 4Мпресс, 2013. 432 с. [Vaccination of children with impaired health. Ed. Kostinov M.P. 4th ed. Moscow: 4Mpress, 2013. 432 p. (In Russ.).]
2. Вакцины и вакцинация: Национальное руководство. Под ред. В.В. Зверева, Р.М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 640 с. [Vaccines and vaccination: national guide. Eds. Zverev V.V., Haitov R.M. Moscow: GEOTAR-Media, 2014. 640 p. (In Russ.).]
3. ВИЧ-инфекция. Клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты. Под ред. М.П. Костинова, М.Н. Папуашвили, М.В. Сухинина. М.: Боргес, 2004. 128 с. Серия «Социально значимые заболевания». [HIV infection. Clinical, diagnostic and therapeutic aspects. Eds. Kostinov M.P., Papuashvili M.N., Suhinin M.V. Series "Socially significant diseases". Moscow: Borges, 2004. 128 p. (In Russ.).]
4. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 460 с. [Glants S. Biomedical statistics. Moscow: Praktika, 1999. 460 p. (In Russ.).]
5. Иммуномодуляторы и вакцинация. Под ред. М.П. Костинова, И.Л. Соловьёвой. М.: 4Мпресс, 2013. 272 с. [Immuno-modulators and vaccination. Eds. Kostinov M.P., Solov'yova I.L. Moscow: 4Mpress, 2013. 272 p. (In Russ.).]
6. Ковальчук Л.В., Череев А.Н. Актуальные проблемы оценки иммунной системы человека на современном этапе // Иммунология. 1990. № 5. С. 4–5. [Koval'chuk L.V., Cheredeev A.N. Actual problems of assessing the human immune system at the present stage. *Immunologiya = Immunology*, 1990, no. 5, pp. 4–5. (In Russ.).]
7. Костинов М.П., Пахомов Д.В., Снегова Н.Ф., Никитина Т.И., Зинкина Т.Н., Хромова И.Е. Проблема вакцинации детей, рождённых от ВИЧ-инфицированных матерей // Детские инфекции. 2005. Т. 4, № 2. С. 31–33. [Kostinov M.P., Pahomov D.V., Snegova N.F., Nikitina T.I., Zinkina T.N., Hromova I.E. The problem of vaccination of children born from HIV-infected mothers. *Detskie infekcii = Children Infections*, 2005, vol. 4, no. 2, pp. 31–33. (In Russ.).]
8. Костинов М.П., Снегова Н.Ф. Вакцинация детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей // Аллергология и иммунология. 2013. № 2. С. 58–68. [Kostinov M.P., Snegova N.F. Vaccination of children born from HIV-infected mothers. *Allergologiya i immunologiya = Allergology and Immunology*, 2013, no. 2, pp. 58–68. (In Russ.).]
9. Латышева И.Б., Додонов К.Н., Воронин Е.Е. Влияние клинико-социальных факторов ВИЧ-инфицированных женщин на риск перинатальной передачи ВИЧ // Русский медицинский журнал. 2014. Т. 22, № 14. С. 1034–1038. [Latysheva I.B., Dodonov K.N., Voronin E.E. The impact of clinical and social factors of HIV-infected women on the risk of perinatal HIV transmission. *Russkii meditsinskii zhurnal = Russian Medical Journal*, 2014, vol. 22, no. 14, pp. 1034–1038. (In Russ.).]
10. Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика: методические указания МУ 3.3.1.1123-02 от 26 мая 2002 года. [Monitoring postvaccinal'nyh oslozhnenij i ih profilaktika: guidelines MU 3.3.1.1123-02. May, 26, 2002]
11. Об эпидемиологической ситуации по кори в Российской Федерации в 2016 году: письмо Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 24 апреля 2017 года № 01/5110-17-32. [Epidemiological situation of measles in the Russian Federation in 2016: letter of Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare, April, 24, 2017, No. 01/5110-17-32]
12. 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. Т. 88, № 5. С. 85–89. [Pahomov D.V., Kostinov M.P., Poddubikov A.V., Vaneeva N.P., Snegova N.F., Nikitina T.N., Zinkina T.N., Suloeva S.V. Safety and immunological effects of vaccinating HIV-infected children against pneumococcal infection. *Pediatriya = Pediatrics*, 2009, vol. 88, no. 5, pp. 85–89. (In Russ.).]
13. 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. С. 48–52. [Pahomov D.V., Kostinov M.P., Poddubikov A.V., Vaneeva N.P., Snegova N.F., Nikitina T.N., Zinkina T.N., Suloeva S.V. Immunological effect of vaccination against pneumococcal infection in HIV-infected children. *Zhurnal mikrobiologii, epidemiologii i immunobiologii = Journal of Microbiology, Epidemiology and Immunobiology*, 2009, no. 2, pp. 48–52. (In Russ.).]
14. 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. Т. 24, № 5. С. 53–54. [Pahomov D.V., Snegova N.F., Kostinov M.P. To the problem of the effectiveness of vaccination of children born to HIV-infected mothers and HIV-infected children against pneumococcal infection. Risks and benefits. *Epidemiologiya i vakcinoprofilaktika = Epidemiology and Vaccinal Prevention*, 2005, vol. 24, no. 5, pp. 53–54. (In Russ.).]
15. 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. Т. 5, № 1. С. 539–540. [Snegova N.F., Kostinov M.P., Pahomov D.V. Experience of vaccination against pneumococcal infection in HIV-infected children and children of HIV-infected mothers. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics*, 2006, vol. 5, no. 1, pp. 539–540. (In Russ.).]
16. Соловьёва И.Л., Костинов М.П., Кусельман А.И. Особенности вакцинации детей с измененным преморбидным фоном против гепатита В, кори, эпидемического паротита. Ульяновск: УлГУ, 2006. 296 с. [Solov'yova I.L., Kostinov M.P., Kusel'man A.I. Features of vaccination of children with a modified premorbid background against hepatitis B, measles, and mumps. *Ul'yanovsk: Ul'yanovsk State University*, 2006. 296 p. (In Russ.).]
17. Харит С.М., Рулева А.А., Голева О.В., Калиногорская О.С., Апрытина В.А. Результаты сочетанного введения вакцины против гриппа и вакцин национального календаря прививок у детей с соматической патологией и иммунодефицитными состояниями // Вопросы современной педиатрии. 2014. Т. 13, № 1. С. 148–154. [Kharit S.M., Ruleva A.A., Goleva O.V., Kalinogorskaya O.S., Apryatina V.A. Results of the immunization according to the national calendar associated with vaccination against influenza in children with somatic disorders and immunodeficiency. *Voprosy sovremennoj pediatrii = Current Pediatrics*, 2014, vol. 13, no. 1, pp. 148–154. doi: 10.15690/vsp.v13i1.926 (In Russ.).]

18. Al-Attar I., Reisman J., Muehlmann M. Decline of measles antibody titers after immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1995, vol. 14, pp. 149–151.
19. Arpadi S.M., Markowitz L.E., Baughman A.L. Measles antibody in vaccinated human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatrics*, 1996, vol. 97, no. 5, pp. 653–657.
20. Brena A.E., Cooper E.R., Cabral H.J. Antibody response to measles and rubella vaccine by children with HIV infection. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, 1993, vol. 6, no. 10, pp. 1125–1129.
21. Centers for Disease Control and Prevention. Measles in HIV-infected children, United States. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1988, vol. 37, pp. 183–186.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Measles pneumonitis following measles-mumps-rubella vaccination of patient with HIV infection: 1993. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1996, vol. 45, pp. 603–606.
23. Current Trends Measles United States, 1990. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1991, vol. 40, no. 22, pp. 369–372.
24. Epidemiologic notes and reports measles in HIV-infected children, United States. *Morb. Mortal. Wkly Rep.*, 1988, vol. 37, no. 12, pp. 183–186.
25. Friedman S. Measles in New York City. *JAMA*, 1991, vol. 266, no. 9, p. 1220. doi: 10.1001/jama.1991.03470090054029
26. Haas E.J., Wendt V.E. Atypical measles 14 years after immunization. *JAMA*, 1976, vol. 236, no. 9, p. 1050. doi: 10.1001/jama.1976.03270100050031
27. Kaplan L.J., Daum R.S., Smaron M. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA*, 1992, vol. 267, no. 9, pp. 1237–1241. doi: 10.1001/jama.1992.03480090085032
28. Markowitz L.E., Chandler F.W., Roldan E.O. Fatal measles pneumonia without rash in a child with AIDS. *J. Infect. Dis.*, 1988, vol. 158, no. 2, pp. 480–483. doi: 10.1093/infdis/158.2.480
29. Measles immunization in HIV-infected children. *Pediatrics*, 1999, vol. 103, no. 5, pp. 1057–1060. doi: 10.1542/peds.103.5.1057
30. Nadel S., McGann K., Hodinka R.L. Measles giant cell pneumonia in a child with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1991, vol. 10, no. 7, pp. 542–544.

Авторы:

Снегова Н.Ф., д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения иммунопатологии у детей ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФБМА, Москва, Россия;

Костинов М.П., д.м.н., профессор, зав. лабораторией вакцинопрофилактики и иммунотерапии ФГБНУ НИИВС им. И.И. Мечникова, Москва, Россия; профессор кафедры эпидемиологии ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ, Москва, Россия;

Пахомов Д.В., к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории вакцинопрофилактики и иммунотерапии аллергических заболеваний ФГБНУ НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова, Москва, Россия;

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, зам. директора ФГБУ ГНЦ Институт иммунологии ФБМА, Москва, Россия.

Authors:

Snegova N.F., PhD, MD (Medicine), Leading Researcher, Department of Children's Immunopathology, National Research Center — Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation;

Kostinov M.P., PhD, MD (Medicine), Professor, Head of the Laboratory of Vaccine Prophylaxis and Immunotherapy of Allergic Diseases, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation; Professor, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation;

Pakhomov D.V., PhD (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Vaccination and Immunotherapy, Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation;

Iliina N.I., PhD, MD (Medicine), Professor, Deputy Director, National Research Center — Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation.

Поступила в редакцию 25.05.2018
Отправлена на доработку 22.03.2019
Принята к печати 09.04.2019

Received 25.05.2018
Revision received 22.03.2019
Accepted 09.04.2019