

*На правах рукописи*



003069938

**ПАХОМОВ**

**Дмитрий Владимирович**

**ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ  
ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МАТЕРЕЙ  
БАКТЕРИАЛЬНЫМИ ВАКЦИНАМИ  
ПРОТИВ ПНЕВМОКОККОВОЙ И ГЕМОФИЛЬНОЙ  
ТИПА b ИНФЕКЦИЙ**

14 00 36 – Аллергология и иммунология

**Автореферат**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва

2007

Работа выполнена в Государственном учреждении «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И И Мечникова» Российской Академии Медицинских Наук

#### Научные руководители

Заслуженный деятель науки РФ  
доктор медицинских наук, профессор Костинов Михаил Петрович

доктор медицинских наук Снегова Надежда Федоровна

Официальные оппоненты  
доктор медицинских наук, профессор Гервазиева Валентина Борисовна

доктор медицинских наук, профессор Шабалина Светлана Васильевна

Ведущее учреждение Федеральное государственное учреждение науки «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им Г Н Габричевского» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека

Защита состоится «24» мая 2007 г в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 001 035 01 при Государственном учреждении Научно-исследовательском институте вакцин и сывороток им. И И Мечникова РАМН по адресу 105064, г Москва, Малый Казенный пер , 5а

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГУ НИИ вакцин и сывороток им И И Мечникова РАМН

Автореферат разослан «20» апреля 2007 г

Ученый секретарь  
диссертационного совета  
кандидат биологических наук



И В Яковлева

**Актуальность проблемы.** Широкое распространение ВИЧ-инфекции у молодых людей репродуктивного возраста и необходимость профилактики ее вертикальной передачи при родах делают проведение исследований, связанных с ВИЧ-инфекцией, актуальной задачей [Таточенко В К , 2001, Кулаков В И , 2003] Согласно последним данным ФГУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (на 12 февраля 2007 г ) в России зарегистрировано 392188 ВИЧ-инфицированных (из них женщин более 100 тыс ) В настоящее время в РФ наблюдаются около 1800 ВИЧ-инфицированных детей, из них около 700 детей рождены ВИЧ-инфицированными матерями В течение последнего года в РФ ВИЧ-инфицированными женщинами было рождено более 6,6 тыс детей С диагнозом «Перинатальный контакт по ВИЧ-инфекции» (шифр диагноза - R75) в настоящее время наблюдаются более 15 тыс детей [Покровский В В , 2006]

Установлено, что ВИЧ-инфицированные дети составляют группу риска по развитию бактериальных инфекций, в том числе вызываемых *S pneumoniae* и *H influenzae* типа b (Хиб), которые могут привести к осложнениям и ускорению течения основного заболевания [Janoff E N , 1992, Brichacek B , 1996, Shabir A M , 2002, Покровский В В , 2004] Наилучшим методом профилактики данных инфекций является вакцинопрофилактика Однако рекомендуемые ВОЗ схемы иммунизации далеко не однозначны, требуют дальнейшего совершенствования, в том числе и в РФ

Остаются малоизученными особенности функционирования иммунной системы и переносимость вакцины против *H influenzae* типа b, вводимой с АКДС-препаратом и инактивированной полиовакциной у детей ВИЧ-инфицированных матерей в процессе вакцинации в рамках Национального календаря профилактических прививок Неизвестны закономерности формирования поствакцинального иммунитета и его напряженность у детей ВИЧ-инфицированных матерей, зависимость от кратности вакцинации, длительность сохранения защитных уровней антител Это определило цель и задачи данной работы

**Цель работы** – оценить изменения иммунной системы и эффективность вакцинопрофилактики гемофильной типа b и пневмококковой инфекций у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфицированных

**Задачи исследования:**

- 1 Изучить особенности поствакцинального периода и течения основного заболевания у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфицированных после введения вакцин против гемофильной типа b и пневмококковой инфекций в сочетании с препаратами национального календаря профилактических прививок
- 2 Исследовать динамику уровней IgG и IgM антител к полисахаридам *H influenzae* тип b и *S pneumoniae* у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфицированных в процессе вакцинации
- 3 Оценить изменения уровней субпопуляций лимфоцитов и сывороточных иммуноглобулинов классов А, М, G у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфицированных до и после введения вакцин против гемофильной типа b и пневмококковой инфекций
- 4 Разработать практические рекомендации по профилактике гемофильной типа b и пневмококковой инфекции у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции

**Научная новизна.** Впервые показана эффективность и безопасность вакцины против *H influenzae* типа b при комплексной вакцинации против коклюша, дифтерии, столбняка и полиомиелита, проводимой в соответствии с Национальным российским календарем профилактических прививок, у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфицированных детей

Впервые установлено, что у невакцинированных детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, к возрасту 5-7 месяцев часто определяются высокие исходные титры IgM антител к полисахаридам *H influenzae* типа b (56,3%) и после 24 месяцев - к *S pneumoniae* (62,5%), что косвенно свидетельствует о вероятном широком распространении респираторных гемофильных типа b (Хиб) и пневмококковых заболеваний или носительства этих микроорганизмов среди обследованных детей

Впервые дана оценка динамики уровней IgG антител к полисахариду *H influenzae* типа b у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфицированных детей, вакцинированных препаратом «Акт-Хиб» в рамках Национального календаря профилактических прививок Установлено, что 56,3% детей до начала вакцинации имеют условно-защитные уровни IgG антител к Хиб, которые увеличиваются до защитных в процессе вакцинации

Динамика содержания субпопуляций лимфоцитов, IgA, IgM, IgG у наблюдаемых детей в процессе вакцинации препаратами «Акт-Хиб» и «Пневмо 23» соответствовала возрастным нормативам здоровых детей У детей с ВИЧ-инфекцией выявлены особенности этих показателей, характерные для течения основного заболевания повышенные уровни IgA, IgM, IgG, инверсия (повышение) иммунорегуляторного индекса, повышение абсолютного содержания лимфоцитов на 3-м году жизни

Показано, что к возрасту 24 месяца у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции, также как и у ВИЧ-инфицированных, выявляются высокие значения IgG антител (АТ) к исследуемым серотипам 3, 6-В, 9-Н, 23-F полисахаридов *S pneumoniae* по сравнению с аналогичными низкими показателями у группы здорового контроля Вакцинация препаратом «Пневмо 23» детей ВИЧ-инфицированных матерей не сопровождалась дальнейшим приростом антител к ПС *S pneumoniae*, в отличие от группы здоровых детей Но при этом установлено снижение частоты регистрации случаев острых респираторных инфекций на 36,4% у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и на 34,6% у ВИЧ-инфицированных детей, косвенно отражающее иммуномодулирующее действие вакцины «Пневмо 23»

**Практическая значимость работы.** Доказано отсутствие влияния вакцинных препаратов против гемофильной типа b и пневмококковой инфекций у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфицированных детей на содержание CD4+-лимфоцитов, что может быть расценено как иммунологическая безопасность вакцинации

Применение вакцин против гемофильной типа b и пневмококковой инфекции у ВИЧ-инфицированных детей способствует снижению случаев сопут-

ствующих респираторных инфекций, что благоприятно отражается на течении основного заболевания

Данные по эффективности и безопасности вакцинации исследуемыми вакцинами детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфицированных позволили разработать комплекс мероприятий по улучшению организации вакцинопрофилактики заболеваний гемофильной типа b и пневмококковой инфекции у данного контингента

**Основные положения, выносимые на защиту:**

- 1 Вакцинация против гемофильной типа b инфекции, проведенная в комплексе с вакцинами Национального календаря профилактических прививок, а также моновакцинация против пневмококковой инфекции не влияет на течение основного заболевания у ВИЧ-инфицированных детей и не приводит к развитию нежелательных явлений в поствакцинальном периоде
- 2 Применение препаратов «Акт-Хиб» и «Пневмо 23» у детей ВИЧ-инфицированных матерей сопровождается повышением уровней IgG АТ к антигенам вакцины «Акт-Хиб» и сохранению исходных уровней АТ к комплексу ПС *S pneumoniae*, входящих в состав «Пневмо 23» соответственно, что клинически проявляется снижением присоединения сопутствующих инфекций в поствакцинальном периоде

**Апробация работы.** Результаты работы доложены на Научно-практической конференции ГУ НИИВС им ИИ Мечникова РАМН (Москва, 02 2004г ), IV конгрессе педиатров-инфекционистов (Москва, 14-16 12 2005г ), XIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, 3-5 04 2006г )

**Публикации.** По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ

**Внедрение результатов работы.** Результаты исследования внедрены в практику постоянно действующих курсов повышения квалификации по вакцинопрофилактике при кафедре социальной гигиены и организации санэпид службы МПФ ППО ММА им И М Сеченова

**Личный вклад автора.** Автор принимал непосредственное участие в отборе на вакцинацию, в иммунизации, наблюдениях и обследовании 107 детей. Проведен анализ первичной документации, историй развития, лабораторное обследование. Результаты исследования заносились в компьютерную базу данных и анализировались с использованием прикладных программ Microsoft Excel 97 и Primer of Biostatistics Version 4 03 by Stanton A Glantz. Доля участия автора в накоплении, обобщении и анализе материала составляет более 90%.

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 180 стр. машинописи, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, иллюстрированных 25 таблицами, 9 рисунками, обсуждения, выводов и практических рекомендаций, указателя литературы, содержащего 63 отечественных и 98 зарубежных источников.

### Содержание работы

**Материалы и методы исследования.** Исследование было проведено в 2002-2005 гг. в рамках совместной Научно-практической программы «Вакцинопрофилактика управляемых инфекций у ВИЧ-инфицированных пациентов и детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей» на базах ГУ ГНЦ института иммунологии ФМБА Росздрава (г. Москва), ФГУ НИИДИ РАМН (г. Санкт-Петербург). Под наблюдением находилось 122 ребенка, включенных в исследование в возрасте от 5 до 7 месяцев. Дети были распределены на 3 группы, сопоставимые по полу и возрасту: 1-я группа (шифр диагноза R75) – 59 детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции. Диагноз установлен на основании двукратных отрицательных результатов ИФА. 2-я группа (шифр диагноза B23) – ВИЧ-инфицированные дети (16 детей). Диагноз установлен в ходе наблюдения на основании двукратных положительных результатов ИФА, подтвержденных иммуноблотом. Наблюдаемые ВИЧ-инфицированные дети находились на стадии IIА-Б (бессимптомная) (по классификации В.И. Покровского, 2001). Антиретровирусную терапию в течение исследования ВИЧ-инфицированные дети не получали. 3-я группа – условно здорового контроля (УЗК) – 47 детей, рожденных женщинами с ВИЧ-негативным статусом. Все па-

блюдаемые дети, начиная с 5-7 месячного возраста, были трехкратно вакцинированы против гемофильной инфекции препаратом «Акт-Хиб» (Sanofi-Pasteur, Франция) по схеме ( $V_1$ ,  $V_2$  через 1 месяц и  $R_1$  через 11 месяцев после  $V_2$ ) При достижении детьми возраста старше 2 лет однократно вакцинировали против пневмококковой инфекции с использованием препарата «Пневмо 23» (Sanofi-Pasteur, Франция)

Вакцинацию проводили не ранее чем через месяц после перенесенного острого заболевания или обострения хронического За вакцинированными детьми проводилось углубленное клиническое наблюдение не менее 24 месяцев, чтобы оценить влияние вакцинации на течение основного заболевания

У вакцинированных детей изучали все виды реакций, возникающие после введения вакцин по общепринятой методике О местных реакциях судили по наличию гиперемии, отека и инфильтрата мягких тканей в месте введения Кроме того, проводился опрос родителей вакцинированных детей об общем самочувствии, аппетите, сне

Для серологического контроля эффективности вакцинации против гемофильной инфекции проводили забор образцов крови перед введением вакцины, через 1 месяц после  $V_2$  и через 6 месяцев после  $R_1$ , для контроля эффективности вакцинации против пневмококковой инфекции - исходно и через 6 месяцев после вакцинации В аналогичные сроки провели иммунологическое обследование детей

Лабораторные исследования осуществляли в ГУ ГНЦ институт иммунологии ФМБА Росздрава – по месту наблюдения детей Были проведены исследования по оценке показателей общего анализа крови, уровней субпопуляций лимфоцитов фенотипов  $CD3+$ ,  $CD4+$ ,  $CD8+$ ,  $CD19+$ , определения иммуноглобулинов классов А, М, G, выявления специфических АТ к ВИЧ методом ИФА

Определение титров АТ к антигенам *H influenzae* типа b и *S pneumoniae* проводили непрямым твердофазным методом ИФА совместно с лабораторией иммунохимической диагностики ГУ НИИВС им И И Мечникова РАМН (зав лаб Н Е Ястребова)



Статистическая обработка проведена на персональном компьютере с использованием стандартного статистического пакета программы Excel и специализированной статистической программы «Primer of Biostatistics, version 4 03 by Stanton A Glantz» Достоверность различий выявляли с помощью критерия Стьюдента (t-test) Критическим уровнем достоверности нулевой статистической гипотезы принимали  $p < 0,05$

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Клинико-иммунологическая характеристика детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей и детей группы условно-здорового контроля

В таблице представлено распределение детей между исследуемыми группами по полу и возрасту

Таблица 1

Параметры физического развития новорожденных

Диагноз	Пол		Вес (г)	Рост (см)	Средний возраст (мес)
	мальчики	девочки			
R-75 (N=59)	31	28	3004±143,0	49,7±0,65	5,31±0,08
B-23 (N=16)	8	8	2320±175,3	45,3±1,02	5,28±0,14
УЗК (N=47)	25	22	3225±123,5	50,4±0,54	5,23±0,08

Частота встречаемости неинфекционной патологии была одинакова у детей всех наблюдаемых групп

Из 75 детей, рожденных ВИЧ-инфицированными матерями, реализация ВИЧ-инфекции произошла у 16 (21,3%) детей (B23) Трехэтапная профилактика перинатального ВИЧ инфицирования проводилась лишь 3 (18,8%) парам из 16, то есть последовательно женщинам и новорожденным, а у остальных не была проведена, либо отсутствовали сведения о ее проведении На момент исследования клиническая симптоматика детей состояла как из инфекционных, так и из неинфекционных проявлений Преобладающие нарушения физического развития характеризовались выраженными патологически низкими основными параметрами, дисгармоничностью, связанной с разнообразием патологических процессов при данном заболевании Уже сразу после рождения у ВИЧ-

инфицированных детей чаще встречалась недоношенность, гипотрофия, дисгармоничное развитие, врожденные аномалии. Однако такую картину нельзя считать специфичной только для ВИЧ-инфекции, поскольку матери этих детей также часто страдали наркоманией, табакокурением и другими инфекционными, соматическими и гинекологическими заболеваниями. У всех 16 (100%) детей была зарегистрирована персистирующая генерализованная лимфаденопатия, гепатолиенальный синдром выявлен у 13 (81,3%) детей. При лабораторном обследовании ВИЧ-инфицированных детей в клиническом анализе крови достаточно часто встречали изменения в виде стойкой анемии – у 2 (12,5%) детей и тромбоцитопении у 3 (18,8%) детей.

Сопутствующая инфекционная патология у ВИЧ-инфицированных детей выявлялась значительно чаще, чем в других группах. Частые ОРЗ регистрировались у 4 (25%) детей, на фоне ВИЧ-инфекции, как правило, имели более затяжное течение и осложнялись пневмониями, зарегистрированными в 2 (12,5%) случаях. У одного (6,25%) ребенка диагностирована пневмоцистная пневмония, рецидивирующая герпесвирусная инфекция, сопровождающаяся поражением кожи и слизистых - в 1 (6,25%) случае, врожденный токсоплазмоз и цитомегаловирусная инфекция в 1 (6,25%) случае, рецидивирующая гнойная инфекция в виде фурункулеза отмечалась у одного (6,25%) ребенка. У 4 (25%) детей в результате тесных контактов с больными родственниками произошло тубинфицирование, в дальнейшем у 2 (12,5%) детей развился туберкулез внутригрудных лимфоузлов. Из 16 детей с ВИЧ-инфекцией, отобранных для вакцинации против пневмококковой инфекции в настоящее исследование, никто не имел противопоказаний к ее проведению.

В группу условно-здорового контроля (УЗК) включены 47 детей, рожденных ВИЧ-неинфицированными женщинами, получивших вакцинацию в условиях наших центров.

**Клинико-иммунологическая характеристика вакцинального процесса при введении препаратов против гемофильной типа b инфекции (в комплексе с АКДС-препаратом и инактивированной полиовакциной)**

Вакцинация против гемофильной b инфекции проводилась препаратом «Акт-Хиб» в сочетании с другими препаратами (АКДС и «Имовакс-Полио») календаря профилактических прививок.

Таблица 2

Частота развития местных реакций после введения вакцины «Акт-Хиб» у детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции, ВИЧ-инфекцией и группы здорового контроля

Тип реакции	R75 (n=59)		B23 (n=16)		УЗК (n=47)	
	Абс	%	Абс	%	Абс	%
Местные реакции	3	5,0	1	6,3	4	8,5
Боль	3	5,0	1	6,3	4	8,5
Гиперемия	2	3,4	0	0	2	4,3
Отечность	2	3,4	0	0	2	4,3

После введения препарата «Акт-Хиб» не наблюдали развития поствакцинальных осложнений. В наблюдаемых нами группах частота местных и общих реакций на введение вакцин «Акт-Хиб», «Имовакс-Полио» и АКДС различалась незначительно (табл. 2, 3).

Таблица 3

Частота развития общих реакций на введение вакцин «Акт-Хиб» + АКДС + «Имовакс-Полио» у детей ВИЧ-инфицированных матерей и группы здорового контроля

Группа больных	Тип реакции							
	Лихорадка		Возбудимость		Сонливость		Длительный плач	
	абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
R75 (n=59)	6	10,2	1	1,7	0	0	1	1,7
B23 (n=16)	2	12,5	0	0	0	0	0	0
УЗК (n=47)	7	14,9	0	0	0	0	0	0

### Клинико-иммунологическая характеристика вакцинального процесса при введении препарата «Пневмо 23»

После введения препарата «Пневмо 23» частота встречаемости местных и общих реакцией была одинаковой во всех наблюдаемых группах (табл 4) Наличие у детей поствакцинальных реакций не вызвало изменений общего состояния, дополнительную медикаментозную терапию не назначали

Таблица 4

Развитие общих и местных реакций после введения вакцины «Пневмо 23»

Группа		Тип реакции			
		Общие реакции		Местные реакции	
	N	Абсолютные значения	%	Абсолютные значения	%
R75	59	1	1,7	5	8,5
B23	16	0	0	1	6,3
УЗК	47	1	2,1	4	8,5

Выявлено достоверное снижение частоты случаев ОРЗ в течение года после наблюдения: внутри группы с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции – в 1,6 раза (те на 36,4%), внутри группы ВИЧ-инфицированных детей – в 1,5 раза (те на 34,6%), внутри группы здорового контроля – в 1,4 раза (те на 27%) ( $p < 0,001$ ) (табл 5)

Таблица 5

Частота ОРЗ на протяжении 1 года до и после вакцинации препаратом «Пневмо 23»

Группы детей	Частота ОРЗ в течение 12 месяцев	
	До вакцинации	После вакцинации
R75 (N=59)	3,41±0,18	2,17±0,12***
B23 (N=16)	5,18±0,20	3,39±0,24***
УЗК (n=47)	3,0±0,13	2,19±0,07***

\*\*\*  $p < 0,001$  внутри группы

Следовательно, вакцинация «Пневмо 23» оказывает выраженный оздоравливающий эффект, проявляющийся в снижении заболеваемости ОРЗ у ВИЧ-инфицированных детей и детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции

**Динамика уровней поствакцинальных антител у детей  
ВИЧ-инфицированных матерей после вакцинации  
против гемофильной типа b и пневмококковой инфекций**

Проведено сравнение исходных значений титров IgG АТ между группами детей (табл 6) Титры IgG АТ к полисахариду (ПС) *H influenzae* тип b и вакцине «Акт-Хиб» до вакцинации не отличались между группами детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции (R75) и ВИЧ-инфицированными (B23) ( $P > 0,05$ )

Защитные уровни IgG АТ (более 0,15 МЕ/мл) к ПС Хиб были выявлены у 26 (44,06%) детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и у 9 (56,3%) ВИЧ-инфицированных детей Это указывает на то, что у большинства детей ВИЧ-инфицированных матерей возможно уже был контакт с возбудителем гемофильной типа b инфекции или носительство

В группе с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции мы наблюдали более быстрый первоначальный ответ с последующим возвратом титров к исходному уровню У всех детей на протяжении исследования сохранялись защитные титры (более 0,15 МЕ/мл) У ВИЧ-инфицированных детей наблюдали замедленный ответ IgG АТ к полисахариду *H influenzae* тип b (ПС Хиб) и вакцине «Акт-Хиб», достигающий максимума только после ревакцинации Титры IgG АТ ко всем исследуемым антигенам через 6 месяцев после ревакцинации в группе ВИЧ-инфицированных детей были выше, чем в группе детей с перинатальным контактом Показано, что вакцинация детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфицированных детей препаратом «Акт-Хиб» приводит к нарастанию IgG АТ ко всем исследуемым антигенам в поствакцинальном периоде с сохранением высоких значений, по крайней мере, в течение 6 месяцев после завершения курса вакцинации, что свидетельствует об иммунологическом эффекте вакцинации Сравнивая индивидуальные показатели IgG АТ к вакцине «Акт-Хиб» можно заключить, что повышение уровней наблюдалась у 92% детей в группе с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и у 89% ВИЧ-инфицированных детей

Сравнительный анализ уровней IgG и IgM АТ к ПС *H influenzae* тип b ,  
клеточной стенке гемофильных бактерий и вакцине «Акт-Хиб»

АГ в составе иммуносорбента	СГТ IgG АТ МЕ/мл (M±m)					
	R75 (n=59)			B23 (n=16)		
	До V	1 мес после V2	6 мес после R1	До V	1 мес после V2	6 мес после R1
ПС Хиб	8,03±1,06	16,47±2,94**	10,02±2,35	9,73±1,91	18,6±5,77	24,56±8,31 <sup>oo</sup>
Клеточная стенка гем бактерий	17,27±2,57	63,88±5,61***	18,98±3,71	33,90±8,72 <sup>o</sup>	71,82±10,48**	34,93±8,35
Вакцина «Акт-Хиб»	15,47±2,35	34,88±9,08*	32,11±7,73*	12,70±5,19	11,52±4,93	78,85±6,02*** <sup>oo</sup>
	СГТ IgM АТ МЕ/мл (M±m)					
ПС Хиб	18,16±1,79	9,40±1,80***	12,65±2,37	26,83±10,06	7,92±3,77	22,92± 9,69
Клеточная стенка гем Бактерий	20,83±4,55	13,06±4,16	12,08±4,36	22,11±6,50	7,05±6,25	3,68±1,64**
Вакцина «Акт-Хиб»	19,73±1,80	49,50±1,83***	15,16±2,39	32,51±6,22 <sup>oo</sup>	13,35±6,84* <sup>oo</sup>	16,75± 4,12*

Примечание \* различие с исходным значением достоверно  $p < 0,05$   
 \*\* различие с исходным значением достоверно  $p < 0,01$   
 \*\*\* различие с исходным значением достоверно  $p < 0,001$   
<sup>o/oo</sup> различие с группой R75 достоверно  $p < 0,05/ p < 0,01$   
 V – вакцинация R-ревакцинация

Впервые дана характеристика исходных уровней IgM АТ к антигенам гемофильной типа b инфекции до и после проведения вакцинации. Высокие исходные уровни IgM АТ, наблюдавшиеся у детей исследуемых групп, косвенно свидетельствуют об активной фазе инфекционного процесса, то есть о наличии у детей носительства. Хиб. Представленная в табл. 6 динамика изменений уровней IgM (первоначальный рост с последующим снижением) характеризует фазы нормального развития поствакцинального иммунитета.

При исследовании исходных уровней АТ к ПС, входящим в состав вакцины «Пневмо 23» и отдельным ПС *S. pneumoniae*, было показано, что дети с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфицированные имели высокие исходные уровни IgG АТ.

Титры IgG АТ к отдельным серотипам *S. pneumoniae* до вакцинации зарегистрированы у 45 (76,3%) детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и у 14 (87,5%) ВИЧ-инфицированных детей, что значительно выше, чем в группе здорового контроля (табл. 7). Несмотря на незначительное нарастание уровней IgG АТ в группах детей ВИЧ-инфицированных матерей, их значения через 6 месяцев после вакцинации «Пневмо 23» регистрировались достоверно выше, чем в группе контроля ( $P < 0,001-0,05$ ). Наличие трехэтапной антиретровирусной терапии в анамнезе большинства детей ВИЧ-инфицированных матерей не сказалось на выработке специфических АТ. В группе детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции высокие титры IgM АТ к ПС отдельных серотипов пневмококка регистрировались у 46 (77,9%) детей и у 14 (87,5%) ВИЧ-инфицированных детей достоверно чаще, чем в группе здорового контроля – у 10 (21,3%) детей ( $p < 0,05$ ). У детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции было зарегистрировано повышение уровней IgM АТ к ПС серотипа 9-N ( $P < 0,01$ ), в группе ВИЧ-инфицированных изменений уровней АТ не выявлено ( $p > 0,05$ ), что косвенно отражает фазы изменения продукции специфических IgG АТ в ответ на введение АТ вакцины [Лукачев И В., 2004; Ръжов А А., 2004]. Введение вакцины «Пневмо 23» детям ВИЧ-инфицированных матерей не приводит к повышению IgG АТ. У здоровых детей наблюдали повышение АТ IgG и IgM к большинству исследуемых серотипов ПС, входящих в состав вакцины «Пневмо 23».

Таблица 7

Уровни IgG и IgM АТ к ПС, входящим в состав вакцины «Пневмо 23» и к ПС различных серотипов *S. pneumoniae* (ИФА)

ПС различных серотипов <i>S. pneumoniae</i> в составе иммуносорбента	СГТ IgG АТ УЕ/л (M±m)					
	R 75 (n=59)		B 23 (n=16)		УЗК (n=47)	
	До V	Через 6 мес после V	До V	Через 6 мес после V	До V	Через 6 мес после V
3	14,11±5,06	16,66±4,42	33,89±13,16	32,45±14,24	12,36±2,92 <sup>Δ</sup>	15,65±3,72
6-B	24,94±9,49	28,07±3,34	30,91±1,54	25,21±1,88*	2,64±0,47 <sup>000ΔΔΔ</sup>	11,54±2,32*** <sup>000ΔΔΔ</sup>
9-N	11,76±1,64	19,01±3,49	18,38±3,09	23,98±3,12	1,12±0,42 <sup>000ΔΔΔ</sup>	9,38±1,28*** <sup>0ΔΔΔ</sup>
23-F	19,74±5,70	25,64±3,16	37,08±6,24	32,12±5,82	2,02±0,93 <sup>000ΔΔΔ</sup>	17,48±2,54*** <sup>ΔΔ</sup>
ПС, входящие в «Пневмо 23»	13,28±3,94	27,48±6,43	18,89±14,17	25,45±7,24	7,39±1,08	19,85±3,45***
	СГТ IgM АТ УЕ/л (M±m)					
3	17,95±1,62	19,35±6,59	33,91±6,70 <sup>+++</sup>	33,25±5,98	1,10±0,69 <sup>000ΔΔΔ</sup>	18,87±4,57***
6-B	9,96±0,94	17,82±10,07	18,46±6,26 <sup>+</sup>	25,36±5,56	37,76±14,64 <sup>0</sup>	35,89±10,34
9-N	17,42±4,12	41,98±6,89**	53,77±12,78 <sup>+++</sup>	54,68±10,54 <sup>+++</sup>	46,44±19,60	45,87±8,96
23-F	18,42±5,31	23,20±2,08	37,21±4,99	41,63±5,68	20,30±3,80 <sup>Δ</sup>	32,87±4,87*
ПС, входящие в «Пневмо 23»	11,91±1,88	13,25±1,82	40,51±14,41 <sup>+++</sup>	40,89±12,08 <sup>+++</sup>	8,36±2,09 <sup>Δ</sup>	17,87±3,34 <sup>Δ</sup>

Примечание

\* различие с исходным значением достоверно  $p < 0,05$ \*\* различие с исходным значением достоверно  $p < 0,01$ \*\*\* различие с исходным значением достоверно  $p < 0,001$ 

V – вакцинация

<sup>+/+</sup>/<sup>+/+</sup> – различия группы В23 с группой R75 достоверно ( $p < 0,05/0,01/0,001$ )<sup>0/00</sup>/<sup>0/00</sup> – различия группы контроля с группой R75 достоверно ( $p < 0,05/0,01/0,001$ )<sup>Δ/ΔΔ</sup>/<sup>Δ/ΔΔ</sup> – различия группы контроля с группой В23 достоверно ( $p < 0,05/0,01/0,001$ )



## Иммунологическая безопасность вакцинации против гемофильной типа b и пневмококковой инфекций

Исследовали средние показатели иммунного статуса в ходе вакцинации «Акт-Хиб» + АКДС+ИПВ) В группе здоровых детей мы наблюдали уменьшение относительного и абсолютного числа лимфоцитов, абсолютного числа CD3+, CD8+ и CD19+-популяций лимфоцитов при неизменных относительных величинах, рост IgA, IgM, IgG

У детей группы с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции наблюдали только снижение относительного числа лимфоцитов без изменения их абсолютного числа (табл 8) Отмечено снижение абсолютного числа CD4+-лимфоцитов, относительное число осталось неизменным Также выявлен рост уровней IgA и IgG по сравнению с первоначальными уровнями ( $p < 0,05$ ) при отсутствии увеличения уровней IgM ( $p > 0,05$ ) Не выявлено значительных отличий в иммунологических показателях группы детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции от группы здорового контроля, что подтверждает факт безопасности проведенной антиретровирусной терапии Единственным выявленным отличием стала более медленная, чем в группе здорового контроля, динамика роста Ig всех классов При этом функция выработки специфических АТ на вводимые антигены у данных детей не страдала

У ВИЧ-инфицированных детей не наблюдали изменений, характерных для детей данного возраста из групп здорового контроля и перинатального контакта по ВИЧ-инфекции Следовательно, изменения, наблюдаемые в группе ВИЧ-инфицированных детей (дисбаланс субпопуляций лимфоцитов, повышенные уровни IgA, IgM, IgG), связаны с естественным течением ВИЧ-инфекции, а не с введением вакцинных препаратов Необходимо отметить, что ни в группе детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции, ни в группе ВИЧ-инфицированных детей не было выявлено критического снижения CD4+-клеток

В группе детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции (R75) изменений показателей после вакцинации «Пневмо 23» не наблюдали (табл 9).

Средние показатели иммунного статуса в ходе вакцинации «Акт-Хиб» + АКДС+ИПВ)

Показатели	Группа R75			Группа B23			Группа здорового контроля		
	До вакцинации	1 мес после V <sub>2</sub>	Через 6 мес после R	До вакцинации	1 мес после V <sub>2</sub>	Через 6 мес после R	До вакцинации	1 мес после V <sub>2</sub>	Через 6 мес после R
Лейкоциты * 10 <sup>6</sup> /л	9089,5±765,1	8209,0±804,8	8457,1±626,9	9720,1±612,3	7551,8±781,7*	6822,3±564,1***	11288,8±1560,2	9054,6±928,5	9664,8±524,2
Лимфоциты, %	60,8±3,6	58,6±4,2	51,1±3,1*	50,3±1,8	52,6±2,3	48,3±2,5	60,5±4,8	47,8±11,8	43,1±2,5**
Лимфоциты, * 10 <sup>6</sup> /л	5252,6±394,6	5008,5±488,0	4237,2±349,9	4884,3±130,1	3976,0±107,5***	3291,7±114,5***	6825,2±927,4	4330,8±248,2*	4167,4±372,1**
CD3+, %	61,8±2,8	62,2±3,9	62,4±1,4	51,4±10,8	53,2±5,3	61,5±4,2	60,3±3,3	61,2±1,9	64,8±2,0
CD3+, * 10 <sup>6</sup> /л	3245,6±278,7	2581,2±283,3	2685,7±247,9	2512,0±352,8	2115,3±263,9	2024,4±467,4	4118,3±519,1	2650,9±324,8*	2701,3±387,3*
CD4+, %	40,1±2,7	35,9±2,3	34,7±1,7	25,7±5,1	34,2±3,2	34,5±3,8	37,2±3,5	41,9±2,8	39,3±2,1
CD4+, * 10 <sup>6</sup> /л	2090,2±201,1	1724,8±197,7	1525,2±177,4*	1255,3±274,7	1361,4±182,2	1136,3±259,4	2538,3±452,6	1814,6±219,2	1635,7±204,1
CD8+, %	21,5±1,1	22,9±2,0	23,4±1,1	27,7±2,7	26,6±2,2	29,2±4,3	25,3±2,1	29,1±2,9	25,1±1,1
CD8+, * 10 <sup>6</sup> /л	1078,9±69,2	1205,9±195,9	1007,3±97,9	1353,0±253,8	1058,4±258,9	959,54±231,69	1729,5±214,1	1258,5±112,8	1045,2±78,6**
CD4+/CD8+	1,9±0,2	2,0±0,2	1,5±0,1	0,9±0,2	1,3±0,3	1,2±0,2	1,5±0,3	1,4±0,2	1,6±0,1
CD19+, %	14,3±1,2	13,7±1,5	14,7±1,2*	19,7±7,2	19,9±3,1	18,4±3,2	12,8±2,9	10,5±1,2	10,1±1,4
CD19+, * 10 <sup>6</sup> /л	779,3±95,06	557,7±82,3	588,8±72,6	960,7±347,3	792,8±157,6	605,0±259,0	875,00±189,9	453,0±72,2*	420,5±94,1*
IgA, мг%	27,7±3,7	53,1±4,6***	45,8±5,1*	152,8±47,4	191,8±44,5	306,5±96,2	38,3±8,8	61,3±7,2*	73,4±5,8***
IgM, мг%	98,1±12,2	101,1±9,5	103,1±7,9	188,2±52,8	201,0±31,3	218,6±57,4	82,4±11,5	108,6±12,7	132,5±22,1*
IgG, мг%	471,8±65,5	590,5±62,9	664,6±36,7*	1268,6±99,7	1318,3±189,6	1398,9±171,3	375,4±55,8	801,5±72,2***	856,9±51,4***

\*/\*\*/\*\*

различия внутри группы p &lt; 0,05/0,01/0,001

Средние показатели иммунного статуса в ходе вакцинации препаратом «Пневмо 23»

Показатели	Группа R75		Группа В23		Группа здорового контроля	
	До вакцинации	Через 6 мес после V	До вакцинации	Через 6 мес после V	До вакцинации	Через 6 мес после V
Лейкоциты * 10 <sup>6</sup> /л	8457,14±626,94	7625,00±755,05	6822,26±564,12	9473,85±628,28**	9664,76±524,16	8703,35±1245,75
Лимфоциты, %	51,12±3,07	47,58±4,47	48,25±2,51	47,43±1,96	43,12±2,45	32,76±3,59*
Лимфоциты, * 10 <sup>6</sup> /л	4237,24±349,89	3450,75±423,35	3291,74±114,46	4493,45±98,64***	4167,44±372,12	2851,22±243,5**
CD3+, %	62,38±1,44	64,5±2,83	61,5±4,19	69,42±4,71	64,82±2,03	56,08±5,86
CD3+, * 10 <sup>6</sup> /л	2685,71±247,85	2299,17±348,34	2024,42±467,39	3119,35±499,39	2701,34±387,27	1598,96±120,82**
CD4+, %	34,67±1,73	38,75±2,58	34,52±3,84	31,82±3,91	39,25±2,09	37,18±1,65
CD4+, * 10 <sup>6</sup> /л	1525,19±177,39	1582,58±231,31	1136,31±259,35	1429,82±225,42	1635,72±204,12	1060,08±68,62**
CD8+, %	23,38±1,09	23,0±1,93	29,15±4,32	38,37±3,98	25,08±1,09	28,04±3,91
CD8+, * 10 <sup>6</sup> /л	1007,33±97,90	810,25±153,44	959,54±231,69	1724,14±225,38*	1045,2±78,62	799,48±96,17
CD4+/CD8+	1,53±0,08	1,81±0,17	1,18±0,21	0,83±0,15	1,56±0,14	1,33±0,19
CD19+, %	14,67±1,17	14,0±1,21	18,38±3,15	15,02±2,01	10,09±1,41	12,95±1,13
CD19+, * 10 <sup>6</sup> /л	588,76±72,55	553,25±54,3	605,02±259,05	674,47±82,92	420,5±94,08	369,23±71,84
IgA, мг%	45,8±5,06	54,43±6,6	306,52±96,19	275,21±67,34	73,42±5,76	88,38±10,75
IgM, мг%	103,05±7,85	116,0±12,87	218,61±57,35	278,23±35,39	132,46±22,13	182,71±66,85
IgG, мг%	664,55±36,67	550,00±99,47	1398,88±171,31	1588,21±207,1	856,92±51,35	789,76±142,85

\*\*/\*\*/\*\*

различия внутри группы p &lt; 0,05/0,01/0,001

У ВИЧ-инфицированных пациентов наблюдали лимфоцитоз, дисбаланс субпопуляций лимфоцитов. Относительные и абсолютные значения лимфоцитов у ВИЧ-инфицированных детей были повышены. Вероятно, они связаны с высокой инфекционной нагрузкой на организм ВИЧ-инфицированных детей. У ВИЧ-инфицированных детей не было снижения уровней CD4+-лимфоцитов, косвенно отражающих отрицательное влияние вакцинации против пневмококковой инфекции. Наблюдаемое нами повышение уровней IgA, IgM, IgG в течение всего периода исследования является прямым следствием развития ВИЧ-инфекции у детей. ВИЧ стимулирует поликлональный синтез иммуноглобулинов и рост абсолютных уровней CD19+-лимфоцитов (B-клетки), что отражает один из элементов патогенеза ВИЧ-инфекции и сопутствующих инфекций.

Учитывая изложенное выше, можно заключить, что одномоментное введение вакцин «АКДС», «Акт-Хиб» и «Имовакс Полио» является безопасным и хорошо переносится ВИЧ-инфицированными детьми, а также детьми с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции. В результате проведенного анализа данных, у ВИЧ-инфицированных детей после проведенной вакцинации не снижались уровни CD4+-лимфоцитов. У ВИЧ-инфицированных детей не отмечено ухудшения течения основного заболевания, что подтверждает иммунологическую безопасность вакцинации «Акт-Хиб» и «Пневмо 23» у данной группы детей. В то же время мы наблюдали снижение частоты заболеваемости ОРЗ в 1,6 раза в группе детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и в 1,5 раза у ВИЧ-инфицированных детей. Следовательно, не оказывая прямого отрицательного действия на организм ВИЧ-инфицированных детей, вакцины против гемофильной типа b и пневмококковой инфекций способны снизить инфекционную нагрузку, оказываемую этими инфекциями на детей исследуемых групп.

**ВЫВОДЫ**

- 1 Установлено, что после введения вакцины против гемофильной типа b инфекции совместно с вакцинацией против дифтерии, коклюша, столбняка и полиомиелита в рамках Национального календаря профилактических прививок детям с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции частота развития общих и местных реакций не отличается от группы здорового контроля
- 2 Вакцинация против пневмококковой инфекции детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфицированных не приводит к развитию нежелательных явлений в поствакцинальном периоде и обострению основного заболевания
- 3 У невакцинированных детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфицированных к 5-6 месяцам жизни в 44%, 55% случаев соответственно определялись IgG АТ к гемофильной типа b палочке в значениях, превышающих защитные уровни В аналогичные сроки исследования более чем в 50% случаев выявлялись высокие уровни IgM АТ, что косвенно отражает раннее инфицирование
- 4 У детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфицированных перед вакцинацией препаратом «Пневмо 23» в 76% и 87,5% случаев, соответственно, выявляли содержание IgG АТ к отдельным серотипам пневмококка, что косвенно свидетельствует об инфицировании до декретированного срока вакцинации (24 месяца)
- 5 Вакцинация препаратом «Акт-Хиб» детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфицированных сопровождается нарастанием уровней IgG АТ к ПС *H influenzae* типа b и антигенам, входящим в состав вакцины, наиболее выраженным в группах детей с их исходно низкими значениями У ВИЧ-инфицированных выявлен замедленный синтез АТ Проведенная ранее антиретровирусная терапия не оказывает существенного влияния на антителообразование

- 6 У детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфицированных не наблюдали достоверного повышения уровней IgG АТ к полисахаридам *S pneumoniae*, однако в поствакцинальном периоде было зарегистрировано снижение частоты ОРЗ на 36,4% и 34,6% соответственно, что свидетельствует о клиническом эффекте вакцинации
- 7 Вакцинация против гемофильной типа b и пневмококковой инфекций ВИЧ-инфицированных детей не приводит к изменению исходного соотношения субпопуляций лимфоцитов, не способствует ускорению течения основного заболевания и является безопасной
- 8 Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности включения вакцин против гемофильной типа b и пневмококковой инфекций в обязательный календарь профилактических прививок для детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и у ВИЧ-инфицированных

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У детей с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции и ВИЧ-инфицированных целесообразно расширить календарь профилактических прививок за счет включения вакцин против гемофильной типа b и пневмококковой инфекций
2. Выбор вакцин необходимо осуществлять, исходя из возрастных особенностей применения препаратов против гемофильной типа b инфекции детям с 3-х месяцев, против пневмококковой – с 2-летнего возраста по общепринятой схеме. Вакцинацию против гемофильной инфекции рекомендуется проводить в ранние сроки, вместе с АКДС-препаратом и инактивированной полиовакциной. Для раннего формирования иммунитета против *S pneumoniae* целесообразно включить в Национальный календарь профилактических прививок введение конъюгированной пневмококковой вакцины детям, рожденным ВИЧ-инфицированными матерями с 2-3 месячного возраста

- 3 Вакцинация против пневмококковой инфекции рекомендована как детям с перинатальным контактом по ВИЧ-инфекции, так и ВИЧ-инфицированным детям (стадия II А-Б), поскольку она снижает частоту ОРЗ на 34,6% У детей нецелесообразно исследовать исходные значения IgG АТ к ПС пневмококковой вакцине
- 4 Вакцинацию можно проводить амбулаторно в условиях кабинета иммунопрофилактики с учетом всех показаний и противопоказаний к введению препарата с обязательным наблюдением за течением поствакцинального периода

**Список научных работ, опубликованных по теме диссертации:**

- 1 Снегова Н Ф , Пахомов Д В , Никитина Т Н , Зинкина Т Н , Хромова И Е , Харит С М , Лянко Л М Иммунизация ВИЧ-серопозитивных детей (ретроспективное исследование) //Ж Детские Инфекции – 2004 - №2(7) – С 30-34
- 2 Костинов М П , Снегова Н Ф , Харит С М , Лакоткина Е А , Черняева Т В , Пахомов Д В , Лянко Л М Стратегия вакцинации у детей групп риска по ВИЧ-инфицированию //Ж Ремедиум – 2004 – декабрь – С 38-42
- 3 Снегова Н Ф , Пахомов Д В , Никитина Т Н , Зинкина Т Н , Хромова И Е , Харит С М. Эффективность и безопасность вакцинации ВИЧ-серопозитивных новорожденных // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Вакцинопрофилактика, иммунотерапия, иммунокоррекция» - Москва – 2004 – С 75-76
- 4 Снегова Н Ф , Пахомов Д В , Харит С М , Лянко Е Н , Никитина Т Н Вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний у ВИЧ-инфицированных детей и детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Инфекционные заболевания у детей проблемы, поиски, решения – СПб , - 2004 – С 134-135

- 5 Снегова Н Ф , Костинов М П , Пахомов Д В Стратегии вакцинации Об эффективности вакцинации против гемофильной инфекции ВИЧ-инфицированных детей и детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей //Ж Медицинская кафедра – 2005 - №1(13) – С 53-57
- 6 Костинов М П , Пахомов Д В , Снегова Н Ф , Никитина Т Н , Зинкина Т Н , Хромова И Е Проблема вакцинации детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей //Ж Детские инфекции – 2005 - №2 – Том 4 – С 31-34
- 7 Пахомов Д В , Снегова Н Ф , Костинов М П Вакцинопрофилактика гемофильной b инфекции детей от ВИЧ-инфицированных матерей и ВИЧ-инфицированных детей //Ж Детские инфекции – 2005 - №2 – Том 4 – С 60-64
- 8 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 //Ж Эпидемиология и вакцинопрофилактика – 2005 - №5 – С 53-54
- 9 Снегова Н Ф , Пахомов Д В , Костинов М П , Харит С М Безопасность и иммуногенность АКДС и инактивированной полиомиелитной вакцины у ВИЧ-инфицированных детей //Материалы Четвертого конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение) – Москва – 2005 – С 144
- 10 Пахомов Д В , Снегова Н Ф Эффективность и безопасность вакцинации против пневмококковой инфекции у детей от ВИЧ-серопозитивных матерей // Материалы Четвертого конгресса педиатров-инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии у детей (диагностика и лечение) – Москва – 2005 – С 168-169
- 11 Снегова Н Ф , Костинов М П , Пахомов Д В Опыт вакцинации против гемофильной инфекции у ВИЧ-инфицированных детей и детей ВИЧ-инфицированных матерей // Материалы XIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» - Москва – 2006 – С 588



Подписано в печать 19 04 07 г Формат 60×84/16 Тираж 100 экз Заказ № 241

---

Отпечатано в службе множительной техники ГУ РОНЦ РАМН им Н Н Блохина РАМН

115478, Москва, Каширское ш, 24