

## Иммунопрофилактика и иммунотерапия в педиатрии

**А.Г. Гайворонская**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва

# Гемофильная инфекция у детей

В ДАННОЙ СТАТЬЕ АВТОР ПРОДОЛЖАЕТ ОСВЕЩАТЬ ВОПРОСЫ ГЕМОФИЛЬНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ. ПРЕДСТАВЛЕН СОВРЕМЕННЫЙ МАТЕРИАЛ ПО СУЩЕСТВУЮЩИМ ВАКЦИННЫМ ПРЕПАРАТАМ, ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНАЦИИ ПРОТИВ ЭТОЙ ИНФЕКЦИИ. ПОДРОБНО РАССМОТРЕН ТАКОЙ ВАЖНЫЙ АСПЕКТ В СОВРЕМЕННОЙ ИММУНОПРОФИЛАКТИКЕ КАК ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С РАЗЛИЧНЫМИ ОТКЛОНЕНИЯМИ В СОСТОЯНИИ ЗДОРОВЬЯ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ГЕМОФИЛЬНАЯ ИНФЕКЦИЯ, ВАКЦИНАЦИЯ, ДЕТИ.**

### Контактная информация:

Гайворонская Анна Геннадьевна,  
педиатр-иммунолог отделения  
вакцинопрофилактики детей  
с отклонениями состояния здоровья  
НИИ профилактической педиатрии  
и восстановительного лечения Научного  
центра здоровья детей РАМН  
Адрес: 119991, Москва,  
Ломоносовский проспект, д. 2/62,  
тел. 8 (499) 134-20-92  
Статья поступила 05.09.2007 г.,  
принята к печати 25.12.2007 г.

26

### Профилактика

Оценив значение гемофильной инфекции, частоту бактерионосительства, рост резистентности к антибиотикам, наличие осложненных форм Hib-инфекции, высокий процент летальных исходов, становится понятным необходимость, а также медицинская и экономическая целесообразность профилактики данной инфекции [1, 2]. Единственным надежным средством специфической профилактики этого заболевания является активная иммунизация [3].

Европейский региональный комитет ВОЗ в 1998 г. поставил в качестве одной из целей снижение к 2010 г. или раньше частоты инфекции, вызванной гемофильной палочкой типа b, в регионе до < 1 человека на 100 000 населения.

По рекомендации ВОЗ вакцинация против Hib-инфекции включена в национальный календарь прививок всех развитых и многих развивающихся стран (более 80). В мире к настоящему времени использовано более 50 млн доз препарата, привиты более 15 млн детей [2].

Вакцинация в России разрешена информационным письмом МЗ РФ № 2510/10099-97-32 от 30.12.97 г. и методическими рекомендациями по эпидемиологическому надзору за гемофильной инфекцией МЗ РФ от 24.12.98 г. (регистрационное удостоверение МЗ РФ П. — 8-007627 от 05.07.96 г.) [4].

### Вакцинные препараты

В 1970 г. был определен капсульный полисахарид Hib-PRP (полирибозил — рибитолфосфат) [5]. Первая вакцина против *H. influenzae* типа b появилась в США в 1985 г. Она представляла собой очищенный капсульный полисахарид типа b. На практике вакцина оказалась малоэффективной [6]. В 1988 г. ей на смену пришли новые конъюгированные вакцины, в которых полисахарид клеточной стенки ковалентно связан (конъюгирован) с белковым носителем. Конъюгация полисахарида с белком индуцирует Т-зависимый иммунный ответ к Hib-полисахариду [7]. Эти вакцины создают значительно более высокий титр антител в крови (особенно у грудных детей и детей младшего возраста), причем с введением повторных доз вакцины он повышается, и антитела представлены преимущественно классом IgG [5].

Продолжение. Начало в журнале «Педиатрическая фармакология» 2007, Т. 4, № 6.

**A.G. Gayvoronskaya**

Scientific Center of Children's Health, Russian Academy  
of Medical Sciences, Moscow

## Hemophilic infection among children

IN THIS ARTICLE, THE AUTHOR CONTINUES DEALING WITH ISSUES OF HAEMOPHILUS INFLUENZAE IN CHILDREN. MODERN INFORMATION ON THE EXISTING VACCINES AND EFFICIENCY OF VACCINATION AGAINST THIS INFECTION, IS GIVEN. VACCINATION OF CHILDREN WITH DIFFERENT HEALTH STATUS DEVIATIONS, WHICH IS SIGNIFICANT IN MODERN IMMUNOLOGICAL PROPHYLAXIS, IS COVERED IN DETAIL.

**KEY WORDS: HEMOPHILIC INFECTION, VACCINATION, CHILDREN.**

В настоящее время хорошо изучены и одобрены для применения у детей старше 2 мес несколько вакцинных препаратов. При этом в качестве белка-носителя используются различные вещества:

- вакцина ProHIBIT, производитель Sanofi, Франция; белок-носитель дифтерийный анатоксин (PRP-D);
- вакцина HibTITER, производитель Wyeth, США; белок-носитель CRM197 — мутантный нетоксичный дифтерийный токсин (HbOC);
- вакцина PedvaxHib, производитель Merck, США; белок-носитель OMP NM — белок наружной мембраны *N. Meningitidis* (PRP-OMR);
- вакцина Act-Hib, производитель Sanofi, Франция; белок-носитель столбнячный анатоксин (PRP-T);
- вакцина Hiberix, производство GlaxoSmithKline, Бельгия; белок-носитель столбнячный анатоксин (PRP-T) [8].

В настоящее время в России зарегистрированы две вакцины: Акт-Хиб (Sanofi) и Хиберикс (GlaxoSmithKline). Готовится к регистрации российская ХИБ-вакцина (Ростов-на-Дону) [8].

Акт-Хиб — Санофи Пастер, Франция. Это вакцина для профилактики Хиб-инфекции на основе капсульного полисахарида *H. influenzae* типа b, являющегося основой капсулы Хиб (полирибозил — рибитол фосфат — PRP), специфичный для этого микроорганизма. PRP конъюгирован с белком столбнячного анатоксина (PRP-T). В 1 дозе (0,5 мл) содержится 10 мкг капсульного полисахарида *H. influenzae* b. Вакцина лиофилизирована, консерванта и антибиотиков не содержит. Форма выпуска: 1 доза и шприц с 0,5 мл растворителя (хлорид натрия). Срок хранения — 3 года. Вакцину можно сочетать с АКДС-вакциной в одном шприце или раздельно, вводится в дозе 0,5 мл внутримышечно [9].

Прививки проводят, начиная с 3-месячного возраста, вместе с вакцинами АКДС и ОПВ с интервалом в 1,5 мес; ревакцинация проводится через 12 мес после 3-й прививки. При начале вакцинации в 6–12 мес жизни достаточно 2 инъекций с интервалом 1–2 мес и ревакцинации через 12 мес после 2-й прививки. Для вакцинации детей в возрасте от 1 года до 5 лет достаточно 1 инъекции вакцины [8]. Столбнячный анатоксин, входящий в качестве белкового конъюгата в ХИБ-вакцину иммунитета к столбняку не создает [9].

Вакцина Акт-Хиб — высокоэффективна. По данным многочисленных источников зарубежной литературы, после введения третьей дозы вакцины у 99% детей уровень антител (анти-PRP) превышает защитный (0,15 мкг/мл), а у 90% он превышает 1 мкг/мл. Спустя 1 год после введения третьей дозы еще у 54% детей регистрируется концентрация антител выше 1 мкг/мл. После ревакцинации у всех детей отмечается резкий подъем титра антител, что свидетельствует о наличии иммунной памяти после проведенного первичного курса вакцинации. Поскольку вакцина Акт-Хиб вызывает формирование клеток памяти, можно полагать, что в случае инфицирования данным штаммом возбудителя будет наблюдаться бустерный эффект. Вероятно, по этой причине после законченной вакцинации и ревакцинации титр антител выше 1 мкг/мл сохраняется у всех детей спустя 3–5 лет [10].

Вакцину можно вводить одновременно с другими вакцинами: АКДС, ОПВ, тривакциной (корь, паротит, краснуха), вакциной против гепатита В, а также с менингококковой и пневмококковой вакцинами [11]. Совместному введению этих вакцин посвящено значительное количество

исследований. Мнение всех авторов сходится на том, что при одновременном введении всех указанных вакцин (разными шприцами и в разные участки тела) иммунный ответ бывает таким же, как и при изолированном их введении, при этом не возрастает число побочных реакций и осложнений [10].

Специальных противопоказаний к вакцинации нет. Вакцину не вводят при повышенной чувствительности к любым компонентам препарата, особенно к столбнячному анатоксину. Не рекомендуется вакцинировать при повышенной температуре тела и острых инфекционных заболеваниях. Профилактическая эффективность 95–100% позволяет практически ликвидировать Хиб-инфекцию. Защитный титр антител сохраняется не менее 4 лет [9]. Все полисахаридные Hib-вакцины слабореактогенны. Прививочные реакции возникают относительно редко (5–30%). Обычно они проявляются гиперемией или уплотнением в месте введения (менее 10% привитых), повышением температуры тела до субфебрильных цифр, температура выше 38°C отмечается не более, чем у 1% детей [8]. Аллергические реакции маловероятны из-за отсутствия в вакцине примесей белковых компонентов. Серьезные осложнения не описаны. Есть данные о четырех случаях синдрома Гийена–Барра, из них 1 ребенок получил также одновременную иммунизацию АКДС [9]. Низкая реактогенность вакцины Акт-Хиб была подтверждена проведенными в России государственными регистрационными испытаниями препарата. При семидневном наблюдении за 37 детьми в возрасте 1–4 лет, получившим вакцину Акт-Хиб, не было отмечено температурных реакций; местные реакции (незначительная болезненность в месте введения) продолжительностью в 1 сутки зарегистрированы у 5,2% привитых и 4,9% контрольной группы (37 человек), получивших плацебо. В крови и моче детей отклонений от физиологической нормы не было [12].

Недавно началась разработка комбинированных педиатрических вакцин, призванных снизить бремя вакцинации для детей, родителей и работников здравоохранения в период устойчивого возрастания числа доступных вакцин, предназначенных для предотвращения инфекционных заболеваний у детей [13]. Например, первая комбинированная вакцина против дифтерии, столбняка, коклюша, гепатита В и Hib-инфекции появилась в 1996 г. В США одобрена для вакцинации детей с 2 мес комбинированная вакцина Комвакс (содержит вакцину против *Haemophilus influenzae* типа b (PRP-OMR) и вакцину против гепатита В (Рекомбивакс HB, 5 мкг). Вакцина Пентаксим — дифтерийно-столбнячно-бесклеточная коклюшно-полиомиелитная и Хиб-вакцина (Санофи Пастер, Франция) находится в стадии регистрации [6].

В публикациях отечественных авторов большое внимание уделяется клинической переносимости сочетанной вакцинации [14]. Так, полученные данные по введению вакцины Акт-Хиб в сочетании с АКДС и противополиомиелитной вакцинами или с вакциной против гепатита В у 69 детей с аллергическими и неврологическими заболеваниями дают основание считать, что процент реакций при комбинированной вакцинации является минимальным [10, 14].

Комбинированные вакцины имеют ряд преимуществ:

- снижение числа визитов для назначения всего перечня доступных антигенов, что одновременно означает возрастание уровня дисциплинированности родителей;

- более простое хранение, обращение, введение вакцин и наблюдение за вакцинированным лицом;
- снижение числа необходимых инъекций, что позволяет уменьшить степень дискомфорта для ребенка и его родителей, а также снизить риск, связанный с вакцинацией;
- снижение общей стоимости вакцинальной программы (по сравнению с использованием моновалентных вакцин) [15].

Таким образом, комбинированные вакцины удобны и экономически эффективны, поскольку способствуют снижению количества визитов в лечебное учреждение, затрат на расходные материалы, работу персонала, транспортных расходов; повышают приверженность вакцинации за счет снижения числа инъекций, а, следовательно, и дискомфорта для ребенка и родителей, что в свою очередь приводит к увеличению охвата вакцинацией, должному контролю над заболеванием.

Недавно в литературе появилось два сообщения о возможности использования для иммунизации пониженных доз вакцины Акт-Хиб. В исследовании в Чили было показано, что трехкратное введение 1/3 обычной дозы дает хороший антителый ответ и адекватную анамнестическую реакцию при последующем контакте с антигеном [16].

Дальнейшее снижение разовой дозы вакцины исследовано в Южной Африке, где использовалась всего 1/10 часть обычно применяемой дозы, вводимой в 6, 10 и 14 нед. У детей, получивших 1/10 дозы, не только столь же часто появлялись защитные уровни антител (IgG > 1 мкг/мл), как и у привитых полной дозой, но и наблюдался более выраженный ответ на повторное введение вакцины в возрасте 1 года [17].

Вакцина Хиберикс (ГлаксоСмитКляйн, Бельгия) представляет собой лиофилизированный порошок очищенного полирибозил-рибитол фосфатного капсульного полисахарида *H. influenzae* типа b 20,752 (10 мкг), конъюгированного со столбнячным анатоксином (30 мкг) (иммунитета к столбняку не создает). Вакцину можно сочетать с бесклеточной АКДС-вакциной Инфанрикс, которая может использоваться в качестве растворителя. Форма выпуска: 1 доза во флаконе и ампула с 0,5 мл растворителя (0,9% раствор хлорида натрия). Консерванта и антибиотиков не содержит. Хранить при температуре 2–8°C. Срок хранения 3 года. [9].

Вакцина высокоиммуногенна — антитела в защитном титре  $\geq 0,15$  мкг/мл появляются через 1 мес после окончания курса вакцинации у 95–100% детей, а через 1 мес после ревакцинации — у 100% детей. При этом у 94,7% из последних титр антител  $\geq 10$  мкг/мл.

При начале вакцинации до 6-месячного возраста курс состоит из трех прививок с интервалами 1 мес (2, 3, 4 или 3, 4, 5 мес жизни ребенка), или 1,5 мес (3; 4,5; 6 мес), или 2 мес между дозами (2, 4 и 6 мес). Схема вакцинации в разных странах может варьировать; в Российской Федерации начало вакцинации против гемофильной b инфекции предусмотрено с 3-месячного возраста. Ревакцинацию проводят однократно на втором году жизни.

Прививку рекомендуется проводить одновременно с вакцинацией против полиомиелита, коклюша, дифтерии и столбняка. В связи с этим в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок Российской Федерации предпочтительна схема 3; 4,5; 6 мес с ревакцинацией в возрасте 18 мес.

При начале вакцинации после 6-месячного возраста курс состоит из двух прививок с интервалом 1 мес. Ревакцинацию проводят однократно на втором году жизни. Например, вакцинация в 6 и 7 мес жизни ребенка и ревакцинация в 18 мес. Вакцина может вводиться одновременно с вакцинацией против полиомиелита, коклюша, дифтерии, столбняка, кори, паротита и краснухи. При начале вакцинации после 1 года вакцину вводят однократно [18].

Вакцина безопасна и хорошо переносится. Большинство реакций относятся к слабым и умеренным и самостоятельно проходят в течение 48 ч [19].

Первичная трехдозовая схема вакцинации Хибериксом индуцировала устойчивую иммунную память в ответ на последовательное введение Hib патогена и, вследствие этого, обеспечивала длительную защиту. В клинических исследованиях было показано, что через месяц после введения бустер-дозы Хиберикса (в 12 мес) концентрация антител к PRP-индуцированная первичным курсом вакцинации (в 2, 4, 5 мес) увеличивалась более, чем в 70 раз. Полученные данные говорят о том, что презентация антигена эффективно индуцирует анамнестический тип иммунного ответа. 100% детей имело титр  $\geq 0,15$   $\mu\text{g/ml}$  через месяц после бустер-дозы [19].

Помимо того, что Инфанрикс (ацеллюлярная АКДС вакцина, ГлаксоСмитКляйн) может использоваться в одном шприце с Хибериксом, на его платформе созданы комбинированные пяти- (ацеллюлярная АКДС-IPV-Hib) и шестивалентная (ацеллюлярная АКДС-IPV-Hib-НерВ) вакцины.

В сравнительном исследовании оценки эффективности введения ацеллюлярной АКДС-вакцины и Hib-вакцины в одном шприце и по отдельности 822 здоровым детям, вакцины вводились в 3,4 и 5 мес и бустер в 18–19 мес. Уровень сероконверсии на введенные антигены был сходным в обеих группах [19].

Высокий уровень сероконверсии наблюдался относительно всех антигенов, входящих в состав комбинированной АКДС-IPV-Hib производства ГлаксоСмитКляйн Байолоджикалс. После введения бустер-дозы в 12 мес наблюдался 100% уровень сероконверсии по всем антигенам [20].

Комбинация Хиберикса с Инфанриксом и Инфанриксом-IPV не приводила к увеличению реактогенности. Не было значимых различий в количестве местных симптомов при использовании комбинированных и моновакцин [19].

### Эффективность вакцинации против гемофильной инфекции

«Лишь несколько вакцин в истории привели к столь значительному падению заболеваемости в течение столь короткого времени, как это сделали конъюгированные Hib-вакцины» [21].

Внедрение конъюгированных вакцин против Hib-инфекции в конце 1980–1990-х годов привело к практически полной элиминации инвазивных форм Hib-заболевания в большинстве стран мира, где удалось достигнуть широкого охвата вакцинацией. Например, в 1989 г. после введения в США массовой вакцинации против Hib-инфекции, заболеваемость инвазивными формами Hib среди детей младше 4 лет снизилась на 98%. Вакцинация также привела к снижению назофарингеального носительства Hib у детей. В результате может уменьшаться частота передачи возбудителя, что может способствовать снижению общего числа Hib-заболеваний.

В Англии и Уэльсе добавление Hib-вакцины в программу рутинной иммунизации в 1992 г. привело к 97% снижению заболеваемости Hib-инфекцией среди детей в возрасте от 0 до 4 лет — до уровня 2 случая на 100 000. При этом число бактериальных менингитов снизилось на 40% [21].

В Германии несколько исследований выявили аналогичные тенденции: 94% снижение заболеваемости Hib-инфекцией было установлено среди детей 0–4 лет, с 33 до 6 на 100 000 (в течение 24 мес). Это же справедливо и для Нидерландов, где текущая заболеваемость Hib-менингитами составляет лишь 0,3 на 100 000. В Израиле отмечено 95% снижение заболеваемости Hib-инфекцией после начала массовой вакцинации против этой инфекции в 1992 г. [21].

Доступна также некоторая информация, касающаяся эффективности внедрения вакцинации против Hib-инфекции в экономически менее развитых странах, где бремя заболевания больше. Исследование конъюгированной вакцины против Hib-инфекции проводилось с 1993 по 1995 г. в Гамбии и включало 42 000 детей до 5 лет. Использование вакцины снизило заболеваемость рентгенологически подтвержденной тяжелой пневмонией у детей примерно на 21%, и продемонстрировало общую 95% эффективность в отношении культурально подтвержденных инвазивных форм Hib-заболевания. Как это исследование, так и ряд других свидетельствуют, что Hib может быть причиной около 25% всех случаев жизнеугрожающей пневмонии у детей в развивающихся странах мира. В Латинской Америке эффективность вакцинации против Hib была продемонстрирована в Мексике, Аргентине, Колумбии, Чили и Уругвае. Помимо 90% снижения заболеваемости инвазивными формами Hib-болезней, вакцинация предотвратила также значительное число случаев пневмонии [21]. В Бразилии и Сальвадоре заболеваемость Hib-менингитами снизилась на 69% в течение первого года после начала иммунизации с 2,62 до 0,81 случаев на 100 000 детей (до 5 лет) [22].

На Ближнем Востоке вакцинация вызвала 80% снижение числа Hib-заболеваний в Катаре и других странах региона, добавивших конъюгированную Hib-вакцину в свои Календари иммунизации [21]. Например, в 1998 г. после внедрения этой вакцины в рутинную практику вакцинации в Саудовской Аравии, заболеваемость менингитами и другими инвазивными заболеваниями, вызванными Hib, резко снизилась. До этого Hib был наиболее частым возбудителем бактериальных менингитов у детей в этой стране [23].

Исследовалось воздействие вакцинации от инфекции, вызванной *H. influenzae* типа b, на носительство гемофильной палочки у новозеландских детей младше пяти лет. Был проведен анализ общей смертности, числа госпитализаций, клинических и лабораторных данных. С введением вакцинации в 1994 г. произошло снижение на 92% уровня госпитализации по поводу менингита, вызванного *H. influenzae* типа b, у детей младше 5 лет (сравнивались показатели 1995–2000 и 1988–1993 гг.). До введения вакцинации уровень госпитализации с гемофильным менингитом составлял 27 на 100 000 детского населения младше 5 лет, а с введением вакцинации снизился до 2 на 100 000. Несмотря на то, что общая заболеваемость гемофильным менингитом уменьшилась во всех этнических группах (в частности, до 3 на 100 000 среди Маори — коренного населения Новой Зеландии), отмечалось изменение соотношения по этническому признаку среди госпитализированных с гемо-

фильным менингитом детей, среди которых доля Маори возросла с 23 до 40% от общего количества случаев. Уровень госпитализации с эпиглоттитом также существенно снизился. Как оказалось, вакцинация против *H. influenzae* типа b ежегодно предотвращает 80 случаев гемофильного менингита и 30 случаев эпиглоттита у детей младше 5 лет в Новой Зеландии. Положительный эффект вакцинации был ниже у Маори, и поэтому в дальнейшем необходима работа по увеличению охвата вакцинацией слоев населения с высоким уровнем заболеваемости.

Эти данные свидетельствуют о том, что обеспечение надежной защиты против гемофильной инфекции является осуществимым мероприятием, как в развитых, так и в развивающихся странах [13].

Иммунизация против Hib-инфекции введена в календарь плановых профилактических прививок в Украине. Существует письмо МЗ РФ от 30.12.1997 г. № 2510/10099-97-32 «О профилактике гемофильной инфекции», разрешающее проведение вакцинации в России. Между тем, в большинстве регионов РФ, а также в Республике Беларусь и Казахстане специфическая профилактика Hib-инфекции не проводится даже в группах повышенного риска инфицирования. Основываясь на мировой практике, к таковым следует относить: лиц с иммунной недостаточностью любого генеза; детей закрытых детских коллективов; длительно и часто болеющих детей, в том числе детей с хронической патологией и патологией ЦНС; лиц, проживающих в регионах с высокой распространенностью Hib-инфекции.

В нескольких регионах РФ реализуется проект по анализу заболеваемости инвазивными формами Hib-инфекции с использованием предложенной ВОЗ методики Hib-RAT. Так, в Свердловской области расчетный показатель заболеваемости Hib-менингитами составил 18–23 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет. При этом расчетный показатель заболеваемости пневмонией, вызванной *H. influenzae* типа b, в этом регионе составил 80 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет. В республике Бурятия расчетный показатель заболеваемости Hib-менингитами составил 7–14 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет, в Казани и Чебоксарах 6–9 и 10–14, соответственно, в Краснодаре — 6–12, в Тульской области — 17–25, Новосибирске — 2,9, в Мурманске — 7–20 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет. При этом референтное значение заболеваемости Hib-менингитами в Москве, рассчитанное на основании этиологической расшифровки всех случаев бактериального менингита и популяционного надзора в течение 2 лет, составляет 5,7 на 100 000 детей в возрасте до 5 лет.

До получения анализа результатов уровня заболеваемости инвазивными формами Hib-инфекции в 13 субъектах РФ, эксперты стран-партнеров считают, что универсальная массовая вакцинация против инфекции, обусловленной *H. influenzae* типа b в рамках календаря профилактических прививок оправдана и должна определяться конкретной эпидемиологической обстановкой в регионе. С учетом возрастной структуры заболевших проведение прививок против Hib-инфекции целесообразно в течение первого полугодия жизни, одновременно с вакцинацией АКДС. Постепенное внедрение вакцины против Hib-инфекции, исходя из региональных особенностей, является эффективным способом добиться прогресса на пути создания контроля над инвазивными формами инфекции, обусловленной *H. influenzae* типа b [24].

### Вакцинация детей с различными отклонениями в состоянии здоровья

Хроническая патология является показанием для вакцинации против *Hib*-инфекции.

В последние десятилетия коренным образом изменились взгляды на показания и противопоказания для вакцинации детей с нарушением здоровья. То, что в течение многих лет рассматривали в качестве противопоказаний против прививок, в настоящее время трактуется как решающий аргумент в пользу обязательного проведения вакцинации. Пересмотр взглядов произошел под влиянием комплекса новых знаний. Стало очевидным, что дети с хронической патологией относятся к высокой группе риска при развитии острых инфекций, поскольку у них практически всегда происходит обострение этой патологии. Опыт многих стран, в том числе и России, свидетельствует о высокой эффективности иммунопрофилактики при охвате прививками 80–95% детей первых лет жизни, что выполнимо только при вакцинации и детей с нарушениями здоровья. Педиатры констатируют катастрофическое уменьшение доли здоровых детей в популяции [25].

По материалам исследований Научного центра здоровья детей РАМН, доля здоровых детей едва достигает 4–6%, а количество больных растет с раннего возраста. Так, число заболеваний детей первого года жизни выросло на 22%. Число патологических состояний, возникающих в перинатальном периоде, выросло в 2–3 раза [26].

Динамика заболеваемости детей в возрасте 0–14 лет характеризуется следующими данными. Частота эндокринной патологии увеличилась в 1,5 раза; болезней костно-мышечной системы и соединительной ткани — в 1,5 раза; анемии — в 1,3 раза; болезней системы кровообращения — в 1,3 раза; аллергических болезней — в 1,3 раза; новообразований — в 1,3 раза. Согласно наблюдениям специалистов Института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН, среди детей, обратившихся по поводу вакцинации, 57% страдали различными видами патологии. Поражения ЦНС выявляли у 15–30% обследованных, аллергию — у 20–30%; нарушения функции почек, печени и эндокринной системы — у 1–5% [27].

Для обоснования возможности и необходимости прививок на фоне хронических патологических процессов используют следующие аргументы: вакцинация, прежде всего, безопасна — современные препараты не обостряют перечисленные выше нарушения здоровья; дети с хронической патологией формируют выраженный поствакцинальный иммунитет, достаточный для защиты от соответствующих инфекций; у привитых существенно снижается риск обострения хронической патологии. Уровень безопасности существенно возрастает, если врач до проведения прививок оценивает состояние здоровья ребенка и в случае необходимости назначает рациональную профилактическую подготовку [28].

### Вакцинация детей против *Hib*-инфекции у детей с аллергическими заболеваниями

В последний год значительно возросла необходимость проведения вакцинации против гемофильной *b* инфекции, в том числе детям с аллергическими заболеваниями.

На сегодняшний день имеется опыт по вакцинации Акт-Хиб детей с различными проявлениями атопичес-

кого дерматита (согласно данным специалистов Института вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова РАМН). В поствакцинальном периоде отмечен полиморфизм общих и местных реакций, которые допускаются при применении данного препарата. Однако ни в одном случае они не выходили за обычные пределы. Об истинной частоте реакций трудно судить, поскольку он применялся в комбинации с Тетракоком, или другими вакцинами [27, 29]. Новыми являются также данные, полученные при вакцинации против гемофильной *b*-инфекции пациентов, страдающих бронхиальной астмой.

Принимая во внимание, что принцип действия данного типа вакцин заключается в выработке IgG-антител к полисахаридам *Haemophilus influenzae* типа *b* и, исходя из того, что специфическая иммунотерапия основана на выработке IgG-антител (как правило, сопровождающейся снижением концентрации соответствующих специфических IgE), а также с учетом высокой иммуногенности вакцин Пневмо-23 и Акт-Хиб были предприняты исследования для оценки возможности использования данных вакцин с целью специфической гипосенсибилизации у детей, страдающих бронхиальной астмой с бактериальной сенсibilизацией [29].

С целью изучения возможности снижения степени сенсibilизации к наиболее часто встречающимся бактериальным антигенам в результате однократного введения соответствующих профилактических вакцин были сформированы две группы исследования: 1-я группа — дети, вакцинированные Пневмо-23, 2-я группа — дети, вакцинированные Акт-Хиб. Выбор вакцинного препарата определялся преваляцией сенсibilизации к тому или иному бактериальному антигену, входящему в состав данных вакцин.

В процессе вакцинации препаратами Пневмо-23 и Акт-Хиб детей с бронхиальной астмой не отмечено ухудшения течения основного заболевания (увеличения частоты приступов бронхиальной астмы, необходимости дополнительного применения бронхолитиков, потребности в базисной фармакотерапии). Поствакцинальные общие и местные реакции возникали с одинаковой частотой у 5,7% привитых препаратом Пневмо-23 детей. После введения препарата Акт-Хиб отмечены только краткосрочные местные реакции (в виде гиперемии) у 11% детей с бронхиальной астмой. ОРВИ присоединялись в поствакцинальном периоде у 5,7% привитых детей только препаратом Пневмо-23.

У детей с бронхиальной астмой через 2–3 мес после однократного введения вакцины Акт-Хиб отмечено нарастание IgG-антител к полисахариду *H. influenzae* типа *b* и снижение IgE к антигену *H. influenzae* типа *b*. В то же время в группе сравнения уровни IgE и IgG-антител не изменились. Та же динамика наблюдалась и после вакцинации против пневмококковой инфекции. Это может свидетельствовать о специфическом гипосенсибилизирующем действии данных препаратов и целесообразности их использования для специфической иммунотерапии [29].

Таким образом, проведенные исследования показывают, что вакцинация при бронхиальной астме и атопическом дерматите, независимо от степени тяжести и течения, не стимулирует активности аллергического воспаления в респираторной системе и атопических проявлений в целом. Наблюдается благоприятное течение поствакцинального периода.

### Вакцинация детей против Нiв-инфекции с поражением центральной нервной системы

Основной принцип, которым должен руководствоваться врач общей практики в сельских районах или врач-педиатр: для детей с поражением нервной системы гораздо опаснее инфекция, чем возможные побочные эффекты вакцинации. Поэтому для этой группы недопустимы длительные и постоянные медицинские отводы от прививок, а в условиях эпидемиологической ситуации соответствующие прививки проводят без учета сроков медицинских отводов, даже при наличии умеренных проявлений острого или обострения хронического заболевания [28].

Этим детям прививки проводят в период исчезновения неврологической симптоматики или в период стойкой ремиссии, без признаков прогрессирования неврологического заболевания, нередко на фоне седативной и противосудорожной терапии [10].

Имеются данные о вакцинации против гемофильной b-инфекции (Акт-Хиб) детей с поражением ЦНС. Введение вакцины сопровождалось в 6% повышением температуры тела в пределах 37,5–38°C. Местные реакции в виде инфильтрата, отеков ткани и болезненности, возникающие в 12% случаев в первые 6–12 ч после вакцинации, исчезали через 2–3 дня независимо от кратности введения вакцины Акт-Хиб, а также от сочетания ее с другими вакцинными препаратами. Легкая возбудимость, капризность отмечена в 8% случаев в течение первых дней после вакцинации. В то же время, нельзя подтвердить, что возникшие реакции связаны конкретно только с введением вакцины Акт-Хиб. Скорее всего, это следствие сочетанного введения данной вакцины с другими вакцинными препаратами (в том числе, против дифтерии, столбняка коклюша, полиомиелита) [14].

### Вакцинация часто болеющих детей

Часто болеющие дети (ЧБД) — понятие, не являющееся диагнозом. В данную группу объединяют детей, для которых характерны частые, повторные респираторные заболевания. Результаты многочисленных эпидемиологических исследований свидетельствуют о том, что каждый ребенок переносит от 3 до 5 эпизодов ОРВИ в год. Если в возрасте до 3 лет ребенок болеет больше 3, а старше 3 лет — более 5 раз в год, таких детей относят к часто болеющим. В качестве причин частых заболеваний называют: раннюю социализацию детей, неблагоприятное эпидемиологическое окружение, наличие первичных иммунодефицитов, в том числе дефектов в системе интерферонов, очагов хронической инфекции (ЛОР-органов, желудочно-кишечного тракта), внутриутробных (врожденных) инфекций, фоновых соматических заболеваний, при которых возможно развитие вторичных иммунных нарушений, аллергических процессов, а также дисбиоза слизистых носоглотки и кишечника. Как правило, у часто болеющих детей выявляется несколько факторов риска [30].

Обследование ЧБД в динамике острого респираторного заболевания выявило, что в разгар болезни титр циркулирующих АТ был ниже, чем у редко болеющих и наряду с этим наблюдалась выраженная лимфопения. У 55% детей данной группы отмечено снижение уровня интерферона в сыворотке крови (63). Оказалось, что часто болеющие дети имеют достоверно более низкие титры лейкоцитарного интерферона (5,7 Ед/мл), чем дети, редко болеющие (11,3 Ед/мл). Это характеризует слабость

неспецифической противовирусной защиты у ЧБД. При изучении факторов местного иммунитета верхних дыхательных путей у детей с частыми острыми респираторными инфекциями в сравнении с редко болеющими детьми выявлено достоверное снижение содержания секреторного иммуноглобулина А ( $15,9 \pm 0,95$  и  $22,94 \pm 1,89$  мг% соответственно) и активности лизоцима ( $22,07$  и  $25,24 \pm 0,27$  мкг/мл соответственно) в носовом секрете [31].

Другие изменения в иммунном статусе отмечены у ЧБД в сочетании с патологией ЛОР-органов. У них была выявлена недостаточность клеточного звена иммунитета (от 25 до 100% детей по различным параметрам), а также дисиммуноглобулинемия (от 75 до 93,8% детей), что свидетельствует о нарушениях со стороны гуморального иммунитета. У 18,8% детей этой группы отмечается снижение абсолютного количества В лимфоцитов (65). Следовательно, у детей с частыми вирусными заболеваниями, а также с сопутствующей патологией имеются нарушения различных показателей иммунного статуса [1, 13, 26].

Обобщая обзор современной литературы, зарубежные и отечественные исследования, а также опыт работы Центра вакцинопрофилактики НЦЗД РАМН, можно отметить, что внедрение в педиатрическую практику пневмотропных вакцин (в том числе вакцины против гемофильной инфекции типа b) может значительно расширить комплекс мероприятий, направленных на профилактику инфекционных заболеваний верхних дыхательных путей у детей из группы часто болеющих [32].

### Вакцинация Хиб-вакциной детей с патологией почек и мочевыводящих путей

Болезни почек широко распространены в детском возрасте. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о ежегодном увеличении числа больных в детской популяции. Частота заболеваний органов мочевой системы в среднем составляет 29:1000 детского населения [33]. Инфекция мочевыводящих путей занимает ведущее место в структуре патологии детского возраста после ОРВИ и встречается у 5% девочек и 1–2% мальчиков. Среди детей в возрасте до 1 года пиелонефрит наблюдается с частотой 1%. Гломерулонефрит выявляется у 0,7–14 из 1000 детей [34].

У детей с нефропатологией выявлены разнообразные количественные и функциональные изменения со стороны иммунной системы. В большей степени нарушения клеточного и гуморального иммунитета выявляются при гломерулонефрите и в терминальной стадии нефропатий — хронической почечной недостаточности (ХПН) [25]. Состояние иммунологической недостаточности приводит в дальнейшем к повышению частоты и утяжелению течения инфекций у таких детей. При этом вторичные инфекции, осложняющие течение основного процесса, иногда выходят на первый план и определяют прогноз заболевания. Так, нередким осложнением при нефротическом синдроме являются перитониты, вызванные *Streptococcus pneumoniae* группы А, *Haemophilus influenzae* типа b [22].

Специалистами ВОЗ накоплен большой опыт по иммунизации детей с данной патологией, и они настоятельно рекомендуют использовать любую возможность проведения прививок таким детям, при этом календарь профилактических прививок должен быть расширен за счет включения в него вакцинации против пневмококковой ин-

фекции, гемофильной b-инфекции, ветряной оспы, гепатита В и гриппа.

Опыт проведения прививок у детей с врожденной почечной патологией невелик. Такие дети нуждаются в индивидуальном подходе, при этом следует, прежде всего, ориентироваться на степень компенсации почечных функций [35].

Имеются данные, что у детей с гломерулонефритом и хронической почечной недостаточностью достоверно выше риск заболеваний, вызванных *Haemophilus influenzae* типа b. Особая значимость вакцинации этого контингента против Hib-инфекции подтверждается более тяжелым течением заболевания по сравнению со здоровой популяцией.

Схема иммунизации детей с ГН и ХПН не отличается от таковой у здоровых детей. Вакцинация против *Haemophilus influenzae* типа b безопасна и эффективна. Даже у пациентов с трансплантатом почки и значительным иммунодефицитом, обусловленным агрессивным курсом иммуносупрессивных препаратов, через 6 и 12 нед после прививки регистрировали высокие значения специфических АТ, сопоставимые с данными в контрольной группе [36].

#### **Вакцинация против гемофильной инфекции детей с дефектами иммунной системы**

Капсульные возбудители (пневмококк, гемофильная палочка, менингококк) особо опасны для больных с аспленией (дефект образования IgM-антител). Высокий риск пневмонии у лиц с аспленией (заболеваемость 226 на 100 000 больных) и ее тяжесть сохраняется десятилетиями после удаления селезенки [9]. По данным зарубежных авторов, спленэктомия, произведенная по поводу серповидно-клеточной анемии, талассемии и травмы, значительно увеличивает смертность. Показатель смертности у детей, перенесших спленэктомию, по сравнению с неоперированными при травме увеличивается в 50 раз, при серповидно-клеточной анемии — в 350 раз и при талассемии — еще больше. Самой частой причиной смерти этих детей является септицемия. Наиболее опасными патогенами, вызывающими септицемию с летальным исходом у детей, перенесших спленэктомию, являются *Str. pneumoniae*, *H. influenzae b* и *N. meningitidis*. Вакцинация этих больных гемофильной вакциной дает достаточный уровень защиты, является безопасной и рекомендуется лицам с аспленией и нейтропенией [10].

Детям как ВИЧ-инфицированных матерей, так и с доказанной ВИЧ-инфекцией помимо календарных прививок настоятельно рекомендуется проведение активной профилактики Хиб-инфекции (начиная с 3 мес). Ответ на вакцину Акт-Хиб у инфицированных и не инфицированных детей матерей с ВИЧ не отличался от такового в контроле [9].

#### **Вакцинация детей с онкологическими заболеваниями**

В ряде исследований иммунологического статуса у пациентов с ОЛЛ (острым лимфобластным лейкозом) в остром периоде и периоде ремиссии показаны нарушения в системе клеточного иммунитета, что приводит к повышенной чувствительности больных ОЛЛ к инфекционным агентам [37]. Проводимая цитостатическая терапия углубляет имеющиеся нарушения и способствует развитию

иммунодефицитов, которые могут сохраняться некоторое время после ее отмены, что может приводить к большей восприимчивости к инфекционным агентам у больных ОЛЛ даже в периоде ремиссии [37, 38]. Поэтому возникла необходимость в проведении исследований, связанных с изучением возможности защиты пациентов против различных инфекций (в том числе гемофильной инфекции). Активная иммунизация проводилась как в периоде ранней ремиссии ОЛЛ, вызванной химиотерапевтическим лечением, так и в состоянии стабильной ремиссии после его прекращения. При этом было показано, что детям на фоне проводимой цитостатической терапии можно применять различные инактивированные вакцины (в том числе Hib-вакцина). Ridway D. получил неплохие результаты при иммунизации пациентов с ОЛЛ против гемофильной инфекции. Через 1 мес после ревакцинации у 84% привитых присутствовали АТ к гемофильной палочке типа b [39].

Таким образом, в последние годы наши зарубежные коллеги показали необходимость и возможность защиты пациентов с ОЛЛ от некоторых бактериальных (в том числе и гемофильной инфекции) и вирусных инфекций при помощи активной иммунизации. Кроме того, финские исследователи предполагают, что вакцинация против Hib-инфекции в раннем возрасте (с 3 мес жизни) снижает риск развития лейкемии [40].

По данным зарубежных авторов пациенты с онкологическими заболеваниями, получавшие иммуносупрессивную терапию, слабее отвечают на полисахаридные вакцины, чем здоровые дети контрольной группы. Дети, закончившие лечение по поводу солидных опухолей и лейкоза в сроки от 2 до 10 лет, отвечают на вакцинацию аналогично здоровым детям, хотя более медленно достигают протективных титров поствакцинальных антител [41].

#### **Вакцинация недоношенных детей**

Проблема вакцинации недоношенных детей возникла практически в самом начале вакцинальной эры, когда эти дети рассматривались как «группа риска» и их вакцинация в календарные сроки считалась невозможной [25].

Исследованиями последних лет показано, что основные показатели Т и В клеточной системы иммунитета у недоношенных детей 28–36-недельного гестационного возраста, хотя и отличаются от таковых у доношенных некоторыми признаками незрелости, в целом способны к выполнению своих функций в полном объеме, так что нет оснований в их способности отвечать на введение белковых антигенов (не требующих участия Т клеточного звена) адекватной выработкой антител [42].

Также в литературе опубликованы наблюдения о том, что применение разных конъюгированных вакцин гемофилюса b у недоношенных детей в календарные сроки (в возрасте 2, 4, 6 мес) сопровождается неодинаковым (55–87%) процентом сероконверсии (80).

Приведенные данные показывают, что основная цель вакцинации детей с хронической патологией — защита от инфекций, представляющих угрозу их здоровью. Расширение знаний медицинских работников по этим вопросам позволит больным с хроническими заболеваниями не только шире воспользоваться благами включенных в календарь прививок, но и предотвратить возможные осложнения, связанные с рядом «внекалендарных» инфекций [25].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Хаусдорф В. Вакцинация против инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae* типа b: неоправданная инициатива или насущная потребность? // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2006. — № 2. — С. 4–7.
2. Костинов М.П., Гурвич Э.Б. Вакцины нового поколения в профилактике инфекционных заболеваний. — Москва 2002. — С. 5–8, 117–123.
3. Рыжов А.А., Костинов М.П., Магаршак О.О. Применение вакцин против пневмококковой и гемофильной типа b инфекции у лиц с хронической патологией // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2004. — № 6. — С. 24–27.
4. «О профилактике гемофильной инфекции». Письмо Минздрава Российской Федерации № 2510 / 10099-97-352 от 30.12.97.
5. Claesson B.A., Trollfors B., Lagergard T. et al. Clinical and immunological responses to the capsular polysaccharide of *Haemophilus influenzae* type b alone or conjugated to tetanus toxoid in 18 to 23 months old children // J. Pediatr. — 1988. — №. 112. — P. 695–702.
6. Инфекционные болезни у детей / Под ред. Д. Марри. — Москва, 2006. — С. 111, 137, 169, 224–236.
7. The Pan American Health Organization P. *Haemophilus influenzae* type b: Epidemiology and Prevention // ПАНО.
8. Намазова Л.С., Таточенко В.К. и др. Вакцинация против гриппа, пневмококковой, менингококковой и Hib-инфекции часто болеющих детей. Пособие для врачей. — Москва, 2005. — С. 3–9, 34–40.
9. Иммунопрофилактика — 2007. (Справочник — 8-е издание, дополненное) / Под ред. В.К. Таточенко и Н.А. Озерецковского. Москва, 2007. — С. 95–96, 115–117, 123, 129.
10. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Вакцинопрофилактика. Настоящее и будущее. — Москва, 2001. — С. 195–198.
11. WHO. Position Paper on *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines // Weekly Epidemiological Record. — 1998; № 10 (73). — P. 64–71.
12. Горбунов М.А., Павлова Л.И., Чупринина Р.П. и др. Результаты регистрационных клинических испытаний вакцины Акт-Хиб производства фирмы «Пастер Мерье Коннот», Франция // Журн. микробиол. — 1999. — № 2. — С. 45–48.
13. Современное состояние проблемы Hib-инфекции в Беларуси, Казахстане, России и Украине (заявление группы экспертов в области вакцинопрофилактики) // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. — 2006. — № 3. — С. 5–11.
14. Костинов М.П. Первый Российский опыт вакцинации детей против Hib-инфекции // Бюл. Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики. — 1999. — № 2. — С. 8.
15. Melnick J. International prospects for combined vaccines with emphasis on quadrivalent diphtheria — tetanus — pertussis — hepatitis B vaccine // Ann. N. Y. Acad. Sci. — 1995. — № 754. — P. 267–272.
16. Таточенко В.К., Катосова Л.К., Федоров А.М. Данные о роли гемофильной палочки B в патологии детского возраста (аналитический обзор). — Москва, 2003. — С. 2–12.
17. Nicol M., Huebner R., Mothupi R. et al. *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine diluted tenfold in diphtheria — tetanus — whole cell pertussis vaccine: a randomized trial // Pediatr. Infect. Dis. J. — 2002. — № 21 (2). — P. 138–141.
18. Инструкция по применению вакцины Хиберикс.
19. Schmitt H.J., Zepp F., Muschenbom S. et al. Immunogenicity and reactogenicity of a *Haemophilus influenzae* type b tetanus conjugate vaccine when administered separately or mixed with concomitant diphtheria-tetanus-toxoid and acellular pertussis vaccine for primary and for booster immunization // Eur. J. Pediatr. — 1998. — № 157. — P. 208–214.
20. Dagan R., Igbaria K., Pignansky L. et al. Safety and immunogenicity of a combined pentavalent diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliovirus and *Haemophilus influenzae* type b tetanus conjugate vaccine in infants // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1997. — V. 16(12). — P. 1113–1121.
21. Peltola H. Worldwide *Haemophilus influenzae* type b Disease at the Beginning of the 21<sup>st</sup> Century: Global Analysis of the Disease Burden 25 Years after the Use of the Polysaccharide Vaccine and a Decade after the Advent of Conjugates // Clin. Microbiol. Rev. — 2000. — № 13. — P. 302–317.
22. Ribeiro G.S. R.J., Cordeiro S.M. et al. Prevention of *Haemophilus influenzae* type b (Hib) meningitis and emergence of serotype replacement with type a strains after introduction of Hib immunization in Brazil // J. Infect. Dis. — 2003. — V. 187. — P. 109–116.
23. Almuneef M.A.M., Memish Z., Alalola S. Bacterial meningitis in Saudi Arabia: the impact of *Haemophilus influenzae* type b vaccination // J. Chemother. — 2001. — V. 13 (Suppl. 1). — P. 34–39.
24. Баранов А.А., Горелов А.В., Задорожная В.И. и др. Комбинированные вакцины в национальных календарях профилактических прививок для детей в Беларуси, Казахстане, России и Украине // Педиатрическая фармакология. — 2007. — Т.4, № 1. — С. 8–12.
25. Вакцинопрофилактика при нарушении здоровья // К IX съезду педиатров России / Под ред. Б.Ф. Семенова, А.А. Баранова. — Москва, 2001. — С. 3–5; 38–39; 190; 244; 295; 303; 323.
26. Физиология роста и развития детей и подростков (Теоретические и клинические вопросы) / Под ред. А.А. Баранова, Л.А. Щеплягиной. — Москва, 2000. — С. 584.
27. Семенов Б.Ф. Хроническая патология и вакцинация // Вакцинация. — 1999. — № 6. — С. 3.
28. Костинов М.П. Вакцинация детей с нарушенным состоянием здоровья. Практическое руководство для врачей. — Москва, 2002. — С. 7–9, 12–152.
29. Костинов М.П. Вакцинация детей с аллергическими заболеваниями. В кн: Детская аллергология / Под ред. А.А. Баранова, И.И. Балаболкина. — Москва, 2006. — С. 668–669.
30. Намазова Л.С. ОРИ у детей: что важнее — лечение или профилактика? // Лечащий врач. — 2002. — № 1–2. — С. 4–8.
31. Состояние здоровья и диспансеризация детей раннего возраста / Под ред. Черток Т.Я., Ниш Г. — М.: Медицина, 1987. — С. 256.
32. Намазова Л.С., Таточенко В.К. и др. Вакцинация против гриппа, пневмококковой, менингококковой и Hib-инфекции часто болеющих детей. Пособие для врачей. — Москва, 2005. — С. 3–9; 34–40.
33. Коровина Н.А., Астафьева А.Н., Машковцева И.А. Диагностическое значение лабораторных и инструментальных методов исследования при пиелонефрите у детей раннего возраста // Педиатрия. — 1993. — № 3. — С. 89–94.
34. Справочник педиатра / Под ред. М.Я. Студеникина. — Москва, 1994. — С. 400.
35. Профилактика и мониторинг поствакцинальных осложнений. Пособие для врачей. — Москва, 2004. — С. 43–44.
36. Sever M.S., Yildiz A., Eraksov H. et al. Immune response to *Hhaemophilus influenzae* type b vaccination in renal transplant recipients with well-functioning allografts // Nephron. — 1999. — V. 81, № 1. — P. 55–59.
37. Ковалева Л.Г. Острые лейкозы. М.: Медицина, 1990. — С. 167–176.
38. Гематология детского возраста / Под ред. Н.К. Алексеевой. — М.: Гиппократ, 1988. — С. 19–85, 389–520.
39. Kung F.H., Orgel H.A., Wallace W.W., Hamburger R.N. Antibody production following immunization with diphtheria and tetanus toxoids in children receiving chemotherapy during remission of malignant disease // Pediatrics. — 1984. — V. 74, № 1. — P. 86–89.
40. Anvinen A., Hukulinen J., Croves F. // Br. J. Cancer. — 2000. — № 87 (7). — P. 956–958.
41. Vaccin. *Haemophilus influenzae* Vaccines // Ariel FAB. — 1992. — P. 353.
42. Студеникин В.М. Становление лимфоидной системы и особенности мембранных рецепторов иммунокомпетентных клеток в раннем онтогенезе: Автореф. дис. ... докт. наук. — Москва, 1997.