

Д.Ю. Качанов^{1, 2}, Т.В. Шаманская¹, К.В. Добренков¹, С.Р. Варфоломеева¹

¹ Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии, Москва

² Московский областной онкологический диспансер, Балашиха

Особенности иммунопрофилактики детей с онкологическими заболеваниями

Контактная информация:

Варфоломеева Светлана Рафаэлевна, доктор медицинских наук, заведующая отделом детской и подростковой онкологии Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздравсоцразвития России

Адрес: 117997, Москва, Ленинский проспект, д. 117, корп. 2, e-mail: varfolomeeva-07@mail.ru

Статья поступила: 25.01.2010 г., принята к печати: 27.04.2010 г.

Дети, страдающие онкологическими заболеваниями, относятся к группе иммунокомпрометированных больных. Они в большей степени подвержены риску тяжелого течения «банальных» инфекций детского возраста. Выработка безопасных и эффективных методов специфической иммунопрофилактики контролируемых инфекционных болезней у этого контингента детей — одна из важнейших задач современной медицины. Важно также правильно организовать вакцинацию окружающих пациента лиц для исключения риска развития поствакцинальных осложнений у больного (невакцинированного) ребенка. В статье представлен подробный обзор имеющегося в мире опыта вакцинации детей со злокачественными новообразованиями. Представлены современные принципы иммунопрофилактики у детей, получающих как стандартную противоопухолевую терапию, так и перенесших трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток.

Ключевые слова: дети, злокачественные новообразования, вакцинация.

Онкологическая патология, несмотря на относительную редкость в детской популяции (12–15 на 100 тыс. детского населения), занимает второе место в структуре смертности детей в возрасте 1–14 лет [1, 2]. Неудачные исходы терапии злокачественных новообразований у детей могут быть связаны как с агрессивным/рефрактерным течением опухолевого процесса, так и с осложнениями, развившимися на фоне лечения.

Одно из ведущих мест в структуре осложнений противоопухолевого лечения занимают инфекции. Дети, страдающие злокачественными новообразованиями, подвержены высокому риску инфекций, вызванных бактериями, грибами, вирусами и простейшими, а спектр возбудителей зависит как от самого заболевания, так и от вида лечения. В свою очередь, повышенный риск развития инфекционных осложнений обусловлен как самой болезнью, так и нарушением всех звеньев

D.Y. Kachanov^{1, 2}, T.V. Shamanskaya¹, K.V. Dobrenkov¹, S.R. Varfolomeeva¹

¹ Federal Clinical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow

² Moscow Regional Oncological Hospital, Balashiha

Vaccination of children with malignancies

Children suffering from oncological diseases fall into the group of immunocompromised patients. They are more at risk of severe children's banal infections. Development of safe and efficient methods for immunological prevention of preventable infectious diseases in this group of children is one of priorities for modern medicine. It is also important to properly organise the process of vaccinating the persons surrounding the patient to eliminate the risk of postvaccinal complications in the sick (non-vaccinated) child. The article provides a detailed overview of the global experience in vaccinating children with malignant neoplasms. It describes modern principles of immunological prevention in children both being administered the standard anticancer therapy and those have undergone transplantation of hemopoietic stem cells.

Key words: children, malignancy, vaccination



противоинфекционной резистентности в результате противоопухолевой терапии. Среди факторов, ответственных за увеличение числа инфекционных осложнений у данной группы пациентов, следует указать нарушение целостности физиологических барьеров (кожа, слизистая оболочка), нарушение питания и изменение микрофлоры организма пациента, миелосупрессию, нарушение клеточного и гуморального звеньев иммунитета [3]. Контроль инфекционных осложнений является ключевым элементом сопроводительной терапии пациентов с различными болезнями, приводящими к нарушениям в системе иммунитета.

Всех детей, страдающих злокачественными новообразованиями, в зависимости от интенсивности проводимой терапии можно разделить на две группы: пациенты, получающие противоопухолевую терапию без трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — таких большинство, и пациенты, которым проведена ТГСК. Реципиенты гемопоэтических стволовых клеток выделяются в особую группу, поскольку перечисленные выше дефекты иммунитета проявляются у них в еще большей степени, чем у детей, получающих терапию стандартными дозами химиопрепаратов, а восстановление иммунной системы занимает годы [4].

При ряде злокачественных новообразований, таких как лейкозы и лимфомы, нарушения системы иммунитета отмечаются уже в дебюте болезни и обусловлены влиянием опухоли на иммунную систему. Некоторые виды данной патологии, такие как лейкозы и лимфома Ходжкина, могут влиять на функцию лимфоцитов, приводя к нарушению адаптивного иммунитета [5]. Вместе с тем, общий уровень иммуноглобулинов и уровень антител против многих вакцинальных антигенов в дебюте заболевания у больных с лейкозами находится в пределах возрастной нормы [6, 7].

Вид проводимой терапии оказывает наиболее существенное влияние на систему иммунитета [4, 8]. Современные протоколы терапии злокачественных новообразований являются риск-адаптивными: при одном и том же виде онкологической патологии пациенты могут получать различную по интенсивности терапию в зависимости от наличия определенных факторов риска, распространенности опухолевого процесса и особенностей самого пациента.

Разработка и внедрение в практику детской онкологии моноклональных антител может оказывать выраженное специфическое влияние на отдельные звенья иммунной системы. Примером может служить ритуксимаб, представляющий собой химерные моноклональные антитела, специфичные к CD20 антигену, который в настоящее время активно используется при В-клеточных лимфопролиферативных болезнях у детей. Применение ритуксимаба приводит к значительной деплеции пула В лимфоцитов [9].

Большое число работ посвящено оценке изменений компонентов системы иммунитета у детей, получающих противоопухолевую терапию по поводу онкологической патологии, прежде всего острого лимфобластного лейкоза [10–14]. Полное восстановление количественных и качественных показателей В и Т лимфоцитов занимает примерно 6 месяцев от момента окончания противоопухолевой терапии. Восстановление уровня иммуноглобулинов занимает, как правило, один год [10].

В более поздних работах показано, что интенсификация режимов противоопухолевой терапии коррелирует с удлинением периода восстановления показателей иммунной системы у детей. Выявлено, что у детей раннего возраста выраженность иммуносупрессии выше, чем у детей старшего возраста [13, 15, 16].

Известно, что после проведения противоопухолевой терапии происходит снижение концентрации специфических антител против вакцинальных антигенов ниже протективного уровня. В результате возникает необходимость ревакцинации данной группы больных [4, 8]. Изучению снижения концентрации специфических антител против вакцинальных антигенов было посвящено большое количество опубликованных исследований, преимущественно у больных с острым лимфобластным лейкозом [6, 7, 17–20]. Van Tilburg C.M. с соавт. [21] провели детальный анализ данной проблемы, используя результаты 8 исследований у больных с острым лимфобластным лейкозом. После окончания химиотерапии процент пациентов, сохранивших протективный уровень антител против дифтерии, варьировался от 17 до 98%, против коклюша — 27–82%, столбняка — 20–98%, полиомиелита — 62–100%; *Haemophilus influenzae* тип b — 35–100%, паротита — 29–92%, кори — 29–60%, краснухи — 72–92%. Столь большие расхождения в результатах различных исследований объясняются несколькими причинами: использованием различных нормативов для определения понятия «протективный уровень»; относительно небольшим числом пациентов, включенных в некоторые исследования; различиями в вакцинах, используемых в разных странах, и ответом на иммунизацию в разных популяциях [21].

Интересной представляется работа немецких авторов, в которой проведен анализ иммунитета к *Streptococcus pneumoniae* у детей, получивших терапию по поводу острого лимфобластного лейкоза [22]. Ни один ребенок не был вакцинирован против пневмококка до дебюта болезни. Определялись уровень специфических антител к наиболее распространенным серотипам пневмококка и подклассы лимфоцитов через 3 и 9 месяцев от момента окончания терапии. В течение периода наблюдения происходило восстановление уровня IgG, IgG₂ и подклассов лимфоцитов. Вместе с тем, уровень специфических антител к пневмококку не нарастал, оставаясь ниже значений, характерных для здоровых невакцинированных детей и даже ниже протективного уровня. Эти данные подтверждают предположения, что после окончания терапии злокачественного новообразования дети остаются предрасположенными к развитию инвазивной пневмококковой инфекции, поднимая вопрос о необходимости вакцинации данного контингента больных.

В настоящее время опубликовано несколько исследований, оценивавших риск развития вакциноуправляемых инфекций у детей со злокачественными новообразованиями [23–25]. В частности, получены данные в отношении риска инфицирования *S. pneumoniae*.

Исследование, проведенное в Германии, оценило риск развития инвазивных пневмококковых инфекций у детей с острым лимфобластным лейкозом [23]. Относительный риск развития инвазивной пневмококковой инфекции по сравнению с общей популяцией составил 11,4 (95%; доверительный интервал 5,6–20,9), при этом наибольший риск выявлен у детей в возрасте 5–9 лет —



50,6 (95%; доверительный интервал 16,1–122,1). Чрезвычайно важным наблюдением явилось то, что у 5 пациентов (45,4%) инфекция развилась на этапе поддерживающей терапии, как правило, не сопряженной с выраженной нейтропенией.

Эпидемиологическое исследование, проведенное в Дании, подтвердило более ранние наблюдения, указывающие на повышенный риск развития инвазивных пневмококковых инфекций у детей с хронической патологией [24]. Доказаны значимость злокачественных новообразований, спленэктомии, трансплантации костного мозга или солидных органов как факторов риска инвазивных пневмококковых инфекций.

Помимо повышенного риска развития инфекционных осложнений, у детей с онкологической патологией возможно более тяжелое течение ряда вакциноуправляемых инфекций, таких как корь и ветряная оспа [26, 27].

Отдельного рассмотрения заслуживают пациенты, имеющие функциональную или анатомическую асплению. Селезенка является ключевым органом, вовлеченным в механизмы врожденного и приобретенного иммунитета. Нарушения функции селезенки проявляются сниженной продукцией антител к полисахаридным антигенам, снижением уровня IgM и пропердина (белка системы комплемента) [28, 29]. При злокачественном новообразовании аспления может являться следствием спленэктомии или лучевой терапии на область селезенки (функциональная аспления). Дети с нарушением функции селезенки имеют высокий риск развития фульминантного сепсиса, вызванного инкапсулированными бактериями, преимущественно *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *Neisseria meningitidis*. Вероятность развития сепсиса и ассоциированная летальность у детей выше, чем у взрослых. Наибольшая смертность отмечается у детей первых 2 лет жизни.

Пожизненный риск развития жизнеугрожающей инфекции у больных с аспленией составляет 5%. При этом наибольшее число случаев регистрируется в течение первых 3 лет от момента облучения/удаления селезенки: 30% случаев на протяжении первого года и 50% в течение первых 2 лет [28]. Однако, случаи жизнеугрожающего сепсиса описаны и через 20 лет после спленэктомии. В исследовании G. E. Schutze с соавт. проанализированы 26 эпизодов инвазивных пневмококковых инфекций, развившихся у детей с врожденной аспленией или удаленной хирургическим путем селезенкой. 75% больных были вакцинированы против пневмококка с использова-

нием полисахаридной вакцины, 82% пациентов получали с профилактической целью антибактериальные препараты. Тем не менее, смертность в данной группе больных составила 27% [30].

В связи с высоким риском развития сепсиса все пациенты, которым планируется проведение спленэктомии или облучение селезенки, должны быть вакцинированы против *S. pneumoniae*. При этом вакцинация должна быть завершена не менее чем за 14 дней до операции или лучевой терапии. У пациентов с лимфомой Ходжкина, по возможности, вакцинация должна быть проведена за 7–10 дней до начала терапии, поскольку в более поздние сроки существенно уменьшается частота иммунологического ответа [50]. Кроме того, рекомендуется проведение ревакцинации через 3–5 лет (табл. 1) [28]. Следует отметить, что аспления не является противопоказанием к проведению вакцинации, в том числе и живыми вакцинами. Более того, больным с аспленией показано проведение ежегодной вакцинации против гриппа, а также против ветряной оспы [28]. Кроме вакцинации, всем пациентам с аспленией должны проводить антибактериальную терапию [28, 29]. Комитет по стандартам в области гематологии Великобритании рекомендует проводить профилактику всем больным с нарушением функции селезенки пожизненно, особенно в первые 2 года от момента спленэктомии, и всем детям до достижения ими 16 лет [52]. Препаратом выбора является феноксиметилпенициллин, альтернативой могут служить амоксициллин или эритромицин. Доза феноксиметилпенициллина составляет 125 мг 2 раза в день для детей в возрасте младше 5 лет, 250 мг 2 раза в день в возрасте старше 5 лет. Доза амоксициллина также зависит от возраста: 20 мг/кг в сут 2 раза в день для детей 2–5 лет, 250 мг 2 раза в день — у детей старше 5 лет [28].

Особую группу больных с точки зрения контроля инфекционных осложнений представляют реципиенты гемопоэтических стволовых клеток [31]. Спектр возбудителей инфекционных осложнений определяется кинетикой восстановления различных звеньев иммунной системы. Условно посттрансплантационный период разделяют на 3 фазы: раннюю (дни от 0 до +30), промежуточную (дни от +30 до +100) и позднюю (после +100 дня). Для целей настоящей работы наибольший интерес представляет поздняя посттрансплантационная фаза, поскольку в более ранние сроки реципиенты находятся под пристальным контролем врачей-трансплантологов. Следует отметить, что риск развития инфекционных осложнений гораздо выше у реципиентов аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток по сравнению с реципиентами аутологичной трансплантации.

Спектр основных возбудителей после 100-го дня от момента трансплантации представлен инкапсулированными микроорганизмами, такими как *S. pneumoniae*, *H. influenzae* тип b и вирусом *Varicella-zoster*. Активная хроническая реакция трансплантат-против-хозяина — основной фактор риска инфекционных осложнений в позднюю фазу. Другими факторами риска являются: стероидная терапия, функциональный гипоспленизм, замедленная реконституция CD4+ лимфоцитов, гипогаммаглобулинемия (особенно снижение IgG₂), нарушенная опсонизирующая активность [31–33]. G. E. Schutze с соавт. показали, что медиана времени от момента трансплантации до развития пневмококковых инфекций

Таблица 1. Вакцинация больных перед проведением спленэктомии [28]

Неделя	Вакцина
0	Конъюгированная вакцина против <i>H. influenzae</i> тип b
0	Конъюгированная пневмококковая вакцина
0	Конъюгированная менингококковая вакцина
2	Полисахаридная менингококковая вакцина
8	Конъюгированная пневмококковая вакцина
16	Полисахаридная пневмококковая вакцина



Таблица 2. Рекомендации по вакцинации реципиентов аутологичной и аллогенной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток [53, с изменениями]

Вакцина*	Рекомендации по использованию	Сроки введения (месяцы)	Кратность введения
Конъюгированная пневмококковая вакцина	Рекомендована	3–6	3–4 ¹
Вакцина против столбняка, дифтерии, коклюша	Рекомендована	6–12	3
Конъюгированная вакцина против <i>Haemophilus influenzae</i> тип b	Рекомендована	6–12	3
Менингококковая вакцина	Согласно Национальному календарю прививок	6–12	1
Инактивированная полиомиелитная вакцина	Рекомендована	6–12	3
Рекомбинантная вакцина против гепатита b	Согласно Национальному календарю прививок	6–12	3
Инактивированная вакцина против гриппа	Рекомендована	4–6	1–2 ²
Вакцина против кори, краснухи и паротита	Рекомендована	24	1–2 ³

Примечание.
¹ После введения 3 доз конъюгированной пневмококковой вакцины возможно однократное введение 23-валентной полисахаридной вакцины для расширения спектра антител в отношении серотипов, не включенных в конъюгированную вакцину.
² Детям в возрасте < 9 лет рекомендовано введение 2 доз вакцины с интервалом в 1 месяц ежегодно от момента трансплантации до достижения возраста 9 лет.
³ Детям предпочтительно введение 2 доз вакцины.
* — Про ветряную оспу см. ниже.

у 18 реципиентов гемопоэтических стволовых клеток детского возраста составила 15 месяцев (разброс от 1 дня до 54 месяцев) [34]. Серотипы пневмококка, выделенные у больных, соответствовали спектру возбудителей у иммунокомпетентных пациентов. Все реципиенты как аутологичной, так и аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток подлежат обязательной вакцинации. В 2009 г. опубликованы подробные рекомендации, представляющие собой консенсус экспертов из Европы и Северной Америки по вакцинации таких пациентов [53]. Подробная схема вакцинации представлена в табл. 2. Для оценки иммунологического ответа на вакцинацию против отдельных инфекций (пневмококк, гепатит В) рекомендуется определение уровней специфических антител. Оценка ответа на вакцинацию проводится не ранее 1 месяца от момента введения последней дозы вакцины. В случае неадекватного иммунологического ответа вопрос о проведении ревакцинации против пневмококка рассматривается индивидуально. Серонегативным пациентам рекомендована полная повторная вакцинация против гепатита В. Кроме того, в отдаленные сроки после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток всем реципиентам необходимо определение уровня специфических антител к гепатиту В, кори, дифтерии, столбняку и полиомиелиту. Тестирование проводят каждые 4–5 лет. Определение уровней специфических антител к пневмококку проводят каждые 2 года в течение первых 4-х лет после специфического лечения. Вопрос о необходимости ревакцинации решается индивидуально. Следует отметить, что вопрос о возможности вакцинации данного контингента боль-

ных всегда решается врачом-трансплантологом, поскольку конкретные сроки введения вакцин могут зависеть от статуса больного и клинической ситуации (например, течение хронической реакции трансплантат против хозяина, проведение иммуносупрессивной терапии). До настоящего времени в России не разработаны единые национальные рекомендации по вакцинопрофилактике у детей с иммунодефицитными состояниями. Решение вопроса о сроках проведения вакцинации чаще всего принимается детским онкологом, а не педиатром. В современных отечественных руководствах вопросы вакцинации детей с нарушением иммунитета изложены недостаточно полно и, как правило, описывают международный опыт, не давая конкретных рекомендаций [35]. Следствием отсутствия единых стандартов являются существенные различия в практике вакцинации в регионах и клиниках РФ: большинство детей, излеченных от злокачественных новообразований, не вакцинируются вообще, вакцинируются по «индивидуальному» графику, или спустя годы после окончания специального лечения. Каковы же основные возражения против иммунизации пациентов со злокачественными новообразованиями? Основной причиной, по которой детям с онкологическими заболеваниями в России не проводится вакцинация, является опасение по поводу развития осложнений. В настоящее время доказано, что использование инактивированных вакцин у детей со злокачественными новообразованиями, даже на этапе проведения противоопухолевой терапии, является безопасным и не приводит к повышению числа поствакцинальных осложнений [4, 8, 9]. При этом на безопасность вакцинации не влияет



вид инаktivированной вакцины: убитый цельный микроорганизм, рекомбинантная, субъединичная, полисахаридная, конъюгированная вакцины [36].

Больным, получающим иммуносупрессивную терапию, действительно нельзя проводить иммунопрофилактику живыми вакцинами, что связано с возможностью развития тяжелых инфекций, обусловленных вакцинальным штаммом микроорганизма. Противопоказаны следующие вакцины:

- БЦЖ;
- оральная полиомиелитная;
- оральная брюшнотифозная;
- против кори, эпидемического паротита и краснухи;
- против желтой лихорадки.

Вакцинация против ветряной оспы: живая аттенуированная вакцина против ветряной оспы является эффективной и безопасной при использовании у иммунокомпрометированных больных [39, 40]. Основным побочным эффектом, развивающимся у 50% больных, является появление ветрянкоподобной сыпи примерно через 1 месяц после вакцинации [39]. В подобных случаях назначается ацикловир. Сероконверсия отмечается более чем у 95% больных после двукратного введения вакцины [41]. Вакцинация больных приводит к уменьшению частоты встречаемости ветряной оспы и *Herpes zoster*, а в случае развития инфекции, вызванной «диким» штаммом вируса, — к легкому течению болезни [41]. Условиями проведения вакцинации являются ремиссия более 12 месяцев, число лимфоцитов более $1,2 \times 10^9/\text{л}$, возможность прерывания терапии на 1 неделю до и 1 неделю после вакцинации. Рекомендовано введение двух доз вакцины с интервалом 1–3 месяца [42]. Большинство экспертов едины во мнении, что использование данной вакцины возможно при условии наличия клинического протокола [9].

Вторым аргументом против иммунизации больных с онкопатологией является постулат об отсутствии эффективности вакцинации в случае ее проведения на фоне иммуносупрессивной терапии. Это подтверждается клиническими исследованиями, показавшими, что уровни антител при проведении вакцинации на фоне противоопухолевой терапии ниже, чем у здоровых детей [9].

Тем не менее, во многих зарубежных странах онкологическое заболевание ребенка не является показанием к отмене плановых профилактических прививок инаktivированными вакцинами [37, 38]. В рекомендациях по вакцинации иммунокомпрометированных больных, опубликованном Королевским колледжем педиатрии и здоровья детей Великобритании (Royal College of Pediatrics and Child Health), указывается необходимость продолжения вакцинопрофилактики всем пациентам со злокачественными новообразованиями в соответствии со сроками Календаря профилактических прививок [37]. Вакцинация может проводиться детям, находящимся в удовлетворительном состоянии, под которым понимают отсутствие инфекционных осложнений и выраженной органной токсичности, и при предполагаемом сохранении стабильного состояния в течение последующих 3 недель. Авторы признают, что эффективность подобного подхода не доказана, однако у части пациентов могут выработаться протективные уровни антител.

Консультативный совет по иммунизации США (Advisory Committee On Immunization Practices — ACIP) подчерки-

вает, что противоопухолевая терапия не является противопоказанием к использованию инаktivированных вакцин. Тем не менее, эксперты не рекомендуют проведение вакцинации на фоне химио/лучевой терапии, поскольку ответ на вакцинацию может быть недостаточным для выработки протективных уровней антител. Пациенты, вакцинированные в пределах 2 недель до начала или в процессе иммуносупрессивной терапии, должны рассматриваться как невакцинированные, и им показана ревакцинация в срок не ранее 3 месяцев от момента окончания терапии [36].

Вакцинация против пневмококковой инфекции: ранее не вакцинированным пациентам в возрасте 10 лет и старше рекомендовано введение полисахаридной вакцины до начала противоопухолевой терапии. В случае, если проведение вакцинации в момент постановки диагноза невозможно, вакцинацию против пневмококка проводят после окончания специального лечения [38].

Вакцинация детей в возрасте до 2 лет проводится только конъюгированной вакциной, начиная с 2-месячного возраста, всего 3 введения с интервалом в 8 недель [38]. У детей в возрасте 24–59 месяцев рекомендуемый график вакцинации включает двукратное введение конъюгированной вакцины с интервалом в 8 недель с последующим введением полисахаридной вакцины через 8 недель [9]. У детей в возрасте от 5 до 9 лет возможно использование как конъюгированной, так и полисахаридной вакцины [9] или соблюдение рекомендаций для детей 24–59 месяцев жизни [38].

У пациентов с неадекватным ответом на вакцинацию проведение ревакцинации признано неэффективным, в данной группе больных необходимо проведение других профилактических мероприятий [51].

Аналогично вакцинации против пневмококка больным со злокачественными новообразованиями (преимущественно с гемобластомами) рекомендуется проведение вакцинации против *H. influenzae* тип b и *N. meningitidis*. Используются конъюгированные вакцины.

Как видно из приведенных данных, принципы вакцинопрофилактики у детей со злокачественными новообразованиями до начала и на этапе проведения противоопухолевой терапии являются сопоставимыми в различных странах. Однако рекомендации по вакцинации детей после окончания специального лечения остаются предметом бурных дискуссий [4, 8, 43].

Возможны несколько стратегий вакцинации: полная повторная иммунизация; проведение ревакцинации всем пациентам, независимо от остаточного иммунитета; проведение серологических тестов для выявления уровня протективных антител и ревакцинация больных со сниженным уровнем антител; завершение плановой национальной программы вакцинации без проведения серологических тестов [43].

Как правило, если ребенок не был вакцинирован или был вакцинирован не полностью, рекомендуется продолжить вакцинацию согласно Национальному календарю профилактических прививок [8, 38]. Наибольшие дебаты возникают при обсуждении полностью вакцинированных до момента дебюта онкологической патологии больных.

F. Fiorerreda с соавт. у группы детей с острым лимфобластным лейкозом ($n = 70$) оценивали уровень антител к столбняку и гепатиту В после окончания терапии. Выяснилось, что пропорция пациентов с протективным уровнем анти-





тел сопоставима с показателями в группе здоровых детей [17]. Авторы рекомендуют продолжать вакцинацию согласно Национальному календарю прививок.

Немецкие исследователи проводили селективную ревакцинацию пациентам с острым лимфобластным лейкозом, у которых определялись уровни антител к столбняку и дифтерии ниже протективных [18].

Напротив, M. Zignol [15] и S. Patel [19] рекомендуют проведение дополнительной ревакцинации всем пациентам без определения уровня антител. S. Patel с соавт. [19] проводили дополнительную ревакцинацию против дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита (с использованием инактивированной вакцины), *H. influenzae* тип b, менингококка, краснухи, кори и паротита пациентам с лейкозами через 6 месяцев от момента окончания терапии.

Следует отметить, что описанная выше практика ревакцинации больных через 6 месяцев после окончания терапии включена в национальные рекомендации в Великобритании и Австралии [37, 38]. Ревакцинация проводится всем больным независимо от статуса вакцинации до возникновения онкопатологии. Рутинная ревакцинация согласно Национальному календарю прививок у детей дошкольного возраста не проводится в случае, если она должна быть проведена в течение ближайшего года от момента введения вакцины.

Интересным представляется оценка того, насколько детские онкологи в различных странах придерживаются в своей практике принятых национальных рекомендаций по вакцинации иммунокомпрометированных больных [44–47]. 94% детских онкологов в Австралии рекомендуют проведение дополнительной ревакцинации [44], однако решение о проведении ревакцинации зависит от интенсивности терапии, которую получил больной. Только 67% опрошенных придерживались рекомендаций о проведении ежегодной вакцинации против гриппа. Путем поведения опросов родителей пациентов и изучения медицинской документации показано, что 39% участников исследования не получили

рекомендуемую дополнительную вакцинацию. Авторы считают, что одним из важных элементов, который позволит изменить существующую практику, является активное вовлечение родителей и пациентов (подростков) в обсуждение вопросов вакцинопрофилактики и сроков проведения ревакцинации.

Для эффективного контроля инфекций у детей со злокачественными новообразованиями чрезвычайно важным является контроль инфекций у родителей и лиц, непосредственно контактирующих с ребенком — стратегия «кокона» — когда все, кто окружает пациента, полностью вакцинированы согласно Национальному календарю профилактических прививок. Кроме того, родственникам больного ребенка показана ежегодная вакцинация против гриппа трехвалентной инактивированной вакциной [9]. Рассматриваются возможности вакцинации серонегативных членов семьи больного против ветряной оспы [48]. Использование вакцины против кори, краснухи и паротита у родственников больного является безопасным, тогда как введение оральной полиомиелитной вакцины противопоказано. При случайной вакцинации членов семьи данной вакциной необходимо ограничение контактов с больным ребенком на срок от 4 до 6 недель [9, 49]. В семьях, где более одного ребенка, при установлении одному из детей диагноза злокачественного новообразования целесообразна вакцинация против вируса гриппа и пневмококковой инфекции других детей, посещающих организованные детские коллективы.

В нашей стране сегодня существует острая необходимость создания национальных рекомендаций по вакцинации детей со злокачественными новообразованиями, основанных на консенсусе специалистов различных специальностей. До разработки и внедрения подобных рекомендаций в повседневную медицинскую практику более 3 тысяч детей с онкологической патологией ежегодно будут подвержены риску заболевания и гибели от инфекций, поддающихся управлению средствами вакцинопрофилактики.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kaatsch P., Spix C. German Childhood Cancer Registry — annual report 2006/07 (1980–2006) // Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics, University of Mainz, Germany. — 2008. URL: <http://www.kinderkrebsregister.de>. [access 15.08.2009].
2. Desandes E., Clavel J., Berger C. et al. Cancer incidence among children in France, 1990–1999 // *Pediatr. Blood. Cancer.* — 2004; 43 (7): 742–8.
3. Koh A.Y., Pizzo P.A. Fever and granulocytopenia // *Churchill Livingstone.* — 2003.
4. Patel S.R., Chisholm J.C., Heath P.T. Vaccinations in children treated with standard-dose cancer therapy or hematopoietic stem cell transplantation // *Pediatr. Clin. North. Am.* — 2008; 55 (1): 169–86.
5. Reboul F., Donaldson S.S., Kaplan H.S. Herpes zoster and varicella infections in children with Hodgkin's disease: an analysis of contributing factors // *Cancer.* — 1978; 41 (1): 95–9.
6. Reinhardt D., Houliara K., Pekrun A. et al. Impact of conventional chemotherapy on levels of antibodies against vaccine-preventable diseases in children treated for cancer // *Scand. J. Infect. Dis.* — 2003; 35 (11–12): 851–7.
7. Ercan T.E., Soykan L.Y., Apak H. et al. Antibody titers and immune response to diphtheria-tetanus-pertussis and measles-mumps-

- rubella vaccination in children treated for acute lymphoblastic leukemia // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2005; 27 (5): 273–7.
8. Eposito S., Cecinati V., Brescia L., Principi N. Vaccinations in children with cancer // *Vaccine.* — 2010; 28 (19): 3278–3284.
9. Allen U.D. Immunizations for children with cancer // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2007; 49 (7): 1102–8.
10. Alanko S., Pelliniemi T.T., Salmi T.T. Recovery of blood lymphocytes and serum immunoglobulins after treatment of solid tumors in children // *Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1994; 11 (1): 33–45.
11. Alanko S., Salmi T.T., Pelliniemi T.T. Recovery of blood T-cell subsets after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia // *Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1994; 11 (3): 281–92.
12. Alanko S., Salmi T.T., Pelliniemi T.T. Recovery of natural killer cells after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia and solid tumors // *Med. Pediatr. Oncol.* — 1995; 24 (6): 373–8.
13. Mustafa M.M., Buchanan G.R., Winick N.J. et al. Immune recovery in children with malignancy after cessation of chemotherapy // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 1998; 20 (5): 451–7.
14. Ek T., Mellander L., Andersson B., Abrahamsson J. Immune reconstitution after childhood acute lymphoblastic leukemia is most severely affected in the high risk group // *Pediatr. Blood Cancer.* — 2005; 44 (5): 461–8.



15. Zignol M., Peracchi M., Tridello G. et al. Assessment of humoral immunity to poliomyelitis, tetanus, hepatitis B, measles, rubella, and mumps in children after chemotherapy // *Cancer*. — 2004; 101: 635–41.
16. Nilsson A., De Milito A., Engstrom P. et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens // *Pediatrics*. — 2002; 109 (6): e91.
17. Fioredda F., Plebani A., Hanau G. et al. Re-immunisation schedule in leukaemic children after intensive chemotherapy: a possible strategy // *Eur. J. Haematol.* — 2005; 74: 20–3.
18. Calaminus G., Hense B., Laws H.J. et al. Diphtheria (D) and tetanus (T) antibody values in children with acute lymphoblastic leukaemia (ALL) after treatment according to Co-ALL 05/92 // *Klin. Padiatr.* — 2007; 219 (6): 355–60.
19. Patel S.R., Ortin M., Cohen B.J. et al. Revaccination of children after completion of standard chemotherapy for acute leukemia // *Clin. Infect. Dis.* — 2007; 44 (5): 635–42.
20. Ek T., Mellander L., Hahn-Zoric M., Abrahamsson J. Intensive treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia reduces immune responses to diphtheria, tetanus, and Haemophilus influenzae type b // *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* — 2004; 26 (11): 727–34.
21. van Tilburg C.M., Sanders E.A., Rovers M.M. et al. Loss of antibodies and response to (re-) vaccination in children after treatment for acute lymphocytic leukemia: a systematic review // *Leukemia*. — 2006; 20 (10): 1717–22.
22. Lehrnbecher T., Schubert R., Behl M. et al. Impaired pneumococcal immunity in children after treatment for acute lymphoblastic leukaemia // *Br.J. Haematol.* — 2009; 147 (5): 700–5.
23. Meisel R., Toschke A.M., Heiligensetzer C. et al. Increased risk for invasive pneumococcal diseases in children with acute lymphoblastic leukaemia // *Br.J. Haematol.* — 2007; 137 (5): 457–60.
24. Hjuler T., Wohlfahrt J., Staum Kaltoft M. et al. Risks of invasive pneumococcal disease in children with underlying chronic diseases // *Pediatrics*. — 2008; 122: e26–e32.
25. Feldman S., Gigliotti F., Shenep J.L. et al. Risk of Haemophilus influenzae type b disease in children with cancer and response of immunocompromised leukemic children to a conjugate vaccine // *J. Infect. Dis.* — 1990; 161 (5): 926–31.
26. Arvin A.M. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster // *Semin. Pediatr. Infect. Dis.* — 2002; 13 (1): 12–21.
27. Kaplan L.J., Daum R.S., Smaron M. et al. Severe measles in immunocompromised patients // *JAMA*. — 1992; 267: 1237–41.
28. Price V.E., Dutta S., Blanchette V.S. et al. The prevention and treatment of bacterial infections in children with asplenia or hyposplenia: practice considerations at the Hospital for Sick Children, Toronto // *Pediatr. Blood Cancer*. — 2006; 46 (5): 597–603.
29. Castagnola E., Fioredda F. Prevention of life-threatening infections due to encapsulated bacteria in children with hyposplenia or asplenia: a brief review of current recommendations for practical purposes // *Eur. J. Haematol.* — 2003; 71 (5): 319–26.
30. Schutze G.E., Mason E.O., Jr, Barson W.J. et al. Invasive pneumococcal infections in children with asplenia // *Pediatr. Infect. Dis. J.* — 2002; 21 (4): 278–82.
31. Румянцев А.Г., Масчан А.А. Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток у детей // Медицинское информационное агентство. Москва. — 2003.
32. Engelhard D., Cordonnier C., Shaw P.J. et al. Infectious Disease Working Party of the European Bone Marrow Transplantation (IDWP-EBMT). Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey // *Br.J. Haematol.* — 2002; 117 (2): 444–50.
33. Storek J., Gooley T., Witherspoon R.P. et al. Infectious morbidity in long-term survivors of allogeneic marrow transplantation is associated with low CD4 T cell counts // *Am.J. Hematol.* — 1997; 54 (2): 131–8.
34. Schutze G.E., Mason E.O., Wald E.R. et al. Pneumococcal infections in children after transplantation // *Clin. Infect. Dis.* — 2001; 33 (1): 16–21.
35. Учайкин В.Ф., Шамшева О.В. Руководство по клинической вакцинологии. — ГЭОТАР-Медиа. — 2006. — С. 111–120.
36. Kroger A.T., Atkinson W.L., Marcuse E.K. et al. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) // *MMWR Recomm/Rep.* — 2006; 55 (RR-15): 1–48.
37. Royal College of Paediatrics and Child Health. Immunisation of the immunocompromised child, best practice statement // United Kingdom: Royal College of Paediatrics and Child Health. — 2002.
38. Australian immunisation handbook. Draft 9th Edition // 2009, NHMRC. URL: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook-home>. [access 10.01. 2010].
39. LaRussa P., Steinberg S., Gershon A.A. Varicella vaccine for immunocompromised children: results of collaborative studies in the United States and Canada // *J. Infect. Dis.* — 1996; 174 (3): 320–3.
40. Leung T.F., Li C.K., Hung E.C. et al. Immunogenicity of a two-dose regime of varicella vaccine in children with cancers // *Eur.J. Haematol.* — 2004; 72 (5): 353–7.
41. Levin M.J. Varicella vaccination of immunocompromised children // *J. Infect. Dis.* — 2008; 197 (2): 200–6.
42. National Advisory Committee on Immunization, Health Canada. Canadian Immunization Guide 7th Edition // 2006. URL: <http://www.naci.gc.ca>. [access 10.01. 2010].
43. Fioredda F., Cavillo M., Banov L. et al. Immunization after the elective end of antineoplastic chemotherapy in children // *Pediatr. Blood Cancer*. — 2009; 52 (2): 165–8.
44. Crawford N.W., Heath J.A., Buttery J.P. Immunisation practice of paediatric oncologists: An Australasian survey // *J. Paediatr. Child. Health*. — 2007; 43: 593–596.
45. Crawford N.W., Heath J.A., Ashley D. et al. Survivors of childhood cancer: an Australian audit of vaccination status after treatment // *Pediatr. Blood Cancer*. — 2010; 54 (1): 128–33.
46. Mahajan A., English M.W., Jenney M.E. et al. Survey of immunization practices in the United Kingdom during and following completion of anti-cancer chemotherapy in children // *Med. Pediatr. Oncol.* — 2003; 40: 270–271.
47. Bate J., Patel S.R., Chisholm J. et al. On behalf of the Supportive Care Group of the Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG). Immunisation practices of paediatric oncology and shared care oncology consultants: A United Kingdom survey // *Pediatr. Blood Cancer*. — 2010. [Epub ahead of print].
48. Timitilli A., Bertoluzzo L., Micalizzi C. et al. Anti-varicella-zoster vaccination in contacts of children receiving antineoplastic chemotherapy: a prospective pilot study // *Infez. Med.* — 2008; 16 (3): 144–7.
49. Golden E., Beach B., Hastings C. The pediatrician and medical care of the child with cancer // *Pediatr. Clin. North Am.* — 2002; 49 (6): 1319–38.
50. Altman A.J. Supportive care of children with cancer: current therapy and guidelines from the Children's Oncology Group, 3d ed. // The Johns Hopkins University Press. — 2004. — P. 13–24.
51. Cherif H., Landgren O., Konradsen H.B. et al. Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases // *Vaccine*. — 2006; 24 (1): 75–81.
52. Guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen. Working Party of the British Committee for Standards in Haematology Clinical Haematology Task Force // *BMJ*. — 1996; 312 (7028): 430–4.
53. Ljungman P., Cordonnier C., Einsele H. et al. Center for International Blood and Marrow Transplant Research; National Marrow Donor Program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Disease Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients // *Bone Marrow Transplant*. — 2009; 44 (8): 521–6.
54. WHO. Pneumococcal vaccines // *Wkly Epidemiol Rec.* — 2003; 78: 110–19.