ВАКЦИНАЦИЯ ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

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

¹Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии Минздрава России, Москва; ²Московский областной онкологический диспансер, Балашиха

В статье представлен международный опыт вакцинации детей со злокачественными новообразованиями, получающими немиелоаблативную терапию. Рассмотрены вопросы вакцинации детей как на этапе противоопухолевой терапии, так и после ее окончания. Показано, что в процессе проведения терапии снижается уровень антител к вакцинальным антигенам, в связи с чем может потребоваться проведение ревакцинации.

Ключевые слова: дети, злокачественные новообразования, вакцинация

VACCINATION IN CHILDREN WITH CANCER

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

¹Federal Clinical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow; ²Moscow Regional Oncological Hospital, Balashiha

In the article the international experience of vaccination in children with cancer receiving standard-dose cancer therapy is presented. Vaccination of children during and after completion of anticancer therapy is discussed. Reduction in immunity to vaccine-preventable diseases after completion of standard-dose chemotherapy that may demand reimmunization is demonstrated.

Key words: children, cancer, vaccination

Достижения детской онкологии в последние два десятилетия привели к тому, что до 75—80% детей со злокачественными новообразованиями (ЗН) могут быть излечены [1]. Это связано как с внедрением современных риск-адаптированных протоколов лечения, так и с проведением мероприятий сопроводительной терапии. Одним из важнейших элементов сопроводительной терапии является профилактика инфекционных осложнений, включая вакцинацию детей с ЗН. Вопросы вакцинации детей с ЗН являются наиболее трудными и для детских онкологов, и для врачей-педиатров. Исторически в нашей стране вакцинация данного контингента больных вызвала массу споров и разночтений. Это было связано как с отсутствием единых национальных рекомендаций по проведению вакцинации у иммунокомпрометированных пациентов, так и с отличиями в практике вакцинации в различных клиниках. Это в свою очередь привело к тому, что большинство детей, излеченных от ЗН, не вакцинировались вообще, вакцинировались по индивидуальному графику или вакцинация им проводилась спустя годы после окончания специального лечения. Вместе с тем отсутствие иммунитета против многих профилактируемых вакцинацией инфекций грозит здоровью как самих пациентов, так и общества в целом, поскольку по мере улучшения результатов лечения ЗН у детей процент выживших и невакцинированных лиц растет, снижая общую прослойку людей с протективным уровнем иммунитета.

Целью настоящей публикации является обобщение международного опыта проведения вакцинации детей с ЗН как на этапе специального лечения, так и после окончания терапии.

Дети, страдающие онкологическими заболеваниями, относятся к группе иммунокомпрометированных лиц. Это приводит к повышению риска развития инфекционных заболеваний, в том числе и тех, против которых разработаны эффективные вакцины. Так, S. Feldman и соавт. [2] показали, что у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) риск развития инфекции, вызванной *Haemophilus influenzae* тип В, в 6,7 раза выше, чем в общей популяции. Данные двух популяционных исследований, проведенных в европейских странах, указывают на более чем 10-кратное увеличение риска развития инвазивной пневмококковой инфекции у детей с ЗН [3,4]. Кроме того, у иммунокомпрометированных пациентов течение многих инфекций, эффективно профилактируемых вакцинацией (ветряная оспа, корь), может носить жизнеугрожающий характер [5, 6]. Следует подчеркнуть, что эти данные касаются пациентов, получающих противоопухолевую терапию. Тем не менее в настоящее время отсутствуют эпидемиологические данные о частоте развития профилактируемых вакцинацией инфекций у больных после окончания специального лечения. Особую группу составляют лица с анатомической или функциональной аспленией, имеющие пожизненный риск развития фульминант-

ного сепсиса, вызванного инкапсулированными бактериями, преимущественно *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *N. meningitidis* [7].

В основе нарушения иммунитета у пациентов с ЗН лежит как влияние самой опухоли на иммунную систему, что особенно очевидно при лейкозах и лимфомах, так и проводимая терапия. Часть больных лейкозами могут иметь гранулоцитопению в дебюте заболевания. Некоторые виды ЗН, такие как лейкозы и лимфома Ходжкина, могут влиять на функцию лимфоцитов, приводя к нарушению адаптивного иммунитета. Установлено, что общий уровень иммуноглобулинов и уровень антител против вакцинальных антигенов в дебюте заболевания у больных лейкозами находятся в пределах возрастной нормы [8, 9]. Это подчеркивает роль противоопухолевой терапии в генезе иммунной дисфункции.

Всех пациентов в зависимости от интенсивности проводимой противоопухолевой терапии можно разделить на тех, кто получает терапию стандартными дозами препаратов, и тех, кому проводится высокодозная терапия с последующей трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) [10]. В настоящей статье будут рассмотрены вопросы вакцинации детей, получавших терапию стандартными дозами химиопрепаратов.

Необходимо подчеркнуть, что современные протоколы лечения детей с онкогематологическими и онкологическими заболеваниями являются риск-адаптированными, т.е. интенсивность лечения зависит от наличия или отсутствия определенных факторов риска. В связи с этим даже у больных с одним и тем же заболеванием интенсивность терапии может существенно отличаться в зависимости от биологического типа опухоли, распространенности заболевания и особенностей больного [11]. Выраженность и длительность нарушения иммунитета после проведения терапии стандартными дозами химиопрепаратов могут существенно варьировать в зависимости от использованных комбинаций препаратов и их кумулятивных доз. Особенно выраженное иммуносупрессивное действие оказывают циклофосфамид, аналоги пуриновых оснований (цитозин-арабинозид) и глюкокортикоиды, угнетающие функцию лимфоцитов [10]. Так, протоколы лечения больных ОЛЛ направлены на клетки лимфоидного ряда и могут существенно угнетать функцию лимфоцитов. Напротив, химиотерапевтические (ХТ) режимы, применяющиеся у больных с локализованными стадиями нефробластомы (винкристин, актиномицин D), практически не оказывают иммуносупрессивного эффекта. Влияние лучевой терапии на иммунную систему не столь очевидно и, вероятно, менее выражено по сравнению с ХТ [10]. Вместе с тем облучение селезенки может приводить к развитию функциональной гипосплении и асплении, что в свою очередь

повышает риск появления инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями [7]. Внедрение в современные протоколы лечения ЗН моноклональных антител, в частности ритуксимаба, направленного против В-лимфоцитов, по-видимому, может приводить к более длительному нарушению иммунной системы [12].

Нарушениям иммунитета у детей, получающих противоопухолевую терапию, посвящено большое число работ [13–18]. Наиболее изучены изменения иммунной системы у больных ОЛЛ, являющимся самым частым ЗН детского возраста. Показано, что в процессе терапии уровень В-клеток снижается, а увеличение их числа регистрируется через 1 мес от момента окончания терапии [13]. Противоопухолевая терапия также оказывает влияние на Т-лимфоциты, приводя к снижению как Т-хелперов (CD4⁺), так и Т-супрессоров (CD8⁺). Количественное и функциональное восстановление популяций В- и Т-лимфоцитов, как правило, наблюдается через 6 мес с момента окончания терапии. У отдельных пациентов данный период может удлиниться до 1 года [13, 14]. Уровень NK-клеток у больных ОЛЛ во время окончания терапии также ниже нормальных значений, однако через 1 мес от завершения специального лечения наблюдается нормализация данного показателя [15]. Уровень иммуноглобулинов в процессе терапии снижается, что особенно характерно для IgM и IgG₂, восстановление в большинстве случаев занимает 1 год. Следует отметить, что большинство исследований, оценивающих динамику восстановления иммунитета у больных ОЛЛ, было проведено до внедрения современных, более интенсивных программ терапии. В поздних публикациях показана возможность более длительного персистирования нарушений в системе иммунитета [16, 17]. Продемонстрирована корреляция между интенсивностью противоопухолевой терапии и степенью выраженности изменений в системе иммунитета [16]. Использование различных по степени интенсивности ветвей терапии при применении риск-адаптированных программ лечения также может влиять на кинетику реконструкции иммунной системы. Так, Т. Ек и соавт. [16] показали, что большинство пациентов с ОЛЛ из группы риска, получавших наиболее интенсивную терапию, имели выраженные нарушения со стороны В- и Т-лимфоцитов и NK-клеток, сохраняющиеся через 6 мес с момента окончания терапии.

Работ, посвященных нарушениям иммунитета у больных после терапии по поводу солидных опухолей, существенно меньше. На небольшой группе пациентов с лимфомами и солидными опухолями показано, что уровень Т- и В-лимфоцитов возвращался к норме практически у всех больных через 12 мес от окончания терапии [18]. М.М. Mustafa и соавт. [17] на группе больных ОЛЛ, лимфомой Ходжкина и солидными опухолями продемонстри-

ровали персистирование нарушений по меньшей мере одной из исследованных функций иммунитета у 81% больных через 9—12 мес после окончания специального лечения. При этом не отмечалось корреляции вида ЗН с выраженностью нарушений в системе иммунитета. Было установлено, что у детей раннего возраста выраженность иммуносупрессии выше, чем у детей старшего возраста [17]. Влияние возраста продемонстрировано и в других исследованиях [19, 20].

Одним из последствий нарушения иммунитета у больных, получающих противоопухолевую терапию, является снижение концентрации специфических антител против вакцинальных антигенов ниже протективного уровня, что может являться отражением потери иммунологической памяти против инфекционных заболеваний. Это в свою очередь поднимает вопрос о необходимости проведения ревакцинации данной группы больных. Кроме того, следует помнить о том, что часть детей могут не завершить плановую программу вакцинации к моменту заболевания ЗН, что способно повлиять на уровень специфических антител [10]. Изучению снижения концентрации специфических антител против вакцинальных антигенов было посвящено большое число опубликованных исследований, преимущественно у больных ОЛЛ [8, 9, 19—29]. Однако уровень снижения антител существенно варьировал в работах разных авторов, приводя их порой к противоположным выводам. С.М. van Tilburg и соавт. [21] провели детальный анализ данной проблемы, используя результаты 8 исследований у больных ОЛЛ. После окончания ХТ доля пациентов, сохранивших протективный уровень антител против дифтерии, варьировала от 17 до 98%, против коклюша была равна 27—82%, столбняка — 20—98%, полиомиелита — 62—100%, *Haemophilus influenzae* тип В — 35—100%, паротита — 29—92%, кори — 29—60%, краснухи — 72—92%. Столь большие расхождения в результатах различных исследований могут быть объяснены несколькими причинами. Прежде всего, авторы использовали различные нормативы для определения понятия «протективный уровень». Следует отметить, что не для всех заболеваний выработаны стандарты, определяющие данное понятие. Лишь в 2 исследованиях оценивался уровень антител как до начала терапии, так и после ее окончания. При этом известно, что даже в группе здоровых детей уровень антител может существенно варьировать, в связи с чем необходимо проводить сравнение уровня антител не только с нормативами, но и с уровнем антител в группе контроля, состоящей из детей того же возраста. Кроме того, в некоторых исследованиях число включенных пациентов было относительно небольшим. Определенную роль могут играть различия в вакцинах, используемых в разных странах, и ответ на эти вакцины в разных популяциях [21].

В нескольких работах оценивался уровень антител до начала противоопухолевой терапии и после ее окончания. Так, на группе ранее вакцинированных детей, которым было проведено лечение по поводу ОЛЛ, было показано, что после окончания терапии 28 и 40% больных были лишены протективного уровня антител к вирусам краснухи и кори соответственно [20]. S. Feldman и соавт. [22] на группе пациентов с острыми лейкозами выявили, что уровень серопозитивности после окончания терапии снижался на 13% для кори, 18% — для паротита и 21% — для краснухи. В другом исследовании на большой группе детей с гемобластозами и солидными опухолями ($n=192$) было показано, что после окончания терапии потеря протективного уровня антител против гепатита В, кори, паротита, краснухи, столбняка и полиомиелита выявлялась у 52, 25, 21, 18, 13 и 8% больных соответственно [19].

Исследований, посвященных данной проблеме у детей исключительно с солидными опухолями, мало [23, 24]. Исследователи из Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (Мемориальный госпиталь Слоан-Кеттеринг) в США установили, что 71,2% (84 из 109) больных с саркомами мягких тканей и опухолями костей после окончания лечения были серонегативны хотя бы к одному из тестированных инфекционных агентов, чаще всего к вирусу гепатита В (64%) [23]. Существенного снижения уровня антител к другим вирусам (корь, краснуха, паротит, ветряная оспа), описанного у больных ОЛЛ, не зафиксировано.

Рассматривая вопросы вакцинации детей, получающих или перенесших терапию по поводу ЗН, следует выделить 2 важных момента: эффективность и безопасность. В настоящее время очевидным представляется тот факт, что использование инактивированных вакцин у иммунокомпрометированных больных безопасно как на этапе специального лечения, так и после его окончания [30—32]. Основной причиной ограниченного использования данных вакцин на фоне проведения ХТ является уменьшение эффективности вакцинации, выражающееся в том, что не у всех пациентов вырабатывается протективный уровень антител [2, 33]. Например, вакцинация детей на фоне поддерживающей терапии ОЛЛ вакциной против *Haemophilus influenzae* тип В приводила к существенно меньшей частоте ответов и снижению концентрации антител [2]. Особенно выражен данный феномен при вакцинации на фоне более интенсивных фаз лечения [12]. Первичный ответ на вакцинацию может быть снижен в большей степени, чем ответ на повторное введение вакцины (ревакцинацию). Особое значение данный факт приобретает у детей первого года жизни. Тем не менее в ряде стран, в частности Великобритании и Австралии, дети, находящиеся в процессе активной противоопухо-

левой терапии, продолжают получать плановые профилактические прививки инактивированными вакцинами согласно национальному календарю [30, 31]. Иммунизация проводится пациентам в стабильном состоянии в отсутствие инфекционных и токсических осложнений и при ожидаемом стабильном состоянии в течение 3 нед [30]. Показано, что вероятность развития адекватного иммунного ответа после вакцинации выше у лиц с уровнем лимфоцитов $>1 \times 10^9/\text{л}$ [12]. В США рекомендовано завершить проведение вакцинации за 2 нед до начала ХТ. Введение инактивированных вакцин на этапе противоопухолевой терапии не противопоказано, но ввиду возможности развития неадекватного иммунного ответа их использования следует избегать [32]. В случае проведения вакцинации в течение 2 нед до начала терапии или во время нее пациенту показана ревакцинация после окончания специального лечения.

В ряде стран больным с ЗН, в особенности из группы высокого риска по развитию инвазивной пневмококковой инфекции (гемобластозы), рекомендовано проведение вакцинации от *S. pneumoniae* с момента установления диагноза ЗН и до начала специального лечения [31]. В США всем иммунокомпрометированным больным необходимо проведение вакцинации против инкапсулированных бактерий (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. meningitidis*) [34].

Высокая распространенность инфекции, вызванной вирусом гриппа у больных, страдающих онкологическими заболеваниями [35], нарушения тайминга терапии в случае развития заболевания, а также возможность тяжелого, порой фульминантного течения болезни являются обоснованием к проведению вакцинации против гриппа. Инактивированная трехвалентная вакцина против гриппа рекомендуется всем детям (начиная с 6-месячного возраста), получающим ХТ, и в течение 6 мес после окончания специального лечения [10, 12, 30, 31]. Вакцинацию осуществляют раз в год осенью, в дальнейшем она проводится согласно национальным рекомендациям. Показано, что иммунный ответ на вакцинацию у больных, получающих ХТ, ниже, чем у завершивших специальное лечение [36] и у здоровых детей [37]. Вместе с тем уровень ответа у детей, получающих поддерживающую терапию по поводу ОЛЛ или окончивших лечение в течение ближайших 6 мес, может достигать до 60–66% [37, 38].

Живые вакцины противопоказаны лицам, получающим ХТ [10, 12, 30–32]. Это связано с возможностью развития генерализованной и порой фатальной инфекции, вызванной вакцинальным штаммом микроорганизма у больных на фоне иммуносупрессии. К живым вакцинам, противопоказанным иммунокомпрометированным пациентам, относятся:

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

Отдельного обсуждения заслуживает живая аттенуированная вакцина против ветряной оспы. Показано, что данная вакцина эффективна и безопасна при использовании у иммунокомпрометированных больных [39, 40]. Основным побочным эффектом, имеющим место у 50% пациентов, является развитие ветрянкоподобной сыпи примерно спустя 1 мес после вакцинации [39]. В подобных случаях назначается ацикловир. Сероконверсия отмечается у более чем 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 заболевания [41]. Сегодня в США и Канаде данная вакцина разрешена к применению у детей, получающих поддерживающую терапию по поводу ОЛЛ [42, 43]. Условиями проведения вакцинации являются ремиссия сроком более 12 мес, число лимфоцитов $>1,2 \times 10^9/\text{л}$, возможность прерывания терапии на 1 нед до и 1 нед после вакцинации. Рекомендовано введение 2 доз вакцины с интервалом 1–3 мес [42]. Большинство экспертов сходятся во мнении, что использование данной вакцины возможно при условии наличия клинического протокола [12].

Рекомендации о сроках проведения вакцинации живыми вакцинами после окончания терапии по поводу ЗН различаются в разных странах, варьируя от 3 мес до 1 года [12]. Эксперты в США указывают на возможность начала вакцинации живыми вакцинами в сроки от 3 мес после окончания специального лечения при условии проведения тестов для оценки восстановления иммунной системы и возможности развития адекватного иммунного ответа на вакцинацию [43]. В Великобритании и Австралии живые вакцины вводят через 6 мес после окончания терапии [30, 31].

Одним из принципов, о которых нельзя забывать при осуществлении вакцинации живыми вакцинами, является соблюдение интервала между введением иммуноглобулинов и препаратов крови (если пациент их получает) и вакцинацией. В настоящее время, как уже отмечалось выше, интенсификация режимов поли-ХТ при лечении различных опухолей, использование специфических антител, направленных против антигенов на поверхности В-клеток (ритуксимаб), может приводить к существенной деплеции пула В-лимфоцитов, сопровождающейся уменьшением уровня иммуноглобулинов. В ряде случаев снижение уровня IgG требует проведения заместительной терапии

препаратами внутривенных иммуноглобулинов. Использование препаратов иммуноглобулинов может существенно уменьшать выработку антител после введения живых вакцин. Это же является причиной и разделения по времени трансфузий препаратов крови и вакцинации живыми вакцинами, поскольку часть препаратов крови содержит незначительные концентрации антител (табл. 1).

Важным является рассмотрение вопроса о вакцинации больных после окончания специального лечения. Обобщая данные литературы по этой проблеме, F. Fioredda и соавт. [44] выделяют следующие возможные подходы: полная повторная иммунизация; осуществление 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 выполнения серологических тестов. Сами авторы на основании собственного небольшого исследования приходят к выводу о возможности продолжения плановой вакцинации согласно национальному календарю профилактических прививок [25].

Принимая во внимание данные о снижении уровня антител к вакцинальным антигенам у части пациентов после окончания противоопухолевой терапии, большинство авторов указывают на необходимость проведения ревакцинации [8, 19, 20, 26]. Во многих странах ревакцинация больных после терапии стандартными дозами химиопрепаратов включена в национальные рекомендации по вакцинации [30, 31]. Эти рекомендации основываются на консенсусе экспертов. Так, в Австралии, в случае если первичная вакцинация не была завершена полностью, пациенту может быть продолжена вакцинация согласно национальному календарю профилактических прививок [31]. Ранее вакцинированным больным через 6 мес от окончания терапии проводится ревакцинация от дифтерии, столбняка, коклюша, краснухи, кори, паротита, полиомиелита (с использованием инактивированной вакцины), вирусного гепатита В, *S. pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* тип В (у детей младше 5 лет или больных с асплинией). Через 6—8 нед показано определение уровня специфических антител против кори и краснухи с последующей дополнительной вакцинацией больных с неадекватным иммунным ответом [31].

В Великобритании спустя 6 мес с момента окончания терапии всем больным проводится

дополнительная ревакцинация от дифтерии, столбняка, коклюша, полиомиелита (с использованием инактивированной вакцины), *Haemophilus influenzae* тип В, менингококка, краснухи, кори и паротита [30]. Последующая рутинная ревакцинация, включенная в национальный календарь профилактических прививок, не проводится, если она должна быть осуществлена в течение года от данной дополнительной ревакцинации. В случае если пациент ранее был вакцинирован БЦЖ и входит в группу риска по инфицированию туберкулезом (семейный контакт, эмигрант из страны с высоким уровнем заболеваемости), проводится проба Манту и ревакцинация подвергаются только больные с отрицательной пробой [30]. Определение уровня специфических антител как до, так и после ревакцинации не показано.

В недавнем исследовании была проведена оценка эффективности данного подхода на группе пациентов с острыми лейкозами [26]. Протективные уровни антител у больных оценивались до ревакцинации, через 2—4 нед и 12 мес после нее. До вакцинации протективные уровни антител регистрировались в 100% случаев к столбняку, в 87% — к *Haemophilus influenzae* тип В, в 71% — к кори, в 12% — к менингококку С и в 11% случаев — к 3 серотипам вируса полиомиелита. После ревакцинации протективные уровни антител составили 100% к столбняку, 93% — к *Haemophilus influenzae* тип В, 94% — к кори, 96% — к менингококку С, 85% — к 3 серотипам вируса полиомиелита. При этом у большинства больных протективные уровни антител персистировали по меньшей мере в течение 12 мес с момента ревакцинации.

Следует отметить, что с теоретических позиций ревакцинации должны подлежать пациенты с уровнем антител ниже протективного уровня к определенным вакцинальным антигенам [44]. На это указывают и другие авторы [8, 22, 23]. Тем не менее апологеты концепции ревакцинации

Таблица 1. Сроки между введением препаратов крови и иммуноглобулинов и вакцинацией живыми вакцинами по данным Американской академии педиатрии (с сокращениями) [43]

Препарат	Способ введения	Доза	Интервал, мес
Отмытые эритроциты	В/в	10 мл/кг	0
Эритроцитная масса	В/в	10 мл/кг	5
Цельная кровь	В/в	10 мл/кг	6
Плазма, концентрат тромбоцитов	В/в	10 мл/кг	7
ВВИГ	В/в	400 мг/кг 1000 мг/кг	8 10
Нормальный человеческий ИГ	В/м		3—5

Примечание. ВВИГ — внутривенный иммуноглобулин; в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно.

S.R. Patel и соавт. [10] подчеркивают, что рутинное определение уровня специфических протективных антител против вакцинальных штаммов и оценка иммунного ответа на ревакцинацию в общей практике не рекомендованы. Эта позиция обосновывается тем, что большинству пациентов требуется ревакцинация одной или несколькими вакцинами, для ряда заболеваний (коклюш) протективный уровень антител не определен, данные виды серологических тестов проводятся только в специальных лабораториях. Кроме того, нормативы «протективных» уровней антител получены на популяциях здоровых детей и, возможно, не применимы к больным с ЗН [10].

Данные о высокой эффективности ревакцинации после окончания ХТ, выявленные исследователями из Великобритании, подтверждаются результатами других авторов [19, 21]. Это указывает на сохранение иммунологической памяти, полученной в результате первичной вакцинации. Также установлено, что у небольшого числа больных адекватный иммунный ответ может не развиваться [20, 27]. А. Nilsson и соавт. [20] ревакцинировали детей, перенесших терапию по поводу ОЛЛ и лишившихся протективных уровней антител, против кори и краснухи. У 6 из 14 пациентов, повторно вакцинированных против кори, и у 3 из 11 ревакцинированных против краснухи ревакцинация не привела к выработке протективного уровня антител. Вероятность неадекватного иммунного ответа на ревакцинацию выше у больных, получавших более интенсивную терапию [28, 45].

Все эксперты сходятся во мнении о необходимости дополнительных исследований для выработки наиболее рациональной стратегии вакцинации/ревакцинации данного контингента больных, определения сроков и кратности ее проведения [27, 44]. Кроме того, исследований, оценивающих соотношение цена/эффективность различных подходов, к настоящему времени проведено не было. Опросы среди детских онкологов о практике вакцинации в странах, имеющих национальные рекомендации по вакцинации данной категории больных, показали, что не все специалисты придерживаются

предложенной стратегии вакцинации [46, 47].

Цель настоящей статьи — обобщение международного опыта вакцинации детей с ЗН. Вместе с тем нельзя не упомянуть о том, что проблемы вакцинации данной категории больных изучаются и отечественными авторами [48—50]. В ряде работ оценивалась возможность форсифицированной вакцинации детей с гемобластозами и солидными опухолями против гепатита В [48, 49]. Авторы подчеркивают важность раннего начала вакцинации до проведения противоопухолевой терапии. Особенностью данного метода является 4-кратное введение вакцины в сроки 0, 1, 2 и 6 мес. Показано, что у детей с солидными опухолями вакцинация на фоне проведения ХТ приводила к формированию протективного уровня антител в 50—94% случаев. Рассматриваются возможности сочетанного использования вакцины против гепатита В с различными иммуномодуляторами. С.В. Карпачева [50] оценивала уровень специфических антител к дифтерии и столбняку и эффективность ревакцинации у детей, имеющих в анамнезе солидные опухоли. У большинства детей, завершивших первичный курс иммунизации до выявления онкологического заболевания, на протяжении 5 лет и более сохранялись защитные уровни специфических антител против дифтерии (72%) и столбняка (87%). Ревакцинация проводилась у детей с длительностью ремиссии более 2 лет и была высокоэффективной.

Особую группу больных, требующую отдельного рассмотрения, составляют пациенты с функциональной и анатомической асплинией. Селезенка является ключевым органом, вовлеченным в механизмы врожденного и приобретенного иммунитета. Нарушения функции селезенки проявляются уменьшенной продукцией антител к полисахаридным антигенам, снижением уровня IgM и пропердина. Дети, подвергшиеся спленэктомии или облучению селезенки (функциональная асплиния), имеют высокий риск развития фульминантного сепсиса, вызванного инкапсулированными бактериями, преимущественно *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *N. meningitidis*. Мероприятия, направленные на предотвращение инфекций у данной категории больных, включают профилактический прием антибиотиков и вакцинацию [7, 51, 52].

Следует отметить, что асплиния не является противопоказанием к проведению рутинной вакцинации согласно национальному календарю профилактических прививок, включая как живые, так и убитые вакцины [7, 51, 52]. Учитывая высокий риск развития инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями, больным показана дополнительная вакцинация против *S. pneumoniae*, *H. influenzae* и *N. meningitidis*.

В случае проведения плановой спленэктомии вакцинация должна быть завершена за 2 нед до операции. График вакцинации указан в табл. 2.

Таблица 2. Вакцинация больных перед проведением спленэктомии [7]

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

Следует отметить, что у детей до 2 лет полисахаридная пневмококковая вакцина не используется. У пациентов с лимфомой Ходжкина при наличии возможности вакцинация должна быть проведена за 7—10 дней до лечения, поскольку начало ХТ в более ранние сроки существенно уменьшает частоту иммунологического ответа [53]. Также желательно проведение ревакцинации через 3—5 лет [7]. Ряд авторов на основании данных, полученных у взрослых пациентов, рекомендуют определять уровень специфических антипневмококковых антител через 1 мес после вакцинации. У пациентов с неадекватным ответом на вакцинацию ревакцинация признана неэффективной, в данной группе больных необходимо проведение других профилактических мероприятий [54].

Серонегативным больным с асплинией показаны вакцинация против ветряной оспы и ежегодная вакцинация против гриппа [7].

Необходимо помнить о том, что у небольшой группы больных ЗН могут развиваться на фоне существующего первичного иммунодефицита. В этом случае необходимо придерживаться рекомендаций по вакцинации детей, страдающих первичными иммунодефицитными состояниями.

В связи с вопросом о вакцинации иммунокомпromетированных больных нельзя не упомянуть и о вакцинации лиц, находящихся с ними в тесном

контакте (родители, сиблинги). Члены семьи должны иметь законченный график вакцинации. Кроме того, рекомендуется ежегодная вакцинация членов семьи инактивированной вакциной против гриппа. Необходимо помнить о том, что живая оральная полиомиелитная вакцина противопоказана не только детям, которым проводится ХТ, но и всем лицам, находящимся в близком контакте с ребенком (сиблингам, другим членам семьи). Это обусловлено возможностью инфицирования иммунокомпromетированного больного вакцинальным штаммом полиомиелита. При проведении вакцинации оральной вакциной члены семьи, подвергнутые вакцинации, должны быть отделены от пациента на срок 4—6 нед. В случае невозможности подобного разделения необходимо тщательное мытье рук, соблюдение правил личной гигиены и использование различных туалетов [12, 30, 55]. Разрабатываются подходы профилактики инфицирования иммунокомпromетированных больных вирусом *varicella zoster* путем вакцинации серонегативных членов семей [56, 57].

Таким образом, в настоящий момент вопрос о проведении вакцинации детей, перенесших ЗН, в нашей стране остается открытым и требует дальнейшего обсуждения медицинским сообществом. Решением данной проблемы является создание национальной программы вакцинации детей, перенесших ЗН.

Л и т е р а т у р а

- Gatta G., Capocaccia R., Stiller C. et al.; EURO CARE Working Group. Childhood cancer survival trends in Europe: a EURO CARE Working Group study. *J Clin Oncol* 2005;23(16):3742—51.
- 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.
- Meisel R., Toschke M., Heiligensetzer C. et al. Increased risk for invasive pneumococcal disease in children with acute lymphoblastic leukaemia. *Br J Haematol* 2007;137:457—60.
- Hjuler T., Wohlfahrt J., Staum K.M. et al. Risks of invasive pneumococcal disease in children with underlying chronic diseases. *Pediatrics* 2008;122:26—32.
- Arvin A.M. Antiviral therapy for varicella and herpes zoster. *Semin Pediatr Infect Dis* 2002;13(1):12—21.
- Kaplan L.J., Daum R.S., Smaron M. et al. Severe measles in immunocompromised patients. *JAMA* 1992;267:1237—41.
- 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.
- 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.
- Ercan T.E., Soycan 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.
- 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.
- Chisholm J.C. Reimmunization after therapy for childhood cancer. *Clin Infect Dis* 2007;44(5):643—5.
- Allen U.D. Immunizations for children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(7 Suppl):1102—8.
- Alanko S., Pelliniemi T.T., Salmi T.T. Recovery of blood B-lymphocytes and serum immunoglobulins after chemotherapy for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1992;69(6):1481—6.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Nilsson A., De Milito A., Engström P. et al. Current chemotherapy protocols for childhood acute lymphoblastic leukemia induce loss of humoral immunity to viral vaccination antigens. *Pediatrics* 2002;109(6):91.

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. Feldman S., Andrew M., Norris B. et al. Decline in rates of seropositivity for measles, mumps, and rubella antibodies among previously immunised children treated for acute leukaemia. *Clin Infect Dis* 1998;27:388–90.
23. Yu J., Chou A.J., Lennox A. et al. Loss of antibody titers and effectiveness of revaccination in post-chemotherapy pediatric sarcoma patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007;49(5):656–60.
24. Schuller E., Förster-Waldl E., Slavc I., Maurer W. Immunity against vaccine-preventable potentially neurotropic diseases in children treated for malignant brain tumours with HIT-91 chemo- and radiotherapy. *Eur J Cancer* 2004;40(2):236–44.
25. 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.
26. 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.
27. 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 Pediatr* 2007;219(6):355–60.
28. 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.
29. Cheng F.W., Leung T.F., Chan P.K. et al. Humoral immune response after post-chemotherapy booster diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in pediatric oncology patients. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52(2):248–53.
30. 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.
31. Australian immunisation handbook. Draft 9th edition 2009, NHMRC. Available from: <http://www.immunise.health.gov.au/internet/immunise/publishing.nsf/Content/Handbook-home> [access 07.01. 2009].
32. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immune globulins for persons with altered immunocompetence. *MMWR Recomm Rep* 1993;42(RR-4):1–18.
33. Hovi L., Valle M., Siimes M.A. et al. Impaired response to hepatitis B vaccine in children receiving anticancer chemotherapy. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14(11):931–5.
34. Kroger A.T., Atkinson W.L., Marcuse E.K., Pickering L.K.; 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.
35. Cooksley C.D., Avritscher E.B., Bekele B.N. et al. Epidemiology and outcomes of serious influenza-related infections in the cancer population. *Cancer* 2005;104(3):618–28.
36. Matsuzaki A., Suminoe A., Koga Y. et al. Immune response after influenza vaccination in children with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2005;45(6):831–7.
37. Porter C.C., Edwards K.M., Zhu Y., Frangoul H. Immune responses to influenza immunization in children receiving maintenance chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42(1):36–40.
38. Chisholm J.C., Devine T., Charlett A. et al. Response to influenza immunisation during treatment for cancer. *Arch Dis Child* 2001;84(6):496–500.
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(Suppl 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(Suppl 2):200–6.
42. National Advisory Committee on Immunization, Health Canada. Canadian Immunization Guide 7th edition 2006 www.naci.gc.ca. [access 07.01. 2009].
43. American Academy of Pediatrics Immunization in Special Clinical Circumstances. In: Pickering L.K., Baker C.J., Long S.S., McMillan J.A., eds. Red book: 2006 report of the committee on infectious diseases, 27th edition. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics.
44. 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.
45. Ridgway D., Wolff L.J., Deforest A. Immunization response varies with intensity of acute lymphoblastic leukemia therapy. *Am J Dis Child* 1991;145(8):887–91.
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;40:270–1.
47. Crawford N.W., Heath J.A., Buttery J.P. Immunisation practice of paediatric oncologists: An Australasian survey. *J Paediatr Child Health* 2007;43:593–6.
48. Шамшева О.В., Осипова М.А., Поляков В.Г. Форсифицированная вакцинация против гепатита В детей со злокачественными опухолями. *Детс инфекц* 2003;4:10–3.
49. Осипова М.А. Форсифицированная вакцинация против гепатита В детей с солидными злокачественными опухолями на фоне полихимиотерапии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2007.
50. Карпочева С.В. Вакцинация против дифтерии и столбняка детей, имеющих в анамнезе солидные опухоли. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1998.
51. 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.
52. 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.
53. Hastings C. Immunization. In: Altman A.J. ed. Supportive care of children with cancer: current therapy and guidelines from the Children's Oncology Group, 3rd ed. The Johns Hopkins University Press, 2004. p. 13–24.
54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. Kappagoda C., Shaw P., Burgess M. et al. Varicella vaccine in non-immune household contacts of children with cancer or leukaemia. *J Paediatr Child Health* 1999;35(4):341–5.