

## Вакцинопрофилактика в России в современных условиях

С.П. Каплина<sup>1</sup>, С.М. Харит<sup>1,2</sup>, Н.В. Скрипченко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА России, Санкт-Петербург;

<sup>2</sup>Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

## Preventive Vaccination in Russia under Current Conditions

S.P. Kaplina<sup>1</sup>, S.M. Kharit<sup>1,2</sup>, N.V. Skripchenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint-Petersburg;

<sup>2</sup>Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

В настоящее время вакцинация не только не теряет своего значения, но и становится все более востребованной, она позволяет предупредить массовые инфекции, инвалидизацию и смертность от них, онкологические, соматические заболевания. Спектр лечебных вакцин активно развивается. Особое значение придается вакцинации как ведущему средству предупреждения антибиотикорезистентности. Поэтому каждому медицинскому работнику важно знать современные подходы к иммунизации в целом и особенно групп риска, понимать и объективно сопоставлять риски инфекций и вакцинации, уметь разъяснить это своим пациентам, родителям. Наиболее важным является единое понимание значимости вакцинопрофилактики медицинскими работниками всех специальностей и уровней.

**Ключевые слова:** дети, вакцины, профилактика, иммунитет.

**Для цитирования:** Каплина С.П., Харит С.М., Скрипченко Н.В. Вакцинопрофилактика в России в современных условиях. Рос вестн перинатол и педиатр 2018; 63:(1): 5–13. DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-5-13

Currently, the vaccination not only does not lose its value, but also becoming more in-demand allowing to prevent mass infection, disability, and mortality due to them, oncological and somatic diseases. The variety of medicinal vaccines is actively developed. The particular importance is given to the vaccination as a key mean to prevent the antibiotic resistance. That is why it is important for every health worker to know the up-to-date approaches to the immunization in whole, and especially for the risk groups, to understand and compare reasonably the risks of the infections and vaccinations, to be able to explain this to their patients and parents. The most important is a common understanding of the importance of the preventive vaccination of the health workers of all specialties and levels.

**Key words:** children, vaccines, prophylaxis, immunity.

**For citation:** Kaplina S.P., Kharit S.M., Skripchenko N.V. Preventive Vaccination in Russia under Current Conditions. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2018; 63:(1): 5–13 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2018-63-1-5-13

Вакцинация в Российской Федерации на сегодняшний день — добровольное право каждого человека на защиту от управляемых инфекций. Она обеспечивает эпидемиологическую безопасность населения, также гарантированную юридическими документами [1,2]. При этом отсутствие прививок не исключает право ребенка на получение образования, гарантированного Конституцией Российской Федерации. В то же время при увеличении социальной активности (посещение детских учреждений и других общественных мест, поездки по стране

и за рубеж, работа в здравоохранении и т.д.), наличия хронических заболеваний угроза инфекционных заболеваний возрастает, что делает вакцинацию жизненно необходимой каждому конкретному человеку. Заболевание корью у 1 из 1000 заболевших приводит к развитию энцефалита, заканчивающемуся интеллектуальными изменениями, эпидемический паротит в пубертатном возрасте является причиной 30% случаев бесплодия у мужчин, отказ от вакцинации против краснухи и заболевание беременной женщины в 20% приводит к выкидышу и мертворожденности, в 30% возникают уродства у плода. По данным Роспотребнадзора (форма №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях»), за январь-август 2017 г. в Российской Федерации отмечен рост заболеваемости эпидемическим паротитом — в 8,5 раза, корью — в 3,1 раза, острым вирусным гепатитом А — в 1,8 раза (особенно в Санкт-Петербурге и Москве), менингококковой инфекцией — на 17,4% (в том числе генерализованными формами — на 17,5%) [3]. Отказ от вакцинации большого числа людей, снижение привитости может обусловить даже возникновение эпидемий.

Эффективность массовой иммунизации была продемонстрирована на примере ликвидации оспы.

© Коллектив авторов, 2018

**Адрес для корреспонденции:** Каплина Светлана Павловна — д.м.н., врач-педиатр, инфекционист, зав. дифференциально-диагностическим отделением клиники Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА

Харит Сусанна Михайловна — д.м.н., проф., рук. отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА, проф. кафедры инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Скрипченко Наталья Викторовна — засл. деятель науки РФ, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе Детского научно-клинического центра инфекционных болезней ФМБА, зав. кафедрой инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

197022 Санкт-Петербург, ул. Попова, д. 9

В настоящее время в мире и в нашей стране реализуются программы ликвидации полиомиелита, кори, краснухи. ВОЗ ставит задачу к 2025 г. ликвидировать смертность у детей от пневмонии и называет пять основных возбудителей этого заболевания (пневмококк, гемофильная палочка, вирусы кори, гриппа, коклюша), которые контролируются с помощью вакцинации. По информации ВОЗ, за период с 2000 по 2015 г. введение глобальной программы по ликвидации кори привело к снижению смертности в мире на 79% — с 651 000 в 2000 г. до 134 000 случаев в 2015 г., предотвратив 20,3 млн смертей от этой инфекции; при помощи глобальной иммунизации против коклюша в мире предотвращено более 680 000 смертей [4, 5].

Сегодня, когда заболеваемость управляемыми инфекциями невысока, не каждый медицинский работник вступал в контакт с такими больными и ясно представляет тяжесть этих заболеваний, создается превратное представление об отсутствии необходимости массовой иммунизации и даже о ненужности и опасности вакцин. Социологические опросы населения, проводившиеся в разных странах, демонстрируют, что, несмотря на интернет, СМИ, основным источником информации по вакцинации остается медик. Поэтому очень важно, чтобы у всех специалистов здравоохранения была ясность в вопросах современной вакцинопрофилактики. Это поможет сформировать адекватное восприятие иммунизации и у родителей, решающих вопрос вакцинации для своих детей.

*Цель настоящей статьи:* представить современные данные о вакцинах, механизмах развития вакцинальных реакций, нежелательных явлениях и тактике иммунизации детей с отклонениями в состоянии здоровья.

*Задачи:* анализ нормативно-правовых документов, определяющих проведение вакцинации в нашей стране, и рекомендаций ВОЗ; определение понятия о живых и неживых вакцинах, иммунных механизмах вакцинальных реакций, нежелательных явлениях поствакцинального периода; клинико-иммунологическое обоснование вакцинации детей с поражением нервной системы.

Согласно статьям современного Российского законодательства (законодательства Российской Федерации, 1998, № 38, ст. 4736; 2000, № 33, ст. 3348; 2003, № 2, ст. 167; 2004, № 35, ст. 3607; 2005, № 1 (ч. I), ст. 25; 2006, № 27, ст. 2879; 2007, № 43, ст. 5084; № 49, ст. 6070; 2008, № 30 (ч. II), ст. 361; № 52 (ч. I), ст. 6236; 2009, № 1, ст. 21), вакцинация детей до момента достижения совершеннолетия, по праву контролируется родителями [6]. Ребенок не может самостоятельно принять решение о проведении прививки, поэтому на его родителях или опекунах лежит ответственность как за принятие положительного решения, так и за отказ от вакцинации своего ребенка. Реализация вакцинации осуществляется в соответствии с Национальным календарем профилактических

прививок и региональными календарями или программами. Обоснованием для их формирования является эпидемиологическая ситуация по той или иной инфекции, наличие необходимых эффективных и безопасных вакцин. В Национальном календаре прививок (приказ Министерства здравоохранения РФ от 21 марта 2014 г. № 125н) с дополнениями (от 16.06.2016 г. №370н и от 13.04.2017 г. № 175н) предусмотрено применение отечественных и зарубежных вакцин (иммунобиологических препаратов, в том числе содержащих комбинации вакцин, что особенно актуально для детей групп риска и позволяет снизить инъекционную нагрузку) [7–9]. Современный российский Национальный календарь почти соответствует рекомендациям ВОЗ, но не включает пока иммунизацию против ХИБ — гемофильная инфекция тип В (*Haemophilus influenzae* тип В), ротавирусной и папилломавирусной инфекции для всех детей.

Национальный календарь прививок (см. рисунок) — это не жесткий график, и он всегда может быть модифицирован с учетом состояния здоровья ребенка при наличии временного медицинского отвода (острые заболевания, обострение хронических инфекций и заболеваний). Длительность медицинского отвода в каждом случае определяется индивидуально и может составлять от 2 нед. до 1 мес. Показаниями для полной отмены прививки являются (в соответствии с инструкциями по применению вакцин) прогрессирующие заболевания нервной системы, афебрильные судороги в анамнезе (для коклюшного компонента АКДС), врожденный или приобретенный иммунодефицит (для живых вакцин) и поствакцинальные осложнения на предшествующую дозу вакцины для данной вакцины [10].

В нашей стране ведется тщательное слежение за безопасностью вакцин. В соответствии с законом Российской Федерации «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней» от 17 сентября № 157-ФЗ и указаниями, утвержденными главным государственным санитарным врачом РФ (МУ 3.3.1879-04.), в поствакцинальном периоде выделяют обычные вакцинальные реакции и поствакцинальные осложнения, к которым относят тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья вследствие профилактических прививок [11, 12]. В мире принято учитывать любые нарушения состояния здоровья в течение месяца после прививки как нежелательные явления, среди них выделяют «серьезные». Эту же систему в настоящее время предлагают внедрить в нашей стране Росздравнадзор и Роспотребнадзор. Под термином «серьезные нежелательные явления», в соответствии с международными рекомендациями и приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ № 757-н (от 25.08.2010), понимают заболевание, развившееся у привитого в течение месяца после прививки и приведшее к госпитализации, инвалидизации, угрозе жизни, летальному исходу или рождению ребенка

с дефектами развития (если вакцинирована была беременная женщина). Риск наступления нежелательных, неблагоприятных для здоровья и жизни человека последствий в результате вакцинации действительно существует. В случае доказанной связи с введенной вакциной данное нежелательное явление рассматривается в международной практике как «серьезное нежелательное явление, связанное с вакцинацией», что равноценно принятому в отечественной системе понятию «поствакцинальное осложнение» [13].

Сроки появления вакцинальных реакций и осложнений строго зависят от используемого препарата, поэтому важно знать, какой вакциной привит человек. Существуют две основные группы вакцин – живые и неживые, среди последних выделяют: инактивированные (убитые вирусы и бактерии), анатоксины, рекомбинантные, полисахаридные (в том числе конъюгированные полисахаридные), химические вакцины (ацеллюлярные, субъединичные).

Живые вакцины производятся на основе аттенуированных (лишенных вирулентности в искусственных условиях) или близкородственных, непатогенных для человека штаммов микроорганизмов с генетически закрепленной авирулентностью. Они не способны вызвать болезнь, но сохраняют способность к размножению в организме привитого человека, создавая модель инфекционного процесса [14]. При первичном введении вакцины происходит репродукция вакцинного штамма в периферических лимфоузлах, что запускает череду иммунных реакций. Именно поэтому

реакция на введение живых вакцин возникает по истечении как бы инкубационного периода [15, 16]. К живым вакцинам, применяемым для детей в рамках национального календаря, относятся вакцины против кори, краснухи, паротита, туберкулеза, полиомиелита (оральная).

*Живые вакцины, применяемые сегодня в России:* 4 мновивакцины – 1) вакцина коревая культуральная живая сухая (Вакцина коревая; ЖКВ, Россия); 2) живая аттенуированная вакцина для профилактики ветряной оспы (Варилрикс, Бельгия); 3) вакцина для профилактики туберкулеза БЦЖ (единственная существующая в настоящее время, обеспечивающая защиту от туберкулезного менингита и диссеминированной формы туберкулеза). Производится в двух вариантах: БЦЖ и БЦЖ-М в половинной дозе для щадящей первичной иммунизации новорожденных и детей раннего возраста; 4) оральная полиомиелитная вакцина (ОПВ, Россия), содержащая ослабленный живой вирус полиомиелита типов 1,2,3 (для перорального введения). Данная вакцина после трех прививок формирует иммунитет к вирусу полиомиелита у 95% привитых. При этом риск вакциноассоциированного паралитического полиомиелита составляет 1:1 000 000, тогда как при заболевании «диким» полиомиелитом частота развития вялых параличей составляет 1:200.

Комбинированные вакцины – вакцина паротитно-коревая культуральная живая сухая (Дивакина, Россия) и живая комбинированная аттенуированная вакцина против кори, эпидемического паротита

**Национальный календарь профилактических прививок РФ**  
Приказ Минздрава России №125н от 21.03.2014



	Дети до 18 лет													
	Месяцы										Годы			
	0	1	2	3	4,5	6	12	15	18	20	6	7	14	15-17
Туберкулез	3-7 дн.													RV
Гепатит В	V1	V2				V3								
Пневмококковая инфекция			V1		V2				RV					
Коклюш														
Дифтерия				V1	V2	V3			RV1			АДС-м	АДС-м	
Столбняк												RV2	RV3	
Полиомиелит				ИПВ	ИПВ	ОПВ			ОПВ	ОПВ			ОПВ	
Гемофильная инфекция				V1	V2	V3			RV					
Корь							V1					RV		
Краснуха														
Эпидемический паротит														
Грипп														Ежегодно

■ Все лица данной возрастной группы    ■ Лица из групп риска по показаниям, призывники (1 раз)  
 ■ Разово не привитые, но болевшие, не имеющие сведений и единично привитые (для кори и краснухи)  
 V1, V2, V3 – порядковый номер вакцинации, RV – ревакцинация, ИПВ – инактивированная полиомиелитная вакцина, ОПВ – оральная полиомиелитная вакцина, АДС-м – анатоксин, дифтерийно-столбнячный с уменьшенным содержанием антигенов

**Рисунок.** Национальный календарь профилактических прививок РФ. Приказ Минздрава России №125н от 21.03.2014. V1, V2, V3 – порядковый номер вакцинации; RV – ревакцинация; ИПВ – инактивированная полиомиелитная вакцина; ОПВ – оральная полиомиелитная вакцина; АДС-м – анатоксин дифтерийно-столбнячный с уменьшенным содержанием антигенов.  
**Figure.** National calendar of preventive inoculations in Russian Federation. Order of the Russian Ministry of Health №125n of 21.03.2014.

и краснухи (Приорикс/PRIORIX®, Бельгия). Широко внедряется в рамках календаря по эпидемическим показаниям вакцина против ротавирусной инфекции и ветряной оспы.

Инактивированные, или неживые вакцины более разнообразны, что дает врачу необходимую «свободу» в составлении индивидуального прививочного календаря для каждого прививаемого. Линейка неживых вакцин представлена однокомпонентными, многокомпонентными и комбинированными вакцинами и включает вакцины против коклюша (целноклеточные и бесклеточные), дифтерии и столбняка; гепатита В, А, полиомиелита, пневмококковой и гемофильной тип В инфекции, вируса папилломы человека, гриппа.

*В нашей стране в рамках Национального календаря сегодня используют следующие неживые вакцины.*

*Однокомпонентные вакцины:*

1) вакцины для профилактики гепатита В: российские вакцины – рекомбинантная дрожжевая вакцина против гепатита В «Комбиотех» и «Регевак»; поливакцина «Энджерикс» (Бельгия); «Эбербиоак НВ» (совместное производство Куба и Россия); «Эувакс В» (Южная Корея); Sci-B-Vac (Израиль); Н-В-VAX II (США); «Шанвак-В» (Индия). Эффективность у всех вакцин одинакова, каждая обеспечивает приобретение устойчивого иммунитета к вирусу и предотвращение заболевания;

2) вакцины для профилактики гемофильной инфекции: «Акт-ХИБ» (полисахаридная конъюгированная, Франция), «Хиберикс» (полисахаридная конъюгированная, Англия);

3) вакцины для профилактики пневмококковой инфекции: «Пневмо-23» (неконъюгированная полисахаридная вакцина, Франция) и 13-валентная «Превенар 13», (США);

4) вакцины для профилактики полиомиелита: инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ: «Имовакс Полио», Франция; «Полиорикс», Бельгия), содержащая убитый вирус полиомиелита (для внутримышечного введения). На сегодняшний день риск полиомиелита, вызванного диким вирусом, во многих странах близок к нулю, в связи с чем там используется только инактивированная вакцина. В то же время она не способна предотвратить распространение дикого вируса полиомиелита. В Национальном календаре предусмотрены две обязательные вакцинации ИПВ для предотвращения развития вакциноассоциированного полиомиелита. Кроме того, введение инактивированной вакцины необходимо больным иммунодефицитом, ВИЧ-инфицированным, а также членам их семей.

*Многокомпонентные и комбинированные вакцины:*

1. анатоксин дифтерийно-столбнячный адсорбированный жидкий (АДС-анатоксин, Россия) либо анатоксин дифтерийно-столбнячный адсорбированный жидкий с уменьшенным содержанием ан-

тигенов жидкий (АДС-М, Россия), предназначен для ревакцинации взрослых и детей 4–6 лет, ранее получивших АКДС;

2. российская вакцина коклюшно-дифтерийно-столбнячная адсорбированная жидкая (АКДС);
3. импортные вакцины АаКДС (адсорбированные ацеллюлярные коклюшно-дифтерийно-столбнячные) – вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная) трехкомпонентная адсорбированная жидкая (Инфанрикс® /Infanrix®, Бельгия); вакцина для профилактики дифтерии и столбняка адсорбированная, коклюша ацеллюлярная, полиомиелита инактивированная, инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип *b*, конъюгированная (Пентаксим, Франция); вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша (бесклеточная), полиомиелита (инактивированная), гепатита В комбинированная, адсорбированная в комплекте с вакциной для профилактики инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип *b*, конъюгированной, адсорбированной (Инфанрикс-Гекса/INFANRIX® HEXA, Бельгия).

Ацеллюлярные вакцины содержат бесклеточный коклюшный компонент, который переносится лучше цельноклеточного, имеют низкую реактогенность. К сожалению, данный тип вакцин обладает более низкой иммуногенностью.

В состав вакцин, кроме основного антигена, входят и другие компоненты: стабилизаторы (сахароза, лактоза, натрия глютамат), консерванты (в многодозовых вариантах вакцин – мертиолят, формальдегид, 2-феноксиэтанол), а также адъюванты (алюминия гидроксид, алюминия фосфат) [17]. В состав некоторых вакцин введен полиоксидоний как иммуноадъювант, что повышает эффективность вакцинации. При производстве вакцин не удается полностью избавиться от остаточного количества белка сред, на которых выращивался микроорганизм, поэтому в вакцине могут быть эти белки, а также антибиотики (вносимые в культуру клеток при производстве вирусных вакцин для предупреждения контаминации другими микроорганизмами). Содержание данных веществ в современных вакцинах сведено к минимальным величинам, регламентируемым нормативной документацией ВОЗ.

Что же происходит в организме прививаемого человека? Это стандартные иммунные реакции, приводящие к формированию гуморального (для всех вакцин), а также клеточного (для живых) иммунного ответа. После парентерального введения вакцина распознается антигенпрезентирующими клетками (дендритными, и макрофагами/моноцитами), несущими Toll-подобные (TLR) рецепторы, которые распознают молекулярные структуры антигена вакцины. Это приводит к созреванию антигенпрезентирующих клеток, которые представляют информацию наивным Т-лимфоцитам-хелперам, последние

дифференцируются на Th1 или Th2, в зависимости от типа антигена и продуцируют различный спектр интерлейкинов (ИЛ) [18]. Т-хелперы Th1 продуцируют ИЛ-2, интерферон- и лимфотоксин (ФНО-β), участвующие в развитии гиперчувствительности замедленного типа. Th2- хелперы продуцируют ИЛ-4, ИЛ 5, ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-13 [19]. Под влиянием ИЛ-4 происходит пролиферация В-клеток, их дифференцировка в плазматические клетки, продуцирующие антитела и В-клетки памяти. В-клетки памяти живут несколько десятилетий, что имеет огромное значение для программ иммунизации, так как вакцинальный комплекс за счет бустер-эффекта может продолжаться с того момента, как был прерван [20].

Иммунизация индуцирует выработку специфических антител классов IgA, IgM и IgG. Выделяют три фазы в процессе антителообразования: латентную (период между первым введением вакцины и появлением антител в крови), фазу роста (период накопления антител с формированием выраженного плато) и фазу снижения специфического иммунитета. Антителообразование при первичном введении вакцины (первичном иммунном ответе) характеризуется появлением сначала антител класса IgM, затем IgG и IgA (в том числе секреторных, которые определяют защиту слизистых, предупреждая реинфекцию) [21]. Титр антител является косвенным маркером оценки эффективности вакцинации и зависит от иммуногенности вакцины, дозы антигена, схемы введения, адьюванта, возраста и генетических особенностей привитого, наличия иммунодефицита [22]. Дети с более зрелой иммунной системой реагируют на вакцинацию большим антительным ответом, но после комплекса прививок титры выравниваются [23].

Высота продукции цитокинов в поствакцинальном периоде определяет степень выраженности клинических проявлений вакцинального периода, симптомов интоксикации и лихорадку. Так как вакцинальный процесс при применении живых вакцин является моделью инфекционного процесса, то и клинические проявления могут повторять минимально выраженные проявления инфекции за счет тропности вируса к определенным тканям. Например, клинические проявления при введении коревых вакцин – температура, гиперемия зева, насморк, покашливание, реже – конъюнктивит с 5-го по 14-й день после прививки. У большинства детей (более 80%, по данным разных авторов) вакцинальный процесс протекает бессимптомно [24, 25].

Клинические проявления при введении неживых вакцин и анатоксинов развиваются в первые 3 дня, проявляются повышением температуры и кратковременной интоксикацией (недомогание, головная боль, нарушение сна, аппетита). Местная реакция в виде гиперемии и отека тканей в месте введения вакцины, как правило, возникает на вакцины, содержащие адьюванты [26]. При использовании комбинирован-

ных вакцин частота реакций, по данным некоторых исследований, снижается [27, 28].

О возможной нежелательной реакции на прививку беспокоится каждый родитель, принявший решение о проведении вакцинации своему ребенку. Но все же основную массу тревожных взрослых составляют родители, у чьих детей есть какие-либо проблемы со здоровьем, в том числе разнообразные неврологические нарушения. Чаще всего непривитыми оказываются дети с неврологической патологией, составляющей основную группу заболеваний у детей первого – второго года жизни. По данным одних авторов, проявления вакцинального процесса у этих детей могут быть более выраженными, по мнению других – не отличаться от группы здоровых детей. Так, у детей с судорогами в анамнезе описан выраженный вакцинальный процесс при коревой и АКДС-вакцинации [29], у детей с перинатальным поражением ЦНС – обострение неврологических симптомов и снижение сероконверсии. В то же время в работе О.Л. Ворониной (2008) показано, что афебрильные судороги в структуре поствакцинальных осложнений встречаются с одинаковой частотой после всех вакцин и не должны рассматриваться как провоцируемые или связанные с вакцинами, в том числе АКДС [30]. Сегодня доказано отсутствие причинно-следственной связи энцефалопатии, судорог в поствакцинальном периоде с вакцинацией и обусловленность их генетическими дефектами [31, 32]. Нет связи вакцинации с возникновением аутизма и синдрома внезапной смерти [33].

Многими исследователями отмечена достаточная иммуногенность и безопасность вакцинации многокомпонентными вакцинами, показаны преимущества использования бесклеточных вакцин для детей с органической патологией ЦНС [34, 35].

По современным данным, при применении АКДС-вакцины и инактивированных коклюшных вакцин частота встречаемости нежелательных явлений в виде общих реакций (сонливость, раздражительность, лихорадка до 38 °С), а также местных реакций (покраснение, отек и болезненность в месте инъекции) не более 1:10–1:100. Профили безопасности живых вакцин включают частоту нежелательных явлений от 0,1 до 1% для развития в поствакцинальном периоде инфекций верхних дыхательных путей, сыпи, покраснения в месте инъекции, повышения температуры более 38° С. Частота развития энцефалитов менее 1 на 10 000 000 доз (!), что значительно ниже, чем при заболеваниях корью (1:1000-1:2000) и краснухой (1:6000) [36, 37].

Однако дети с поражением нервной системы имеют более поздний старт в индукции защитных титров антител, уровень которых зависит также от применяемой вакцины. Среди данной когорты детей отмечена высокая доля серонегативных, в том числе к коклюшу и кори [38]. Эти сведения необходимо учитывать при составлении графика вакцинации.

В научно-исследовательском институте детских инфекций (переименован в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней в 2017 г.) исследования по вакцинации детей ведутся уже на протяжении более полувека. За это время выпущено в свет множество работ по течению вакцинального процесса и его безопасности у здоровых детей и детей с различной патологией, в том числе с поражениями ЦНС, иммунодефицитными состояниями, ВИЧ-инфекцией, патологией почек, суставов, аллергическими заболеваниями и т.д. [39, 40].

Часто родители детей задаются вопросом: необходимо ли иммунологическое обследование ребенка перед началом вакцинации?

Такая работа была выполнена в 2007–2015 гг. С.П. Каплиной и соавт. (2016) проведено наблюдение за 637 детьми (454 – с неврологическими нарушениями, 121 – здоровыми) в возрасте от 3 мес до 6 лет включительно, привитых против дифтерии, коклюша, столбняка, кори, паротита и краснухи различными неживыми и живыми вакцинами. Отдельно была обследована и привита группа детей с синдромом Дауна ( $n=62$ ), которые все чаще воспитываются в своих семьях. Всем детям проведено тщательное иммунологическое обследование до вакцинации, на 14-й и 30-й дни вакцинального периода, а также катamnестически через 3 года после законченного первичного курса прививок.

В ходе работы доказана клиническая и иммунологическая безопасность применения неживых и живых вакцин. В то же время были выявлены некоторые различия в течении вакцинального процесса и специфике антителообразования у здоровых детей и детей с поражением ЦНС. Группа детей с перинатальным поражением ЦНС отличалась большей частотой сильных вакцинальных реакций (47,6% от числа реакций,  $p<0,05$ ), в динамике вакцинального процесса имела активацию клеточного и гуморального звеньев иммунитета (за счет повышения уровня ИЛ-4, ИЛ-6 и ИНФ- $\gamma$ ,  $p<0,05$ ). У 76% детей данной группы, привитых неживыми вакцинами, и у 53% привитых живыми вакцинами сформировались высокие титры специфических антител.

Вакцинальный процесс у детей с задержкой психомоторного и речевого развития характеризовался слабыми вакцинальными реакциями (в 1,9–6,5 раза чаще, чем сильными;  $p<0,05$ ) и наслоением интеркуррентных заболеваний в 20,4% случаев. К 30-му дню вакцинального периода происходило подавление клеточного звена (снижение числа Т-клеток и их субпопуляций;  $p<0,05$ ) и преобладали низкие (в 50% случаев) и средние титры поствакцинальных антител (в 43,8%). У детей с детским церебральным параличом, энцефалопатией и пороками развития нервной системы преобладало бессимптомное течение и отсутствие сильных вакцинальных реакций; при осложненном течении было характерно развитие

бактериальных инфекций (в 28,1% случаев). У детей с эпилепсией в 50% вакцинаций отмечены сильные реакции. К 14-му дню после прививки у этих детей происходило снижение показателей клеточного (CD3+, CD4+) и гуморального иммунитета (ИЛ-1 и ИНФ- $\gamma$ ;  $p<0,05$ ) с формированием низких титров антител (в 45,8% случаев) [41, 42].

Проведенное исследование показало, что вакцинация детей с неврологическими нарушениями была иммунологически безопасна и достаточно эффективна. Однако среди привитых детей с детским церебральным параличом и эпилепсией было выявлено наибольшее число серонегативных (у 20,8% детей с детским церебральным параличом – к кори; у 50% детей с эпилепсией – к паротиту) [43].

Дети с синдромом Дауна на неживые и живые вакцины в 63,6% случаев давали слабовыраженные реакции либо течение поствакцинального процесса было бессимптомным, течение интеркуррентных инфекций – пролонгированным. Иммунологические изменения характеризовались подавлением клеточного звена в процессе вакцинального периода (снижением числа Т-клеток и их субпопуляций CD3+, CD4+, CD16+ и CD20+;  $p 0,05$ ) и соответственно выработкой антител в низких и средних титрах при использовании любых неживых и живых вакцин [44].

Учитывая полученные данные по течению вакцинального процесса, исходному иммунному статусу и иммунологическим изменениям при вакцинации, а также по эффективности антителообразования, была разработана тактика вакцинации детей с поражением нервной системы, основанная на выборе вакцинного препарата и медикаментозной поддержке [45].

Таким образом, вакцинопрофилактика является приоритетной здоровьесберегающей технологией, направленной не только на предупреждение управляемых инфекций. Реализуя Национальный календарь профилактических прививок, возможно применять и индивидуальный подход к вакцинации детей групп риска путем выбора вакцинного препарата и использовать медикаментозную подготовку. Это позволит увеличить безопасность и эффективность вакцинации и защитить детей от инфекций.

## Выводы

1. Результаты многолетней работы, в ходе которой были изучены причинно-следственные связи исходных показателей иммунного статуса, выраженности вакцинального процесса и иммунного ответа на введение неживых и живых вакцин, показали, что массовое проведение иммунологического обследования детей перед вакцинацией нецелесообразно и не является необходимым.
2. Дети с неврологическими нарушениями должны быть привиты неживыми и живыми вакцинами в рамках существующего календаря прививок. Для безопасной и эффективной вакцинации не-

- обходимо использовать выбор вакцинного препарата и медикаментозную поддержку.
3. Детям с перинатальным поражением ЦНС для иммунизации против коклюша показано применение бесклеточных вакцин. В поствакцинальном периоде рекомендован контроль температуры и назначение нестероидных противовоспалительных средств при температуре более 38,0 °С.
  4. Дети с задержкой психомоторного и речевого развития и дети с синдромом Дауна вакцинируются любыми живыми и неживыми вакцинами. Для профилактики осложненного течения вакцинации (чаще всего это ОРЗ) им необходимо назначение препаратов рекомбинантного  $\alpha_2$ -интерферона (виферон) или индукторов интерферона (анаферон) с первого дня вакцинального периода на 5 дней при применении неживых вакцин и с 7-го по 14-й день при введении живых вакцин.
  5. Детям с грубой органической патологией ЦНС (детский церебральный паралич, пороки развития нервной системы и т.д.) при отсутствии судорожного синдрома безопасно применение любых коклюшных вакцин. Для формирования защитного уровня антител эффективнее использовать вакцины с большей кратностью введения (АКДС/АаКДС) и с большей антигенной нагрузкой (например, дивакцину при вакцинации против паротита). В поствакцинальном периоде показано назначение нестероидных противовоспалительных средств и препаратов рекомбинантного  $\alpha_2$ -интерферона (виферон) или индукторов интерферона (анаферон) с первого дня вакцинального периода на 14 дней.
  6. Детям с эпилепсией безопасно применение анатоксинов, для вакцинации против кори и паротита – комбинированных препаратов.
  7. Детям с детским церебральным параличом и эпилепсией необходим контроль титров антител к кори и паротиту через год после законченного курса вакцинации, учитывая низкую способность к антителообразованию, а также для решения вопроса о проведении дополнительной ревакцинации или введении иммуноглобулина в случае эпидемиологического подъема заболеваемости.
  8. Для формирования позитивного настроения родителей медицинским работникам необходимо предоставлять им доступную информацию о вакцине, инфекции.

## ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. «Конвенция о правах ребенка» (одобрена Генеральной Ассамблеей ООН 20.11.1989) (вступила в силу для СССР 15.09.1990) [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_9959](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_9959). [«Convention on the rights of the child» (adopted by the General Assembly of the United Nations 20.11.1989) (entered into force for the USSR 15.09.1990) [Electronic resource]. – mode of access: [www.consultant.ru/document/cons\\_doc\\_LAW\\_9959](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_9959) (in Russ)]
2. Методические указания: М.У.3.3.1889-04. Иммунопрофилактика инфекционных болезней. Порядок проведения профилактических прививок. (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.03.2004г.) [Электронный ресурс]. Режим доступа: [Consultant.ru>document/cons\\_doc\\_LAW\\_100504](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100504). [HOWTO: М.У. 3.3.1889-04. Immunoprophylaxis of infectious diseases. The procedure for conducting preventive vaccinations. (app. Chief state sanitary doctor of the Russian Federation 04.03.2004) [Electronic resource]. Mode of access: [Consultant.ru>document/cons\\_doc\\_LAW\\_100504](http://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100504) (in Russ)]
3. Форма №1 «Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях» за январь-август 2017 г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [gospotrebnadzor.ru](http://gospotrebnadzor.ru). (in Russ). [Form №1 «Information on infectious and parasitic diseases» in January-August, 2017 [Electronic resource]. Mode of access: [gospotrebnadzor.ru](http://gospotrebnadzor.ru) (in Russ)]
4. Коклюш. Информационный бюллетень СМИ, март 2017г. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [www.who.int/immunization/diseases/pertussis](http://www.who.int/immunization/diseases/pertussis). [Whooping cough. Newsletter media March 2017. [Electronic resource]. Mode of access: [www.who.int/immunization/diseases/pertussis](http://www.who.int/immunization/diseases/pertussis) (in Russ)]
5. Корь. Информационный бюллетень СМИ, март 2017 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: [www.who.int/Media centre/factsheets/](http://www.who.int/Media centre/factsheets/). [Measles. Newsletter media March 2017. [Electronic resource]. – Mode of access: [www.who.int/Media centre/factsheets/](http://www.who.int/Media centre/factsheets/) (in Russ)]
6. Приказ Минздравсоцразвития России от 26 января 2009 г. №19н. «О рекомендуемом образце добровольного информированного согласия на проведение профилактических прививок детям или отказа от них». [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://forums.rusmedserv.com/showthread.php?t=101407>. [The order of the health Ministry of Russia from January, 26th, 2009 №19n. «Best model of voluntary informed consent to carrying out of preventive vaccination of children or renounce them.» [Electronic resource]. Mode of access: <https://forums.rusmedserv.com/showthread.php?t=101407> (in Russ)]
7. Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям: Приказ Минздрава России от 21 марта 2014г. №125н. Российская газета от 19.05.2014 г. [Approval of National preventive vaccination calendar and vaccination calendar epidemic indications: the Order of MoH of Russia from March 21, 2-14g №125n. The Russian newspaper from 19.05.2014 y. (in Russ)]
8. Приказ МЗ РФ от 16 июня 2016 г. №370н «О внесении изменений в приложения №1 и №2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 21 марта 2014г. №125н «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://minjust.consultant.ru/documents>. [Ministry of health order of June 16, 2016 №370n «On amendments to annexes №1 and №2 to the order of Ministry of Health of the Russian Federation of 21 March 2014. №125n «approval of national preventive vaccination calendar and vaccination calendar epidemic indications». [Electronic resource]. Mode of access: <https://minjust.consultant.ru/documents> (in Russ)]
9. Приказ МЗ РФ от 13 апреля 2017 г. №175н «О внесении изменений в приложения №1 и №2 к приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации

- от 21 марта 2014г. №125н «Об утверждении Национального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». Опубликовано на официальном Интернет-портале правовой информации 17.05.2017. [Электронный ресурс] Режим доступа: <https://minjust.consultant.ru/documents/35366>. [Ministry of health order of April 13, 2017 г. №175н «On amendments to annexes №1 and №2 to the order of Ministry of Health of the Russian Federation of 21 March 2014. №125n «approval of national preventive vaccination calendar and vaccination calendar epidemic indications». Published on the official Internet portal of legal information 17.05.2017. [Electronic resource] Mode of access: <https://minjust.consultant.ru/documents/35366> (in Russ)]
10. Методические указания: МУ 3.3.1.1095-02. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. [Электронный ресурс]. Режим доступа: [Consultant.ru>document/cons\\_doc\\_LAW\\_100504](http://consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100504). [HOWTO: МУ 3.3.1.1095-02. Medical contraindications to preventive vaccinations, medications the national vaccination calendar. [Electronic resource]. Mode of access: [Consultant.ru>document/cons\\_doc\\_LAW\\_100504](http://consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100504) (in Russ)]
  11. Об иммунопрофилактике инфекционных болезней (с изменениями на 14 декабря 2015 г.). Федеральный закон от 4 сентября 1998 г. Режим доступа: <http://docs.cntd.ru/document/901717430>. [On infectious diseases (as amended on December 14, 2015). Federal Law of 4 September 1998. Mode of access: <http://docs.cntd.ru/document/901717430> (in Russ)]
  12. Методические указания: М.У.33.1879-04. Расследование поствакцинальных осложнений. (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 04.03.2004г.) [Электронный ресурс]. Режим доступа: [Consultant.ru>document/cons\\_doc\\_LAW\\_100504](http://consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100504). [HOWTO: М. У. 33.1879-04. Investigation of post-vaccination complications. (app. Chief state sanitary doctor of the Russian Federation 04.03.2004) [Electronic resource]. Mode of access: [Consultant.ru>document/cons\\_doc\\_LAW\\_100504](http://consultant.ru/document/cons_doc_LAW_100504) (in Russ)]
  13. Методические указания: МУ 3.3.1.1123-02. Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика. (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 26 мая 2002 г.) [Электронный ресурс]. Режим доступа: Система ГАРАНТ: <http://base.garant.ru/4179476/#ixzz3vWgAfWMy>. [HOWTO: МУ 3.3.1.1123 02. Monitoring of post-vaccination complications and their prevention. (app. Chief state sanitary doctor of the Russian Federation on may 26, 2002) [Electronic resource]. Mode of access: System GARANT: <http://base.garant.ru/4179476/#ixzz3vWgAfWMy> (in Russ)]
  14. Медуницын Н.В. Вакцинология. М: Триада-Х. 2010; 506. [Medunitsyn N. Vaccinology. Moscow: Triada-X 2010; 506. (in Russ)]
  15. Атауллаханов Р.И., Гинзбург А.Л. Иммуитет и инфекция: динамичное противостояние живых систем. Детские инфекции 2005; 1: 11–21. [Ataullakhanov R.I., Ginzburg A.L. the Immune system and infection: the dynamic resistance of living systems. Detskie infektsii 2005; 1: 11–21. (in Russ)]
  16. Юминова Н.В., Контарова Е.О., Балаев Н.В. Вакцинопрофилактика кори, эпидемического паротита и краснухи: задачи, проблемы и реализация. Эпидемиология и вакцинопрофилактика 2011; 4: 40–44. [Yuminova N.V., Kontarova E.O., Balaev N.V. Vaccination for measles, mumps and rubella: challenges, problems and implementation. EHpidemiologiya i vaksinoprofilaktika 2011; 4: 40–44. (in Russ)]
  17. Duthie M.S., Windish H.P., Fox C.B., Reed S.G. Use of defined TLR ligands as adjuvants within human vaccines. Immunol Rev 2011; 239(1): 178–196. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00978.x.
  18. Дельвиг А.А., Робинсон Д.Г., Семенов Б.Ф. Клеточные и молекулярные основы презентации антигенов. М: Медицина 2004; 184. [Delvig A.A., Robinson D.G., Semenov B.F. Cellular and molecular basis of presentation of antigens. Moscow: Meditsina 2004; 184. (in Russ)]
  19. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб: Фолиант 2008; 552. [Ketlinskij S.A., Simbirtsev A.S. Cytokines. SPb: Foliand, 2008; 552. (in Russ)]
  20. Pichichero M.E. Booster vaccinations: can immunologic memory outpace disease pathogenesis? Pediatrics 2009; 124(6): 1633–1641. DOI: 10.1542/peds.2008-3645
  21. Plotkin S.A. Vaccines: correlates of vaccine-induced immunity. Clin Infect Dis 2008; 47(3): 9401. DOI: 10.1086/589862
  22. Брико Н.И., Лобзин Ю.В., Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Ильина С.В., Королева И.С. и др. Оценка эффективности вакцинации: основные подходы и спорные вопросы. Педиатрическая фармакология 2014; 11(4): 8–15. [Briko N.I., Lobzin Yu.V., Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Il'ina S.V., Koroleva I.S. et al. Evaluation of the effectiveness of vaccination: the main approaches and issues. Peditricheskaya farmakologiya 2014; 11(4): 8–15. (in Russ)]
  23. Amanna I.J., Slijka M.K. Mechanisms that determine plasma cell lifespan and the duration of humoral immunity. Immunol Rev 2010; 236: 125–138. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00912.x
  24. Ярцев М.Н., Яковлева К.П. Иммунная недостаточность: клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей. Иммунология 2005; 26(1): 36–41. [Yartsev M.N., Yakovleva K.P. Immune deficiency: clinical and laboratory evaluation of immunity in children. Immunologiya 2005; 26(1): 36–41. (in Russ)]
  25. Железничкова Г.Ф. Иммуномодулирующее действие вакцин. Иммунология 2000; 4: 20–24. [Zheleznikowa G.F. Immunomodulatory effects of vaccines. Immunologiya 2000; 4: 20–24. (in Russ)]
  26. Эсауленко Е.В., Коробочко М.Ю. Прививочные реакции и осложнения иммунопрофилактики. СПб: СПбГМУ 2001; 39. [Esaulenko E.V., Korobochko M.Yu. Vaccination reactions and complications of immunization. SPb: SPbG-MU 2001; 39. (in Russ)]
  27. Stratton K., Ford A., Rusch E. Adverse events of vaccines: evidence and causality. National Academies Press, 2011. Available at: [VRL:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)
  28. Баранов А.А., Горелов А.В., Задорожная В.И., Идрисова Р.С., Матвеев В.А., Намазова Л.С. и др. Комбинированные вакцины в национальных календарях профилактических прививок для детей в Беларуси, Казахстане, России и Украине. Заявление группы экспертов в области вакцинопрофилактики. Педиатрическая фармакология 2007; 4(1): 6–19. [Baranov A.A., Gorelov A.V., Zadorozhnaya V.I., Idrisova R.S., Matveev V.A., Namazova L.S. et al. Combination vaccines in the national calendars of preventive vaccinations for children in Belarus, Kazakhstan, Russia and Ukraine. A statement by the group of experts in the field of vaccinal prevention. Peditricheskaya farmakologiya 2007; 4(1): 6–19. (in Russ)]
  29. Klein N.P., Levis E., Baxter R., Weintraub E., Glanz J., Naleway A. et al. Measles-containing vaccines and febrile seizures in children age 4 to 6 years. Pediatrics 2012; 129(5): 809–814. DOI: 10.1542/peds.2011-3198
  30. Воронина О.Л., Харит С.М., Черняева Т.В., Фридман И.В. Характеристика заболеваний поствакцинального периода у привитых АКДС. Материалы VI Конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики у детей. СПб 2007; 44. [Voronina O.L., Kharit S.M., Chernyaeva T.V., Fridman I.V. Characteristics of the disease post-vaccination period in vaccinated DTP. Proc of the VI Congress of pediatric infection diseases Russia «Topical issues of infectious diseases and vaccination in children. SPb 2007; 44. (in Russ)]

31. Karussis D., Petrou P. The spectrum of post-vaccination inflammatory CNS demyelinating syndromes. *Autoimmun Rev* 2014; 13(3): 215–224. DOI: 10.1016/j.autrev.2013.10.003
32. Principi N., Esposito S. Vaccines and febrile seizures. *Expert Rev Vaccines* 2013; 12(8): 885–892. DOI: 10.1586/14760584.2013.814781
33. Griffin M.R., Ray W.A., Livengood J.R., Schaffner W. Risk of sudden infant death syndrome after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1988; 319(10): 618–623.
34. Снегова Н.Ф., Пушко Л.В., Илларионова Т.Ю., Салкина О.А., Смирнова Ю.В. Результаты применения комбинированной вакцины против дифтерии, коклюша, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа В у детей с сопутствующими заболеваниями. *Вопр соврем педиатр* 2011; 1: 115–118. [Snegova N.F., Pushko L.V., Illarionova T.Yu., Salkina O.A., Smirnova Yu.V. The results of the application of the combined vaccine against diphtheria, pertussis, tetanus, polio and Haemophilus influenzae type in children with concomitant diseases. *Vopr sovrem pediatri* 2011; 1: 115–118. (in Russ)]
35. Харит С.М., Иозефович О.В., Каплина С.П., Тимофеева Е.В. Комбинированное применение Пентаксима и Тетраксима для безопасной и своевременной иммунизации детей против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции типа В. *Журнал инфектологии* 2012; 4(4): 37–40. [Kharit S. M., Iozefovich O. V., Kaplina S. P., Timofeeva E. V. Combined use Pentaksima and Tetranema for the safe and timely immunization of children against pertussis, diphtheria, tetanus, polio and Haemophilus influenzae type B. *Zhurnal infektologii* 2012; 4(4): 37–40. (in Russ)]
36. Таточенко В.К., Намазова Л.С., Харит С.М., Аликова О.А. Реактогенность и безопасность адсорбированных вакцин против коклюша, дифтерии и столбняка: результаты наблюдательного многоцентрового исследования. *Вопр соврем педиатр* 2006; 5(4): 32–38. [Tatochenko V.K., Namazova L.S., Kharit S.M., Alikova O.A. Reactogenicity and safety of adsorbed vaccines against whooping cough, diphtheria and tetanus: results of observational multicenter study. *Vopr sovrem pediatri* 2006; 5(4): 32–38. (in Russ)]
37. Иммунопрофилактика-2007. Справочник. Под ред. В.К. Таточенко, Н.А. Озерецковского. 8-е изд., доп. М: Контент-Пресс 2007; 176. [Immunoprophylaxis-2007. Reference book. V.K. Tatochenko, N.A. Ozeretskivsky (eds). Moscow: Content Press 2007; 176. (in Russ)]
38. Бабаченко И.В. Современные представления об иммуногенности и профилактической эффективности бесклеточных АКДС-вакцин на основе антигенной коклюшной палочки. *Вопр соврем педиатр* 2005; 4(5): 35–41. [Babichenko I. V. Modern views on the immunogenicity and prophylactic efficacy of acellular DTP-vaccines based on antigenic pertussis sticks. *Vopr sovrem pediatri* 2005; 4(5): 35–41. (in Russ)]
39. Харит С.М., Черняева Т.В., Фридман И.В., Начарова Е.П., Голева О.В., Монахова Н.Е. Вакцинация часто болеющих детей в рамках календаря прививок и внекалендарными вакцинами. Учебное пособие. Санкт-Петербург 2013; 40. [Kharit S.M., Chernyaeva T.V., Fridman I.V., Nacharova E.P., Goleva O.V., Monakhova N.E. Vaccination of often ill children in the calendar of vaccinations and extra-calendar vaccines. Manuel. St. Petersburg 2013; 40. (in Russ)]
40. Тактика иммунизации ослабленных детей. Пособие для практического врача. СПб: НИИДИ 2007; 122. [Tactics of immunization of weakened children. Allowance for a practical doctor. St. Petersburg: NIIDI 2007; 122. (in Russ)]
41. Каплина С.П., Иозефович О.В. Иммунологическая эффективность вакцинации против дифтерии и коклюша у детей с патологией нервной системы (данные предварительных исследований). *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2011; 5: 33–39. [Kaplina S.P., Iozefovich O.V. Immunological efficacy of vaccination against diphtheria and pertussis in children with pathology of the nervous system (preliminary findings). *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika* 2011; 5: 33–39. (in Russ)]
42. Каплина С.П., Скрипченко Н.В., Харит С.М. Эффективность вакцинации у часто болеющих детей с патологией центральной нервной системы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2015; 14(5): 90–95. [Kaplina S.P., Skripchenko N.V., Kharit S.M. Effectiveness of vaccination in frequently sick children with pathology of the Central nervous system. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika* 2015; 14(5): 90–95. (in Russ)]
43. Каплина С.П., Балацкая Г.М. Эффективность и безопасность вакцинации против кори, паротита и краснухи у детей с патологией нервной системы. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2011; 3: 57–60. [Kaplina S.P., Balatskaya G.M. Efficacy and safety of vaccination against measles, mumps and rubella in children with pathology of the nervous system. *Epidemiologiya i vaksinoprofilaktika* 2011; 3: 57–60. (in Russ)]
44. Скрипченко Н.В., Каплина С.П., Харит С.М. Вакцинация детей с синдромом Дауна. Медицинское пособие. СПб 2016; 23. [Skripchenko N.V., Kaplina S.P., Kharit M. S. Vaccination of children with down syndrome. Medical allowance. SPb., 2016; 23. (in Russ)]
45. Каплина С.П., Скрипченко Н.В., Харит С.М. Тактика вакцинации детей с неврологическими нарушениями. Нейроинфекции у детей. Под ред. Н.В. Скрипченко. СПб: «Тактик-Студио» 2015; 729–742. [Kaplina S.P., Skripchenko N.V., Harith S.M. Tactics of vaccination of children with neurological disorders. In: Neuroinfections in children. N.V. Skripchenko (ed.). SPb.: «Tactics-Studio» 2015; 729–742. (in Russ)]

Поступила 11.12.17

Received on 2017.12.11

**Конфликт интересов:**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

**Conflict of interest:**

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.