

Вакцинация новорожденных в современных условиях: актуальность и безопасность

Н.В. Башмакова, А.М. Литвинова, О.А. Кузнецова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Екатеринбург

Neonatal vaccination under present-day conditions: Relevance and safety

N.V. Bashmakova, A.M. Litvinova, O.A. Kuznetsova

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

Приводится обзор литературы последних лет по проблеме вакцинации против вирусного гепатита В в первые сутки жизни и против туберкулеза на 3–7-й день жизни всех новорожденных, не имеющих противопоказаний. Остро встает вопрос организации эффективной вакцинации для учреждений родовспоможения, где концентрируются пациенты группы высокого перинатального риска. Кроме того, меняется иммунобиологическая реактивность организма детей под действием внешних и внутренних неблагоприятных факторов — это не может не влиять на течение вакцинального процесса. Очевидно, тактика проведения иммунопрофилактики у детей с отклонениями в состоянии здоровья должна быть индивидуализирована и включать мероприятия, направленные на повышение эффективности вакцинации и исключение возможных осложнений.

Ключевые слова: новорожденные, вакцинация, туберкулез, гепатит В, БЦЖ, иммунная система.

The paper reviews the recent literature on vaccination against hepatitis B virus in the first 24 hours and on that against tuberculosis on 3–7 days of life in all newborns, if not contraindicated. The question arises acutely as to how to organize effective vaccination in obstetric care facilities that concentrate high perinatal risk patients. Moreover, unfavorable external and internal factors change babies' immunobiological responsiveness — this cannot fail to affect the course of a vaccination process. Obviously, the tactics of immunoprophylaxis in children with health problems should be individualized and include efforts to enhance the efficiency of vaccination and prevent possible complications.

Key words: newborns, vaccination, tuberculosis, hepatitis B, BCG, immune system.

Иммунопрофилактика занимает ведущее место в борьбе с инфекционной патологией. Средняя продолжительность жизни в развитых странах в XX веке увеличилась на 30 лет, в том числе на 5 лет за счет антибиотиков и безопасного водоснабжения. Важную роль сыграло доказательство возможности одновременного введения практически любого числа вакцинных антигенов, а также тот факт, что сокращение списка противопоказаний не сопровождалось увеличением частоты прививочных осложнений [1]. Календарь профилактических прививок, принятый в конкретной стране, отражает прежде всего эпидемиологическую ситуацию, которая диктует необходимость создания вакцин собственного производства [2].

Создание рациональной схемы вакцинопрофилактики для России, как для любой страны, должно учитывать ряд обстоятельств (заболеваемость, соци-

альные условия, обеспечение вакцинами и др.). Все эти слагаемые постоянно меняются, поэтому календарь профилактических прививок в любой стране подлежит пересмотру каждые 3–5 лет [2].

Для снижения остроты проблемы туберкулеза в условиях обострения эпидемиологической ситуации, наступившей в начале 90-х годов XX столетия, международные органы здравоохранения определили одним из главнейших компонентов программы борьбы с туберкулезом иммунизацию как метод, повышающий устойчивость здорового человека к туберкулезной инфекции. Вакцинация БЦЖ завоевала признание во многих странах: она обязательна в 64 странах мира, официально рекомендована в 118. Ревакцинацию БЦЖ проводят 59 стран. Данная прививка проведена уже у более 2 млрд человек всех возрастов и остается основной формой профилактики туберкулеза в большинстве стран, предупреждая развитие тяжелых форм заболевания, связанных с гематогенным распространением микобактерий. Иммунизация БЦЖ снижает смертность от туберкулеза у детей на 75–80%.

По рекомендациям ВОЗ, вакцинацию осуществляют в первые дни жизни ребенка. В государствах, где заболеваемость туберкулезом невелика (США, Канада, Бельгия, Дания, Италия, Испания и др.) и состав-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 1:93–98

Адрес для корреспонденции: Башмакова Надежда Васильевна — д.м.н., проф., засл. врач РФ, директор Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества

Литвинова Алла Михайловна — к.м.н., в.н.с. отдела по разработке и внедрению новых медико-организационных форм перинатальной помощи того же учреждения

Кузнецова Ольга Алексеевна — врач-эпидемиолог того же учреждения
620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

ляет около 10,0 на 100 000 населения, вакцинируют только лиц, входящих в группу риска, в том числе живущих в неблагоприятных социально-бытовых условиях, и выходцев из стран, где много случаев заболевания туберкулезом. ВОЗ считает обоснованным широкий охват прививками вакциной БЦЖ детей раннего возраста, прежде всего в эпидемиологически неблагоприятных странах [3, 4].

По уровню оценочной заболеваемости РФ является 74-й из 212 стран мира, входя в группу стран со средним уровнем показателя. В России после роста показателя до 90,7 на 100 000 населения в 2000 г., когда число впервые выявленных больных достигло 130 657, с последующей стабилизацией на уровне 83–85 на 100 000 населения, начиная с 2009 г. заболеваемость стала существенно снижаться. Ее показатель достиг в 2011 г. наименьшей за последние 15 лет величины — 73,0, что ниже уровня 1997 г. (73,9) [5].

Уровень заболеваемости туберкулезом в Свердловской области за 20 лет увеличился в 3,7 раза и составил (на 100 000 человек): в 2011 г. 110,3, в 2012 г. 100,2, в 2013 г. 94,7. В 1990 г. уровень заболеваемости туберкулезом в регионе составлял 29,3 на 100 000 человек.

Первичная вакцинация против туберкулеза в условиях неблагополучной эпидемиологической ситуации в стране показана в раннем детском возрасте в условиях родовспомогательного учреждения, что связано как с введением вакцины и развитием иммунного ответа до вероятного инфицирования ребенка, так и с возможностью избежать поствакцинальных осложнений, обусловленных общесоматической патологией. Вероятность заболевания среди не привитых вакциной БЦЖ детей раннего возраста из контакта с больным туберкулезом составляет 85,7%, при этом из контакта с неустановленным бактериовыделением — 50% [4].

При вакцинации БЦЖ развивается клеточный иммунный ответ, в значительной степени обусловленный активностью макрофагов. При введении вакцины БЦЖ бактерии распространяются из места инокуляции по лимфатическим сосудам в местные лимфатические узлы, при этом формируется такой же иммунный ответ, как и после естественной первичной инфекции вирулентным возбудителем. Механизм защиты, формирующийся при введении туберкулезной вакцины, заключается в ограничении гематогенного распространения бактерий из места первичной инфекции, опосредованном иммунологической памятью Т-лимфоцитов, которая индуцирована первичной инфекцией БЦЖ, как показывают экспериментальные исследования. Защитный иммунитет, индуцированный вакциной БЦЖ, формируется примерно через 6 нед после вакцинации. Вакцинация БЦЖ не уменьшает риска заражения микобактериями туберкулеза, но предупреждает развитие наиболее опасных клинических форм болезни (милиарный туберкулез,

туберкулезный менингит), связанных с гематогенным распространением бактерий. По данным ВОЗ, защитная эффективность БЦЖ против возникновения первичного туберкулезного комплекса и лимфаденита составляет 32%, против туберкулеза костей — 39%, а против таких форм, как туберкулезный менингит и диссеминированный туберкулез, — 52 и 80% соответственно. При этом следует учитывать большую роль дозы заражения. Попадание в организм значительного количества вирулентных микобактерий способно преодолеть достаточно напряженный иммунитет, созданный вакцинацией, а попадание небольшого количества — активировать его [6].

В Российской Федерации разрешена к применению БЦЖ-вакцина для внутрикожного введения и БЦЖ-М для шадящей первичной иммунизации. Противотуберкулезная вакцина — препарат из живых аттенуированных бактерий VCG, поэтому полностью избежать поствакцинальных осложнений не удастся. По данным республиканского Центра мониторинга осложнений от противотуберкулезной вакцины за 2011 г. на 50 территориях России был привит 1 749 641 ребенок 0–14 лет. Показатель частоты поствакцинальных осложнений составил 21,1 (0,021%) на 100 000 привитых. Большую группу составили дети с осложнениями после вакцинации — 30,7 (0,031%), а после ревакцинации — 10,9 (0,011%).

Отмечено, что причинами развития осложнений вакцинного процесса могут быть особая реактивность организма детей на введенную вакцину, погрешность в технике проведения вакцинации, неправильный отбор детей на вакцинацию, присоединение неспецифической инфекции в период формирования противотуберкулезного иммунитета, а также состояние иммунной системы ребенка, в том числе наличие иммунодефицита [7, 8].

Одной из причин сложившейся ситуации является изменение в последние годы иммунобиологической реактивности организма детей под влиянием внешних и внутренних неблагоприятных факторов, увеличение груза генетических факторов, ухудшение состояния здоровья с увеличением числа детей со сниженной противоинойфекционной защитой [9]. Серьезной проблемой являются участвовавшие соматические и гинекологические заболевания у женщин, патология беременности и родов [6]. Инфекционно-воспалительные заболевания матери приводят к нарушению иммунологической реактивности их новорожденных детей. Многие инфекционно-воспалительные заболевания во время беременности имеют общие черты: во-первых, инфицирование плода и новорожденного может быть вызвано как острой инфекцией матери, так и активацией хронической, персистентной инфекции во время беременности; во-вторых, большая часть заболеваний беременных, приводящих к внутриматочной инфекции, протекает в латентной или субклини-

ческой форме; в-третьих, активация персистирующей инфекции возможна при любом нарушении гомеостаза в организме беременной. Среди заболеваний, приводящих к инфицированию плода и новорожденного, наибольшего внимания заслуживают урогенитальные инфекции и хронические неспецифические заболевания легких. К факторам риска относят наличие очагов хронической инфекции в организме женщины и их обострение во время беременности. Обнаружено, что иммунная депрессия у новорожденных при внутриутробной инфекции сохраняется в течение 6 мес и более, являясь основой для формирования иммуноопосредованной патологии.

Существует тесная взаимосвязь состояния основных показателей гуморального и клеточного иммунитета плодов к моменту родов, детей в раннем неонатальном периоде и материнского организма независимо от срока гестации и наличия факторов риска внутриутробного инфицирования. Как показано многочисленными исследованиями, внутриутробное инфицирование далеко не всегда приводит к реализации инфекционного процесса у плода. В то же время иммунологическая толерантность к возбудителю может обусловить длительную персистенцию и развитие медленной инфекции [10]. Это не может не влиять на течение вакцинального процесса и формирование адаптивного противотуберкулезного иммунитета. Как следствие — низкая эффективность иммунизации, не обеспечивающая гарантированную защиту от туберкулезной инфекции, резервуаром которой является взрослое население [11].

Состояние иммунной системы (клеточного и гуморального звеньев) доношенных новорожденных с антенатальным инфицированием характеризуется слабостью первичного иммунного ответа, что служит предпосылкой развития патологических состояний, связанных с вторичным инфицированием. Установлено, что у здоровых доношенных новорожденных детей в пуповинной крови имеется особое, отличное от взрослых, биологически целесообразное состояние клеточных и гуморальных факторов иммунологического реагирования. Известно, что антитела класса IgG, способные активировать связывание комплемента по классическому пути, обладают свойством проникать через маточно-плацентарный барьер во внутриутробном периоде, благодаря малой молекулярной массе и наличию рецепторов к IgG на трофобласте. Известно, что IgM эффективно агглютинируют антигены; синтезируются на ранних стадиях иммунного ответа, образуя первую линию обороны. Они запускают связывание комплемента по классическому пути, но в силу своей высокой молекулярной массы не проникают через плаценту во внутриутробном периоде. Концентрация IgM в сыворотке крови у новорожденных обычно в 8–10 раз ниже, чем концентрация IgG. Период полураспада молекулы IgG

в 4 раза продолжительнее, чем у молекулы IgM. Собственные антитела плода синтезируются независимо от определенной антигенной стимуляции и являются полиреактивными IgM. Их продуцируют главным образом B1-лимфоциты, составляющие основную часть В-клеточного пула плода и новорожденного и, возможно, играющие основную роль в развитии и функционировании В-системы. После стимуляции определенными фрагментами бактериальной ДНК естественные киллерные клетки и Т-лимфоциты вырабатывают γ -интерферон, способствующий продукции В-лимфоцитами интерлейкина (ИЛ-6) и последующей выработке IgM. Известно, что, помимо ИЛ-6 для последовательных этапов активации, пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов необходимы такие цитокины, как ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-5. Таким образом, в физиологических условиях иммунная система отвечает на стимуляцию определенными фрагментами бактериальной ДНК координированной активацией целого набора гуморальных и клеточных реакций [10, 12–15].

В клинической практике повышенное содержание IgM в пуповинной крови принято считать диагностическим критерием внутриутробной инфекции плода. IgM появляются у плода при сроке 8–10 нед гестации, тогда как IgG начинают синтезироваться несколько позже. IgA обнаруживаются только после 30 нед гестации. В сыворотке доношенного новорожденного уровень IgM колеблется от 6 до 10% от уровня у взрослого, содержание IgG соответствует таковому у взрослых за счет материнских антител. IgA синтезируется в незначительном количестве или совсем отсутствует.

При исследовании содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови новорожденных с внутриутробным инфицированием в одних работах выявлено достоверное повышение уровня IgM и IgA, содержание IgG оставалось в пределах нормы. В другом исследовании установлено достоверное увеличение содержания IgM, IgA, IgG, причем внутриутробная инфекция вызывала повышение у новорожденных уровня IgG и IgA, а уровень IgM при этом достигал значений у взрослого [10].

Значительное увеличение содержания иммуноглобулинов в крови у новорожденного может быть маркером хронической инфекции в пренатальный период и повторной — в постнатальный. Кроме увеличения содержания IgM, IgA, отмечается также повышение уровня ИЛ-6. Увеличение концентрации в сыворотке пуповинной или периферической крови новорожденного ребенка специфических антител класса IgM выше 20 мг/дл позволяет заподозрить факт внутриутробного инфицирования [10, 12, 14, 15]. Данные изменения свидетельствуют о высокой антигенной нагрузке на иммунную систему ребенка с перинатальной патологией, а введение дополни-

тельной нагрузки при вакцинации БЦЖ может усугубить иммунные нарушения и способствовать развитию БЦЖ-осложнений [16].

Иммунодепрессия у новорожденных при внутриутробном инфицировании сохраняется в течение 6 мес и более, являясь основой для формирования иммуноопосредованной патологии [9]. Наличие иммунодефицитов при введении живых микобактерий туберкулеза, содержащихся в БЦЖ, предполагает повышенный риск как местного, так и диссеминированного инфицирования. В этом случае первичные и вторичные иммунодефициты способствуют не защите, а развитию инфекционного процесса — туберкулеза — у восприимчивых лиц.

Конечно, в сложившихся эпидемиологических условиях по туберкулезу речь о полной отмене вакцинации БЦЖ не идет, однако следует изучить возможность переноса вакцинации БЦЖ на конец первого года жизни в более благополучных регионах и (или) группах населения. Обоснованием является то, что отсрочка с вакцинацией позволит в течение первого года жизни ребенка выявить первичный иммунодефицит по клиническим проявлениям и отменить прививку; за этот период произойдет, по крайней мере, у части детей с «поздним иммунологическим стартом», созревание иммунных механизмов, что предотвратит развитие осложнений [17, 18].

Ближайшая прививка, которая соседствует с вакцинацией против туберкулеза, — это первая вакцинация против вирусного гепатита В (интервал 3–7 дней). Вследствие повсеместной распространенности и высокой заболеваемости вирусные гепатиты представляют серьезную медико-социальную проблему для мирового здравоохранения. По экспертным оценкам, насчитывается до 400 млн носителей вируса гепатита В (HBV) и до 300 млн носителей вируса гепатита С (HCV). В России соответственно — 5 млн и 2 млн носителей, из которых до 97,8% составляют лица в возрасте 19–39 лет. Вирусные гепатиты являются также большой проблемой педиатрии в связи с высокой инфицированностью детей [11].

Гепатит В — тяжелая инфекционная болезнь печени, вызываемая гепаднавирусом. Вирус легко передается через кровь и может быть обнаружен в слюне, поте, слезах и других выделениях организма. Течение гепатита В бывает острым, затяжным или хроническим; нередко с проявлением желтухи; может привести к циррозу и раку печени. Вирус может выявляться и у здоровых носителей. Чаще всего гепатит В протекает в тяжелых формах (реже в среднетяжелых), при этом возможно развитие массивного некроза печени в виде печеночной комы, с летальным исходом, особенно у детей первого года жизни.

При гепатите В основной способ, позволяющий снизить распространение инфекции, — иммунопро-

филактика, которая осуществляется с помощью гипериммунного специфического иммуноглобулина и вакцинных препаратов. С 1996 г. в отдельных регионах (прежде всего в Свердловской области) началась реализация иной стратегии вакцинопрофилактики вирусного гепатита В. Наряду с лицами, составляющими группы риска, иммунизации подлежали все новорожденные дети и подростки 13–14 лет. Такая стратегия вакцинопрофилактики вирусного гепатита В стала общепризнанной [6, 11]. Следующим этапом иммунопрофилактики гепатита В в России стал переход от вакцинации детей групп высокого риска к вакцинации всех новорожденных и детей первого года жизни, а также подростков в возрасте 13 лет [11].

Многочисленные исследования, проведенные в различных странах, в том числе и в России, установили высокую иммуногенность вакцин против гепатита В. Частота образования поствакцинальных антител может достигать 97% и выше. Наличие поствакцинальных антител к HBsAg (анти-HBs) в концентрации 10 мМЕ/мл и выше обеспечивает надежную защиту от гепатита В. Наряду с высокой иммунологической эффективностью важная характеристика вакцин против гепатита В — их безопасность. Эти вакцины считают одними из самых безопасных [6].

Стратегия вакцинации новорожденных против гепатита В предусматривает проведение первой вакцинации в первые сутки, независимо от инфицированности матери HBsAg. Первая доза вакцины вводится ребенку в виде моновакцины в родильном доме. Проведение вакцинации в 1-е сутки жизни обусловлено попыткой предотвратить развитие перинатального гепатита в случае инфицирования ребенка от матери во время родов или беременности. Дальнейшая стратегия вакцинации новорожденных против гепатита В различна в зависимости от наличия или отсутствия HBsAg-инфицированности матери и проводится по двум различным схемам. Стандартная схема: 3 введения вакцины — 0, 1, 6 мес. При этой схеме удается получить максимальные частоту и уровень поствакцинальных антител. Быстрая схема: 4 введения вакцины — 0, 1, 2, 6 (12) мес. В этом случае происходит быстрая выработка поствакцинальных антител. Быструю схему применяют при вакцинации лиц из групп риска заражения гепатитом В.

Недостаточное выявление гепатита В у беременных приводит к тому, что их дети прививаются по схеме, предназначенной для здоровых, и выработка вакцинальных антител происходит позднее, чем может развиваться перинатальный гепатит. Так, у 50% новорожденных, рожденных HBsAg-инфицированными матерями, HBsAg в сыворотке крови выявляется в первые 2 мес жизни, а у 78% детей — в первые 3 мес жизни [6]. Третья вакцинация выполняется в возрасте 2 мес, следует прибавить еще 2–3 нед на образование специфических антител. Следовательно, протектив-

ный уровень антител к HBsAg вырабатывается лишь к 3-месячному возрасту ребенка. К этому времени у 78% непривитых детей, рожденных от HBsAg-инфицированных матерей, в циркуляции уже имеется вирус гепатита В, что в некоторых случаях приводит к развитию перинатального гепатита [2]. Таким образом, даже у детей, привитых по существующей схеме, есть риск развития перинатального гепатита В до завершения курса вакцинации в связи с опозданием выработки протективного уровня антител.

Мнение о том, что совместная прививка против гепатита В и туберкулеза увеличивает число осложнений на вакцинацию БЦЖ, высказывается давно, но она была опровергнута как в России, так и за рубежом. Побочные эффекты при применении вакцины редки. К важнейшим проблемам относят взаимосвязь вакцинации с развитием у привитых желтухи новорожденных. Увеличение числа таких случаев послужило поводом заподозрить вакцинацию против гепатита в качестве одного из факторов. Проведенный анализ установил отсутствие взаимосвязи вакцина-

ции против гепатита В с возрастанием числа регистрируемых случаев желтухи у новорожденных [6].

Многoletний опыт вакцинопрофилактики в мире, в том числе в России, показал, что вакцинопрофилактика является ключевым звеном в системе мероприятий по ликвидации управляемых инфекций, предупреждению их возникновения и распространения. Благодаря формированию популяционного иммунитета против управляемых инфекций, обеспечивается защита от возникновения и распространения заболеваний у лиц, по каким-либо причинам не прошедших вакцинацию.

Вакцинопрофилактика в РФ является составной частью государственной политики в сфере охраны здоровья, обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Наряду со всем этим тактика проведения иммунопрофилактики новорожденных детей, особенно имеющих отклонения в состоянии здоровья, остается проблемой для учреждений родовспоможения и требует осмысления с точки зрения возможностей современной иммунологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Таточенко В.К. Безопасность вакцинации: современные данные. Педиатр фармакол 2007; 4: 3: 73–79. (Tatochenko V.K. Vaccination safety: modern data. Pediatr pharmacol 2007; 4: 3: 73–79.)
2. Учайкин В.Ф., Шамшиева О.В. Руководство по клинической вакцинологии. М: ГЭОТАР-Медиа 2006; 592. (Uchaikin V.F., Shamshieva O.V. Manual of Clinical Vaccinology. Moscow: GEOTAR Media 2006; 592.)
3. Аксенова А.А., Леви Д.Т., Закирова Н.Р. Современные проблемы вакцинопрофилактики туберкулеза у детей. Рос вестн перинатол и педиатр 1999; 1: 3–6. (Aksenova A.A., Levy D.T., Zakirova N.R. Modern problems of vaccine prevention of tuberculosis in children. Ros Vestn perinatol i pediatr 1999; 1: 3–6.)
4. Корецкая Н.М. Современные взгляды на вакцинацию БЦЖ. Сибирское медицинское обозрение 2011; 1: 3–8. (Koretskaya N.M. Modern views on the BCG vaccination. Sibirskoe medicinskoe obozrenie 2011; 1: 3–8.)
5. Туберкулез в Российской Федерации 2011 г. Аналитический обзор статистических показателей, используемых в Российской Федерации и в мире. М 2013; 280. (Tuberculosis in the Russian Federation in 2011. Analytical review of statistical indicators used in the Russian Federation and in the world. Moscow 2013; 280.)
6. Вакцины и вакцинация: национальное руководство. Под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семенова, Р.М. Хаитова. М: ГЭОТАР-Медиа 2011; 880. (Vaccines and vaccination: the national leadership. V.V. Zverev, B.F. Semenov, R.M. Haitov (Eds). Moscow: GEOTAR Media 2011; 880.)
7. Камаева Н.Г., Чугаев Ю.П., Гринберг Л.М. и др. Роль медицинских и социальных факторов в развитии костных осложнений при противотуберкулезной вакцинации. Сибирское медицинское обозрение 2011; 6: 62–64. (Kamaeva N.G., Chugaev J.P., Greenberg L.M. et al. The role of health and social factors in the development of bone complications in TB vaccination. Sibirskoe medicinskoe obozrenie 2011; 6: 62–64.)
8. Краснопрошина Л.И., Севастьянова Т.А., Аксенова В.А. и др. Роль иммунодефицитов в развитии осложнений при вакцинации детей БЦЖ-вакциной. Журн микробиол 2013; 6: 50–55. (Krasnoproshina L.I., Sevastianova T.A., Aksenova V.A. et al. Role in the development of immunodeficiency complications of vaccination of children with BCG vaccine. Zhurnal mikrobiol 2013; 6: 50–55.)
9. Санакоева Л.П. Клинико-иммунологическая оценка БЦЖ-вакцинозного процесса и формирования противотуберкулезного иммунитета (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Пермь 2007; 42. (Sanakoeva L.P. Clinical and immunological evaluation of BCG vaccine process and the formation of anti-TB immunity (clinico-experimental study): Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Perm 2007; 42.)
10. Сидорова И.С., Алешкин В.А., Афанасьев С.С. и др. Состояние иммунной системы у беременных и новорожденных высокого риска по внутриутробному инфицированию. Рос вестн перинатол и педиатр 1999; 6: 10–16. (Sidorova I.S., Alyoshkin V.A., Afanasiev S.S. et al. Condition of the immune system in pregnant women and newborns at high risk of intrauterine infection. Ros Vestn perinatol i pediatr 1999; 6: 10–16.)
11. Ботвиньева В.В., Галицкая М.Г., Родионова Т.В. и др. Современные организационные и методические принципы вакцинации детей против гепатита В. Педиатр фармакол 2011; 8: 1: 6–10. (Botvineva V.V., Galician M.G., Rodionova T.V. et al. Modern organizational and methodological principles for vaccination of children against hepatitis B. Pediatr pharmacol 2011; 8: 1: 6–10.)
12. Железникова Г.Ф. Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию. Журн инфектол 2011; 3: 1: 6–13. (Zheleznikova G.F. The regulatory T-lymphocytes in the immune response to infection. Zhurn infektol 2011; 3: 1: 6–13.)
13. Коляченко Е.С., Михайлов А.В., Чеснокова Н.П. Современные представления об этиологии, факторах риска, патогенезе внутриутробного инфицирования плода. Сообщение 2. Значение недостаточности иммунологических механизмов защиты и факторов неспецифической резистентности матери и плода в патогенезе внутриутробного инфицирования плода. Успехи современного естествознания 2003; 11: 26–30. (Kolyachenko E.S.,

- Mikhailov A.V., Chesnokov N.P. Modern views on the etiology, risk factors, pathogenesis of intrauterine infection of the fetus. Message 2. Value failure of immunological defense mechanisms and factors of nonspecific resistance of the mother and fetus in the pathogenesis of intrauterine infection of the fetus. *Uspehi sovremenogo estestvoznania* 2003; 11: 26–30.)
14. *Kagina B.M., Abel B., Bowmaker M. et al.* Delaying BCG vaccination from birth to 10 weeks of age may result in an enhanced memory CD4 T cell response. *Vaccine* 2009; 27: 40: 5488–5495.
 15. *Philbin V.J., Levy O.* Developmental biology of the innate immune response: implications for neonatal and infant vaccine development. *Pediat Res* 2009; 65: 5 Pt 2: 98R–105R.
 16. *Позднякова А.С.* Туберкулез у детей и подростков: особенности заболевания, новые технологии диагностики и специфической профилактики: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2011; 25. (*Pozdnjakova A.S.* Tuberculosis in children and adolescents: characteristics of the disease, new diagnostic technologies and specific prevention: Avtoref. dis. ...d-ra med. nauk. Moscow 2011; 25.)
 17. *Баранов А.А., Горелов А.В., Задорожная В.И. и др.* Комбинированные вакцины в национальных календарях профилактических прививок для детей в Беларуси, Казахстане, России и Украине. *Педиатр фармакол* 2007; 4: 1: 6–18. (*Baranov A.A., Gorelov A.V., Zadorozhnaja V.I. et al.* Combination vaccines in National Immunization Schedule for children in Belarus, Kazakhstan, Russia and Ukraine. *Pediatr pharmacol* 2007; 4: 1: 6–18.)
 18. *Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К.* Научное обоснование вакцинации детей с отклонениями в состоянии здоровья. *Педиатр фармакол* 2010; 7: 2: 6–24. (*Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K. et al.* Scientific justification for the vaccination of children with disabilities in the state of health. *Pediatr pharmacol* 2010; 7: 2: 6–24.)

Поступила 10.09.14