

*Е.А. Деордиева, Д.Н. Балашов, Ю.В. Скворцова, Э.Р. Султанова,
Л.Н. Шелихова, А.Ю. Щербина*

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКИ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ГЕМОПОЭТИЧЕСКИХ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК И РЕКОМЕНДАЦИИ К ЕЕ ПРОВЕДЕНИЮ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ, Москва, РФ



Вакцинацию пациентов после проведенной аллогенной или аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), как детей, так и взрослых, следует считать обычной практикой для всех специалистов. До настоящего времени существуют обобщенные стандарты по вакцинации пациентов после ТГСК, на сегодняшний момент нет единых стандартов по решению этого вопроса в российской популяции. В связи с этим актуальным является вопрос о разработке единого графика вакцинации для российских пациентов после ТГСК.

Ключевые слова: вакцинация, аллогенная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых клеток, специфический иммунный ответ, инвазивная пневмококковая инфекция.

Цит.: Е.А. Деордиева, Д.Н. Балашов, Ю.В. Скворцова, Э.Р. Султанова, Л.Н. Шелихова, А.Ю. Щербина. Современный взгляд на проблему вакцинопрофилактики пациентов после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и рекомендации к ее проведению в Российской Федерации. *Педиатрия*. 2019; 98 (3): 135–144.

*E.A. Deordieva, D.N. Balashov, Y.V. Skvortsova, E.R. Sultanova,
L.N. Shelikhova, A.Yu. Shcherbina*

MODERN VIEW ON THE PROBLEM OF VACCINE PREVENTION OF PATIENTS AFTER HEMATOPOIETIC STEM CELL TRANSPLANTATION AND RECOMMENDATIONS FOR ITS IMPLEMENTATION IN THE RUSSIAN FEDERATION

National Scientific-Practical Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology n.a. D. Rogachev, Moscow, Russia

Vaccination of patients after allogeneic or autologous hematopoietic stem cells transplantation (HSCT), both children and adults, should be considered a common practice for all specialists. So far, there are generalized standards for vaccinating patients after HSCT, at the moment there are no uniform standards for solving this issue in the Russian population. In this regard, developing a single vaccination schedule for patients in the Russian Federation is an important task.

Контактная информация:

Деордиева Екатерина Анатольевна – к.м.н.,
врач аллерголог-иммунолог ФГБУ «НМИЦ детской
гематологии, онкологии и иммунологии
им. Дмитрия Рогачева» МЗ РФ
Адрес: Россия, 117997, г. Москва,
ул. Саморы Машела, 1
Тел.: (495) 287-65-81, **E-mail:** deor2005@yandex.ru
Статья поступила 15.04.19,
принята к печати 20.05.19.

Contact Information:

Deordieva Ekaterina Anatolyevna – Ph.D., allergist-
immunologist, National Scientific-Practical Center
of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology
n.a. D. Rogachev
Address: Russia, 117997, Moscow, SPS-7,
Samory Mashela str., 1
Tel.: (495) 287-65-81, **E-mail:** deor2005@yandex.ru
Received on Apr. 15, 2019,
submitted for publication on May 20, 2019.

Keywords: vaccination, allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, autologous hematopoietic stem cell transplantation, specific immune response, invasive pneumococcal infection.

Quote: E.A. Deordieva, D.N. Balashov, Y.V. Skvortsova, E.R. Sultanova, L.N. Shelikhova, A.Yu. Shcherbina. Modern view on the problem of vaccine prevention of patients after hematopoietic stem cell transplantation and recommendations for its implementation in the Russian Federation. *Pediatrics*. 2019; 98 (3): 135–144.

За последние несколько десятков лет трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) перешла из разряда экспериментальных в рутинный метод терапии больных с различными гематологическими, онкологическими и иммунологическими заболеваниями. По данным международного регистра, в мире проводится более 45 тыс трансплантаций ежегодно [1]. Стремительно растет количество людей, возвращающихся после перенесенной ТГСК к полноценной социальной жизни: обучению в школе, университете, к семейной жизни и работе.

Несмотря на то, что результаты ТГСК в целом стали значительно лучше, частота тяжелых посттрансплантационных осложнений по-прежнему остается весьма высокой. Инфекционные заболевания относятся к одной из наиболее распространенных групп осложнений, как в раннем, так и в позднем периоде после ТГСК [2, 3].

Заболеваемость и тяжесть течения инфекционных заболеваний у людей, перенесших ТГСК, значительно отличаются от здоровой популяции. Так, например, заболеваемость *Herpes zoster* составляет 1,2–3,4 случая на 1000 здорового населения, в то время как от 20 до 59% пациентов после ТГСК в течение первых 5 лет переносят опоясывающий лишай [4]. Ежегодная заболеваемость инвазивной пневмококковой инфекцией (ИПИ) среди пациентов после алло- и ауто-ТГСК составляет 347 случаев на 100 000 человек в сравнении с 7 на 100 000 человек населения в целом [5].

Более высокая заболеваемость пациентов после ТГСК в сравнении с контрольными группами связана как с длительной иммунологической несостоятельностью реципиентов ТГСК, так и с потерей иммунологической «памяти», сформированной в процессе контакта с инфекционными патогенами и вакцинами до трансплантации [6].

Иммунологическая несостоятельность пациентов после ТГСК обусловлена целым рядом факторов и зависит от возраста пациента, интенсивности кондиционирования, наличия лучевой терапии в кондиционировании, течения острой и хронической реакции трансплантат против хозяина (РТПХ), интенсивности иммуносупрессивной терапии, а также заболевания, послужившего показанием к ТГСК [6, 7].

В первую очередь следует учитывать, что отдельные популяции клеток лейкоцитарного ростка кроветворения подвергаются реконституции с разными темпами. Наиболее быстро восстановлению подвергаются гранулоциты, моноциты, макрофаги, НК-клетки. Т- и В-лимфоциты

имеют самые длительные сроки восстановления. Отдельные субпопуляции Т- и В-лимфоцитов остаются несостоятельными на протяжении нескольких лет после ТГСК [6, 7]. К примеру, восстановление CD4+ популяции Т-клеток (более 200 кл/мл) у пациентов в возрасте менее 18 лет в отсутствие хронической РТПХ происходит в период от 6 до 9 мес после ТГСК, в то время как у пациентов старше 18 лет, особенно в присутствии хронической РТПХ, этот период может занимать более 2 лет [7, 8]. Отсроченное восстановление CD4+ популяции Т-клеток связано с функциональной атимией пациентов после ТГСК и зависит от возраста пациента, применения методов деплеции в процессинге трансплантата, течения хронической РТПХ и применения иммуносупрессивной терапии [7, 8]. Следует также учитывать наличие у многих пациентов после ТГСК функциональной асплинии, которая делает невозможным элиминацию инкапсулированных бактерий, таких как *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis* [6].

В течение последних двух десятков лет был проведен целый ряд исследований, продемонстрировавших потерю реципиентом гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) предтрансплантационного иммунитета, а также нарушение активности специфического иммунного ответа, сформировавшегося при контакте пациента с различными возбудителями или вакцинами. Степень потери иммунного ответа зависит от комплекса компрометирующих факторов. Например, вакцинированные от кори пациенты более склонны к потере специфического противокорревого иммунитета, чем пациенты, перенесшие натуральную коревую инфекцию [9, 10]. Наличие у пациента хронической РТПХ, а также терапия препаратами анти-CD20-антител (ритуксимаб), анти-CD52-антител (алемтузумаб) способствуют более быстрому снижению показателей специфического предтрансплантационного иммунитета [11]. Интересно, что несмотря на все различия в динамике иммунной реконституции у пациентов, перенесших аллогенную (алло-) и аутологичную (ауто-) ТГСК, риск потери специфического иммунитета к различным инфекционным патогенам схож [12].

Перечисленные факторы отражают уязвимость пациентов после ТГСК в отношении инфекционных заболеваний, которая обуславливает необходимость длительной профилактической сопроводительной терапии и вакцинации. Вакцинопрофилактика в настоящее время

является стандартом посттрансплантационного ведения пациентов. В первую очередь, вакцинация необходима для защиты реципиента ГСК от ряда тяжелых инфекций. С другой стороны, она несет на себе заботу об общественном здоровье, так как позволяет ограничить количество индивидуумов-переносчиков инфекционных агентов, ответственных за тяжелые инфекции.

Скорость иммунорекогнитуции после ТГСК зависит от множества факторов: возраста пациента, пола, основного заболевания, режима кондиционирования, вида и НЛА-совместимости трансплантата, наличия РТПХ, длительности иммуносупрессивной терапии, инфекционных осложнений (вирус Эпштейна–Барр – ЭВВ, цитомегаловирус – ЦМВ, грибковые инфекции, которые могут оказывать влияние на иммунорекогнитуцию как прямым способом, так и опосредованно через побочные эффекты лекарственной терапии) [13]. Иммунологическая компетентность пациента является чрезвычайно важным фактором и залогом успешной вакцинации пациентов, поэтому лабораторная оценка клеточного состава, по данным некоторых авторов, является одним из главных вспомогательных методов. Золотым стандартом изучения иммунорекогнитуции пациентов является проведение иммунофенотипирования лимфоцитов периферической крови. В настоящее время в большинстве клинических центров для оценки динамики иммунорекогнитуции используются такие маркеры, как CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD4+CD25+, CD19+, CD20+ [9].

Для выработки поствакцинального ответа адаптивный (Т- и В-клеточный) иммунитет после ТГСК должен быть хотя бы частично восстановлен. Так как уровень В-лимфоцитов в первые 3 мес после ТГСК обычно равен 0, нормализация показателей происходит в течение 3–12 мес после ТГСК [14]. У пациентов, получающих в терапии моноклональные антитела (ритуксимаб), В-клеточное звено восстанавливается не ранее, чем через 6 мес после введения последней дозы [15]. Т-клетки обычно восстанавливаются в первые 1–3 мес после ТГСК и имеют значение CD4+ <200 кл/мкл. В дальнейшем скорость восстановления Т-клеток зависит от возраста пациента, наличия или отсутствия РТПХ. Большинство пациентов до 18 лет после ТГСК, не имеющих РТПХ, восстанавливают CD4+ >200 кл/мкл через 6–9 мес. В отличие от них, взрослые, в частности, те, которые имеют хроническое течение РТПХ, могут потратить на восстановление CD4+ лимфоцитов более 2 лет [16].

Учитывая, что каждый пациент имеет свой индивидуальный ответ, а в настоящее время имеется еще достаточно мало информации о пациентах после перенесенной ТГСК, были сформулированы определенные стандарты для начала вакцинации для пациентов, перенесших алло- и ауто-ТГСК. Сроки проведения вакцинации определяются по достижении минимальной

иммунорекогнитуции (количество CD4+ >200/мкл, количество В-лимфоцитов >50/мкл), однако не ранее 6 мес после ТГСК. Не следует откладывать вакцинацию у пациентов с хронической РТПХ, за исключением использования живых вакцин [12, 13]. При активной РТПХ целесообразно измерить уровни специфических антител (АТ) до и после вакцинации, определить уровень их защиты и необходимость повторной иммунизации.

Вакцинация живыми вакцинами начинается не ранее, чем через 2 года после ТГСК при условии отсутствия признаков хронической РТПХ и при полной отмене иммуносупрессивной терапии [12, 13].

Рекомендации 2009 г. по вакцинопрофилактике пациентов после ТГСК, которые утверждены как Европейской Группой по трансплантации ГСК (ЕВМТ), так и Центром по Контролю Заболеваний США (CDC), представлены в табл. 1–3.

Вакцинация на фоне заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином. Проведение заместительной терапии внутривенным иммуноглобулином (ВВИГ) не является противопоказанием для проведения вакцинации инактивированными вакцинами. Вакцинацию живыми вакцинами следует отложить на 6–8 мес с момента последнего введения ВВИГ [13].

Вакцинация доноров. Было показано, что вакцинация донора улучшает посттрансплантационный иммунитет пациентов при использовании столбнячного анатоксина, 7-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины (PCV) и конъюгированной *Haemophilus influenzae* типа b вакцины. Однако никаких алгоритмов вакцинации доноров на сегодняшний день нет из-за практических и этических трудностей, связанных с этой проблемой [12].

Серологический контроль перед вакцинацией. Взрослым пациентам рекомендовано исследование АТ к кори, вакцинация проводится только при серонегативном результате. Также перед вакцинацией рекомендовано исследование АТ против ветряной оспы, вакцинацию следует проводить только серонегативным пациентам [12, 13]. Рекомендаций по серологическому исследованию в отношении других инфекций в настоящее время нет.

Серологический контроль поствакцинального иммунитета. Серологический контроль после вакцинации следует проводить с целью оценки поствакцинального ответа, необходимости в дополнительных дозах или для определения стойкости и длительности ответа на вакцинацию. Серологический контроль необходимо проводить не позднее, чем через 3 мес (желательно через 1 мес) после начала вакцинации против конкретного инфекционного агента, исследуется уровень специфических АТ к вакцинному антигену [12]. Отсроченный серологический контроль (каждые 4–5 лет) следует осуществлять в

Рекомендации по проведению и срокам начала вакцинопрофилактики EBMT Group & CDC 2009 для пациентов после алло-ТГСК и ауто-ТГСК [12]

Вакцина	Рекомендуется для использования после ТГСК	Сроки начала вакцинации (от момента ТГСК)	Количество доз (V)
Конъюгированная пневмококковая (PCV)	Да	3–6 мес	3–4 ¹
Полисахаридная пневмококковая (PPSV23)	Да	Через 12 мес после ТГСК (но не ранее, чем через 8 нед после PCV)	1
Бесклеточная (ацеллюлярная) коклюшная, дифтерии, столбняка (АаКДС) ²	Да	6–12 мес	3
Конъюгированная <i>Haemophilus influenzae</i> типа b	Да	6–12 мес	3
Конъюгированная менингококковая	Следуйте рекомендациям страны для населения в целом	6–12 мес	1
Инактивированная полиомиелитная (ИПВ)	Да	6–12 мес	3 ³
Рекомбинантный гепатит В	Да	6–12 мес	3
Инактивированный грипп	Да Ежегодно	4–6 мес	1–2 ⁴
Против кори, краснухи, эпидемического паротита (ККП)	Да Корь: все дети и серонегативные взрослые	24 мес	1–2 (дети) ⁵

¹В зависимости от возраста, наличия РТПХ, сроков начала вакцинации. Взрослым требуется проведение 4 введений; ²рекомендовано использование ацеллюлярной коклюшной вакцины; ³не рекомендуется проведение вакцинации оральной (живой) полиомиелитной вакциной (ОПВ), так как существует альтернативная инактивированная вакцина (ИПВ). Не рекомендуется проведение ОПВ членам семьи и медработникам, контактирующим с пациентом после ТГСК, рекомендовано использование инактивированной полиомиелитной вакцины; ⁴не рекомендуется вакцинация живой противогриппозной вакциной, так как имеется альтернативная инактивированная вакцина. Детям в возрасте от 6 мес до 9 лет, впервые получающим прививку от гриппа, требуется 2 дозы, а тем, кто получает только 1 дозу в первый год, следует принимать 2 дозы в следующем году; ⁵ККП – детям 2 введения, серонегативным взрослым 1 введение. Вакцинация против ККП рекомендуется всем лицам, контактирующим с пациентом после ТГСК. Противопоказанием является возраст младше 12 мес, беременные, лица, страдающие иммунодефицитом. Нет никаких доказательств того, что живые ослабленные вирусы вакцинального штамма ККП передаются от человека к человеку.

отношении таких возбудителей, как корь, краснуха, дифтерия, столбняк, полиомиелит, гепатит В. Контроль поствакцинальных АТ к пневмококковой инфекции целесообразно проводить каждые 2 года в течение первых 4 лет [11, 12].

Комментарии относительно некоторых вакцин. Вакцинация против пневмококковой инфекции. *Streptococcus pneumoniae* является наиболее частым возбудителем, вызывающим пневмонию и менингит среди населения в целом, а у пациентов после ТГСК существует высокий риск развития ИПИ [17–20]. Было показано, что риск заболевания ИПИ после ТГСК увеличивается в 50 раз [21].

Существует два типа пневмококковой вакцины: конъюгированная пневмококковая вакцина (PCV10 или PCV13) и полисахаридная пневмококковая вакцина (PPSV23). Конъюгированная вакцина по сравнению с полисахаридной вакциной является более иммуногенной на ранних сроках после ТГСК. Было показано, что у пациентов после вакцинации PCV отмечается лучший поствакцинальный ответ по сравнению с пациентами после вакцинации PPSV на ранних сроках после ТГСК [22, 23].

PCV13 охватывает 13 наиболее распространенных серотипов, которые вызывают ИПИ и сильный Т-клеточно-зависимый иммунный ответ, приводящий к длительной памяти [22–25]. Напротив, PPSV23, охватывающая 23 серотипа, индуцирует независимый от Т-клеток иммунный ответ без развития длительной памяти [26, 27]. Последовательная вакцинация против PCV13, за которой следует PPSV23, увеличивает частоту ответа на серотипы PCV13 и расширяет ее узкий спектр [28].

Время для начала вакцинации PCV13 после ТГСК остается спорным.

Ранняя иммунизация предполагает более раннюю защиту и может помочь избежать опасной для жизни ИПИ вскоре после ТГСК, но также может иметь более низкий ответ АТ и более быстрое снижение концентрации АТ в течение второго года после трансплантации [28]. Напротив, поздняя иммунизация дает больше шансов для достижения адекватных концентраций АТ и лучшего длительного иммунитета, но высокий риск недостаточной защиты от ИПИ в ранний период после трансплантации [28]. Группой зарубежных ученых в 2018 г. была

Возможная вакцинация в соответствии с данными по вакцинопрофилактике EBMT Group & CDC 2009 для пациентов после алло-ТГСК и ауто-ТГСК [12]

Вакцина	Рекомендации по применению	Сроки начала вакцинации (от момента ТГСК)	Количество доз
Гепатит А	В соответствии с национальными рекомендациями каждой страны	Нет данных относительно начала вакцинации после ТГСК и возможной выработки стойкого иммунного ответа	В соответствии с инструкцией производителя и национальными рекомендациями
Ветряная оспа (живая) (Varivax)	Ограниченные данные относительно безопасности и эффективности	Не ранее 24 мес после ТГСК, при условии отсутствия хронической РТПХ, иммуносупрессивной терапии	В соответствии с инструкцией производителя и национальными рекомендациями
Вирус папилломы человека	В соответствии с национальными рекомендациями каждой страны	Нет данных относительно начала вакцинации после ТГСК и возможной выработки стойкого иммунного ответа	В соответствии с инструкцией производителя и национальными рекомендациями
Желтая лихорадка (живая)	Ограниченные данные относительно безопасности и эффективности Вакцинация целесообразна при проживании в эндемичных районах или при планировании путешествия в эндемичные районы	Не ранее 24 мес после ТГСК, при условии отсутствия хронической РТПХ, иммуносупрессивной терапии	В соответствии с инструкцией производителя и национальными рекомендациями
Бешенство	Используется у пациентов после ТГСК при риске заражения, ассоциированном с профессиональной деятельностью	Профилактическая вакцинация не ранее 12–24 мес после ТГСК Постэкспозиционная профилактика (введение антирабического IgG и вакцинация) в любые сроки после ТГСК	В соответствии с инструкцией производителя и национальными рекомендациями
Клещевой энцефалит	В соответствии с национальными рекомендациями каждой страны Для эндемичных районов	Нет данных относительно начала вакцинации после ТГСК и выработки стойкого иммунного ответа	В соответствии с инструкцией производителя и национальными рекомендациями
Японский энцефалит	В соответствии с национальными рекомендациями каждой страны Для эндемичных районов	Нет данных относительно начала вакцинации после ТГСК и выработки стойкого иммунного ответа	В соответствии с инструкцией производителя и национальными рекомендациями

Таблица 3

Вакцинация не показана для пациентов после ТГСК в соответствии с данными по вакцинопрофилактике EBMT Group & CDC 2009 для пациентов после алло-ТГСК и ауто-ТГСК [12]

Вакцина	Комментарии
БЦЖ (живая)	Противопоказана пациентам после ТГСК
Живая полиомиелитная	Не следует использовать, существует эффективная инактивированная вакцина
Живая гриппозная	Нет данных относительно безопасности и иммуногенности Не используется для пациентов после ТГСК, так как есть инактивированная гриппозная вакцина
Холера	Отсутствуют данные относительно эффективности и безопасности
Брюшного тифа живая/внутримышечная	Отсутствуют данные относительно эффективности и безопасности
Ротавирусная	Безопасность доказана только при вакцинации в первые 12 недель жизни
Zoster (Zostavax) (живая)	Отсутствуют данные относительно безопасности

Возможные графики вакцинации против пневмококковой инфекции [28]

Рекомендации	Сроки после ТГСК					
	V1PCV13	V2PCV13	V3PCV13	V4PCV13	PPCV23	R PPCV23
Руководство CDC и EBMT	3–6 мес	4–7 мес	5–8 мес	–	12 мес*/**	–
Руководство АМС/VUmс	12 мес	13 мес	14 мес	–	18 мес	Каждые 5 лет

*При условии отсутствия хронической РТПХ; если имеет место течение хронической РТПХ, следует заменить PPCV23 на V4 PCV13; **если пациент с ослабленным иммунитетом, то через 5 лет рекомендуется ревакцинация.

Таблица 5

План вакцинации для пациентов после ауто- и алло-ТГСК через 6¹–12 мес после ТГСК

Время после ТГСК для начала вакцинации	Кратность вакцины (V)	Вакцины	Предпочтительные вакцины для использования
4–6 мес	Ежегодно ²	Инактивированная гриппозная	Ультрикс, Инфлювак, Ваксигрипп
6–12 мес	V1	АаКДС	Инфанрикс Гекса, Пентаксим, Регивак, Комбиотек, Превенар 13
	V1	ИПВ	
	V1	Конъюгированная <i>Haemophilus influenzae</i> тип b	
	V1	Рекомбинантный гепатит В	
7 мес 1–13 мес	V1	PCV 13	Инфанрикс Гекса, Пентаксим, Регивак, Комбиотек, Превенар 13
	V2	АаКДС	
	V2	ИПВ	
	V2	Конъюгированная <i>Haemophilus influenzae</i> тип b	
8–14 мес	V2	Рекомбинантный гепатит В	Инфанрикс Гекса, Пентаксим, Превенар 13
	V2	PCV 13	
	V3	АаКДС	
	V3	ИПВ	
12–18 мес	V3	Конъюгированная <i>Haemophilus influenzae</i> тип b	Регивак, Комбиотек, Пневмовакс 23
	(V3) ³	Рекомбинантный гепатит В ³	
	V3	PCV 13	
20–26 мес	V3 (V4) ³	Рекомбинантный гепатит В	Пентаксим
	V	PPSV 23	
R1 ИПВ Конъюгированная <i>Haemophilus influenzae</i> тип b		АаКДС	
Живые вакцины через 2 года после ТГСК, при условии отсутствия хронической РТПХ, иммуносупрессивной терапии			
+24 мес	V1	ККП ⁴	М-М-Р II, Приорикс, вакцина коревая культуральная живая, вакцина паротитная культуральная живая, вакцина паротито-коревая культуральная живая, вакцина против краснухи культуральная живая аттенуированная
+30 мес	V2	ККП	

¹Раннее начало вакцинации решается в индивидуальном порядке, при условии удовлетворительных показателей иммунореактивности. Предпочтительной является вакцинация через 12 мес после ТГСК; ²вакцинацию следует проводить в соответствии с инструкцией производителя. Ранее не привитым и не болевшим рекомендовано проведение вакцинации в 2 тура с интервалом 4 недели; ³в случаях вакцинации гекса вакциной, содержащей гепатит В, после проведения трех туров вакцинации показано проведение четвертого тура (V4) моновакциной против гепатита В через 3 мес после V; ⁴ККП – детям 2 введения, серонегативным взрослым 1 введение.

предложена схема вакцинации, которая сочетает в себе преимущества ранней и поздней вакцинации, при которой первая PCV13 вводится

через 4–6 мес после ТГСК, после чего проводится две повторные вакцинации против PCV13 с интервалом в 1 мес, затем четвертая PCV13

Возможная вакцинация пациентов после ауто- и алло-ТГСК, рекомендуемая к рассмотрению в индивидуальном порядке

Вакцина	Рекомендации по применению	Сроки введения
Живая аттенуированная против ветряной оспы	Ограниченные данные по безопасности	Не ранее чем через 24 мес после ТГСК при условии отсутствии РТПХ, иммуносупрессивной терапии
Рекомбинантная против вируса папилломы человека	Ограниченные данные по началу сроков вакцинации	Нет данных относительно времени начала вакцинации и удовлетворительной выработки специфического иммунного ответа
Инактивированная против гепатита А	По эпидпоказаниям, при планировании путешествий в эндемичные районы	Не ранее чем 12 мес после ТГСК, по эпидпоказаниям. Вакцинация проводится в 2 тура с интервалом 6–18 мес, в соответствии с инструкцией производителя
Конъюгированная менингококковая		Не ранее чем через 12 мес после ТГСК, предпочтительно через 24 мес, возможно совместить с вакцинацией против ККП. Схема вакцинации в соответствии с инструкцией производителя

вакцинация через 6 мес после предыдущей дозы PCV13, а затем одна вакцинация PPSV23 через 2 мес [29]. Теоретические основы этого режима вакцинации заложены недавним исследованием Cordonnier et al. (2015), которое свидетельствует о более высоком антительном ответе после введения дополнительной, четвертой вакцинации против PCV13 [28].

В настоящее время существуют различные схемы вакцинации против *Streptococcus pneumoniae*, в табл. 4 представлены 2 схемы вакцинации.

Вакцинация против коклюша. Пациенты после ТГСК могут иметь наиболее тяжелые осложнения при заболевании коклюшем из-за легочных повреждений после химиотерапии. Поскольку пациенты после ТГСК считаются «никогда не вакцинированными», то они должны получить бесклеточный (ацеллюлярный) коклюшный анатоксин в полной дозе (3 дозы+бустерная доза), независимо от возраста пациента [30].

Вакцинация против гриппа. Пожизненная вакцинация рекомендована всем пациентам после ТГСК. Время начала вакцинации после ТГСК зависит от эпидемиологической ситуации. Если вакцина вводится раньше, чем через 6 мес после ТГСК, независимо от интенсивности кондиционирования, рекомендовано введение 2 доз. Детям младше 9 лет [12], впервые получавшим вакцинацию, следует вводить 2 дозы с интервалом 1 мес. Живая противогриппозная вакцина не рекомендована к применению у пациентов после ТГСК [12].

Вакцинация против гепатита В. Приблизительно 40–70% пациентов имеют довольно низкий титр поствакцинальных АТ (<10 мМЕ/мл). Было показано, что пациенты, имеющие в анамнезе перенесенный гепатит В до ТГСК, подвергаются риску обратной сероконверсии. Иммунизация против гепатита В (3 дозы) может предотвратить обратную сероконверсию вируса

гепатита В даже у лиц, не отвечающих на вакцинацию против гепатита В [31].

Вакцинация против дифтерии, столбняка. Существуют два вида вакцин против дифтерии и столбняка – содержащие «полную» дозу дифтерийного анатоксина в сочетании со столбнячным анатоксином (DT) и содержащие «сниженную» дозу дифтерийного анатоксина (Td). Использование вакцин с пониженным содержанием дифтерийного анатоксина после ТГСК может не приводить к должному ответу, из чего следует вывод о необходимости вакцинации с использованием «полной» дозы DT [13].

Вакцинация против менингококковой инфекции. Существует как полисахаридная, так и конъюгированная менингококковая вакцина. Как и в случае с пневмококковой вакциной, можно предположить, что конъюгированная вакцина будет давать более лучший и стабильный иммунный ответ по сравнению с полисахаридной вакциной [32].

Вакцинация против ветряной оспы. В настоящее время доступна живая аттенуированная вакцина против ветряной оспы (Varivax, Varilrix). Вакцинация против ветряной оспы проводится в соответствии со строгими требованиями вакцинации посттрансплантационных пациентов (не ранее 2 лет после ТГСК, отсутствие хронической РТПХ, отсутствие иммуносупрессивной терапии, у взрослых – серонегативный результат поствакцинальных АТ к ветряной оспе) [33]. Несмотря на то, что вакцинация аттенуированной вакциной против ветряной оспы учтена во многих руководствах, она редко используется из-за возможных осложнений, особенно у взрослых [34]. В ближайшее время будет доступна инактивированная вакцина против ветряной оспы, которая, возможно, будет более безопасна и эффективна у пациентов после ТГСК [13].

Тактика вакцинации пациентов (дети и взрослые) после проведения ауто- и алло-ТГСК. На основе рекомендаций EBMT Group &

CDC 2009 авторами разработан и предлагается к рассмотрению график вакцинации пациентов (любого возраста) после проведенной ауто- и алло-ТГСК. Исследование данного протокола утверждено этическим комитетом ФГБУ НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (табл. 5 и 6).

Сроки проведения вакцинации – не ранее 6 мес после ТГСК по достижении минимальной иммунореактивности (количество CD4+ \geq 200/мкл, количество В-лимфоцитов \geq 50/мкл).

Противопоказаниями к вакцинации являются:

- наличие тяжелых инфекционных осложнений в течение 14 дней до вакцинации;
- острые катаральные проявления;
- клинические признаки активации РТПХ или отсутствие ответа на иммуносупрессивную терапию РТПХ.

Особенности вакцинации:

- вакцинация живыми вакцинами против кори, краснухи, паротита, ветряной оспы начинается не ранее, чем через 2 года после ТГСК при условии отсутствия признаков РТПХ и при полной отмене иммуносупрессивной терапии;
- наличие иммуносупрессивной терапии не является противопоказанием для вакцинации инактивированными вакцинами, однако рекомендуется начать вакцинацию при условии отсутствия активных проявлений хронической РТПХ на протяжении не менее 3 мес (т.е. при полном ответе или стабилизации состояния на фоне лечения). Однако надо учитывать возможный факт более низкой выработки поствакцинальных АТ;
- пациенты, получавшие ритуксимаб в посттрансплантационном периоде, не должны быть вакцинированы ранее, чем через 6 мес от последнего введения;
- заместительная терапия ВВИГ не является противопоказанием для проведения вакцинации инактивированными вакцинами, вакцинация живыми вакцинами проводится через 6–8 мес после последнего введения ВВИГ.

Дальнейшая ревакцинация пациентов после ауто- и алло-ТГСК, получивших полный курс вакцинации в соответствии с графиком вакцинации для пациентов после ауто- и алло-ТГСК:

- АДС-М или АаКДС (Адасель) R2 через 5 лет (после R1), далее каждые 10 лет;
- ИПВ (Имовакс или Полиорикс) ревакцинация каждые 5 лет (после R1), после 18 лет – каждые 10 лет;
- ревакцинация против ККП (М-М-Р II, Приорикс, вакцина коревая культуральная живая, вакцина паротитная культуральная живая, вакцина паротито-коревая культуральная живая, вакцина против краснухи культуральная живая аттенуированная) через 5 лет, далее каждые 10 лет (в зависимости от показателей титра поствакцинальных АТ возможна и более ранняя ревакцинация);
- вакцинация инактивированной противогриппозной вакциной ежегодно;

- PPSV 23 (Пневмовакс 23) R1 через 3 года, в последующем каждые 5 лет;

- проба Манту или Диаскин-тест проводить ежегодно, в зависимости от возрастной группы.

Контроль титра поствакцинальных АТ:

- гепатит В – через 1 мес после V3 (при отсутствии АТ проведение повторного курса вакцинации в полном объеме);
- АаКДС – через 1 мес после V3 (при отсутствии АТ проведение повторного курса вакцинации в полном объеме);
- ККП – через 1 мес после вакцинации (при отсутствии АТ проведение повторного курса вакцинации в полном объеме);
- в дальнейшем каждые 4–5 лет – гепатит В, корь, столбняк, дифтерия.

Вакцинация близкого окружения реципиента после ТГСК. Неотъемлемой частью является вакцинация близкого окружения реципиента после ТГСК. Вакцинацию следует проводить в соответствии с национальным календарем, дополнительно не болевшим лицам рекомендована вакцинация против ветряной оспы. Вакцинацию против гриппа проводить ежегодно.

При вакцинации инактивированными вакцинами нет ограничения для вакцинации. Для живых вакцин могут существовать определенные ограничения.

Обязательно показана ежегодная вакцинация близкого окружения инактивированной вакциной против гриппа, живая вакцина не показана.

Нет никаких доказательств того, что живые ослабленные вирусы вакцинального штамма ККП передаются от человека к человеку, в связи с чем нет противопоказаний для вакцинации. Однако при появлении клинических симптомов после вакцинации рекомендовано ограничить тесный контакт.

Риск передачи вакцинного штамма против ветряной оспы очень низок, особенно при отсутствии высыпаний, в связи с чем рекомендовано проведение вакцинации близкого окружения против ветряной оспы, для потенциального избежания инфицирования реципиента после ТГСК диким типом. Если у вакцинированного после вакцинации развивается поствакцинальная сыпь в течение 42 дней, вакцинируемый должен ограничить контакт с реципиентом до купирования клинических проявлений.

Живая полиомиелитная вакцина противопоказана для вакцинации близкому окружению. В случаях вакцинации живой полиомиелитной вакциной рекомендовано воздержаться от контакта на 4–6 нед.

При вакцинации против ротавирусной инфекции доказана передача возбудителя от привитого человека, но случаев проявления симптомов не зарегистрировано. Вирус выделяется с калом в течение 2–4 нед. Реципиенту после ТГСК рекомендовано не контактировать с калом или подгузниками вакцинированных детей в течение 4–6 нед.

Заключение

За время существования технологии ТГСК приоритетные задачи претерпели значительные изменения. Если основной мишенью долгое время считалась необходимость контроля основного заболевания, то в современную эру именно сохранение здоровья и обеспечение качества жизни после перенесенной терапии являются одной из наиболее важных задач.

Потеря значительной доли приобретенного иммунитета после ТГСК, а также необходимость создания иммунологического барьера для контроля ряда тяжелых инфекционных заболеваний являются вескими аргументами для целого ряда мер, в т.ч. для обязательного проведения профилактической вакцинации пациентов.

Помимо необходимости сохранения здоровья пациентов от клинически значимых и жизнеугрожающих инфекций, которые можно предотвратить вакцинацией (столбняк, корь, полиомиелит, дифтерия, пневмококк и др.), необходимость вакцинации соотносится также с общими принципами здравоохранения, диктующими необходимость вакцинации всего населения. В связи с тем, что количество выполняемых трансплантаций в настоящее время велико, а соответственно и количество людей, перенесших ТГСК, растет из года в год, невакцинированный пул пациентов может представлять опасность для здоровья населения в целом.

Международный консенсус по вакцинопрофилактике пациентов после ТГСК подтверждает необходимость вакцинации всех пациентов после проведенного лечения. Одним из постулатов также является рекомендация об использовании имеющихся рекомендаций для их адаптации под конкретную программу вакцинации, которая должна быть разработана трансплантационной клиникой, исходя из особенностей проводимой ТГСК, используемых дополнительных технологий, а также знаний об особенностях эпидемиологии инфекционных заболеваний в регионе.

Успех проведения ТГСК для лечения любого заболевания зависит от правильности соблюдения всех этапов технологии, а вакцинопрофилактика является неотъемлемой частью данного метода. Именно поэтому своевременное и клинически обоснованное проведение вакцинации является веским аргументом для сохранения здоровья пациента после ТГСК.

Источник финансирования: не указан.

Конфликт интересов: авторы статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки исследования, о которой необходимо сообщить.

Deordieva E.A.  0000-0002-8208-2075
Shcherbina A.Yu.  0000-0002-3113-4939
Balashov D.N.  0000-0003-2689-0569
Skvortsova Y.V.  0000-0002-0566-053X
Sultanova E.R.  0000-0003-0319-3699
Shelikhova L.N.  0000-0003-0520-5630

Литература

1. Copelan EA. Hematopoietic stem-cell transplantation. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354 (17): 1813–1826.
2. Nichols WG, Guthrie KA, Corey L, Boeckh M. Influenza infections after hematopoietic stem cell transplantation: risk factors, mortality, and the effect of antiviral therapy. *Clin. Infect. Dis.* 2004; 39 (9): 1300–1306.
3. Youssef S, Rodriguez G, Rolston KV, Champlin RE, IIR, Safdar A. *Streptococcus pneumoniae* infections in 47 hematopoietic stem cell transplantation recipients: clinical characteristics of infections and vaccine-breakthrough infections, 1989–2005. *Medicine (Baltimore).* 2007; 86 (2): 69–77.
4. Leung TF, Chik KW, Li CK, Lai H, Shing MM, Chan PK, Lee V, Yuen PM. Incidence, risk factors and outcome of *varicella-zoster* virus infection in children after haematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25 (2): 167–172.
5. <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html> [Accessed: July 2 2018].
6. Ogonek J, Kralj Juric M, Ghimire S, Varanasi PR, Holler E, Greinix H, Weissinger E. Immune Reconstitution after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Front. Immunol.* 2016; 7: 507.
7. Geddes M, Storek J. Immune reconstitution following hematopoietic stem-cell transplantation. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2007; 20 (2): 329–348.
8. Castermans E, Hannon M, Dutrieux J, Humblet-Baron S, Seidel L, Cheynier R, Willems E, Gothot A, Vanbellinghen JF, Geenen V, Sandmaier BM, Storb R, Beguin Y, Baron F. Thymic recovery after allogeneic hematopoietic cell transplantation with non-myeloablative conditioning is limited to patients younger than 60 years of age. *Haematologica.* 2011; 96 (2): 298–306.
9. Ljungman P, Lewensohn-Fuchs I, Hammarström V, Aschan J, Brandt L, Bolme P, Lönnqvist B, Johansson N, Ringden O, Gahrton G. Long-term immunity to measles, mumps, and rubella after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood.* 1994; 84 (2): 657–663.
10. Ljungman P, Aschan J, Barkholt L, Broliden PA, Gustafsson B, Lewensohn-Fuchs I, Löfgren C, Winiarski J, Ringden O. Measles immunity after allogeneic stem cell transplantation; influence of donor type, graft type, intensity of conditioning, and graft-versus host disease. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34 (7): 589–593.
11. Small TN, Cowan MJ. Immunization of hematopoietic stem cell transplant recipients against vaccine-preventable diseases. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2011; 7 (2): 193–203.
12. Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, Gress R, Sepkowitz K, Storek J, Wingard JR, Young JA, Boeckh MJ; Center for International Blood and Marrow Research; National Marrow Donor program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Diseases Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Disease Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2009; 15 (10): 1143–1238.
13. Carreras E, Dufour C, Mohty M, Kröger N, eds. *The EBMT Handbook: Hematopoietic Stem Cell Transplantation and Cellular Therapies.* Springer Open, 2018: 668.
14. Seggewiss R, Einsele H. Immune reconstitution after allogeneic transplantation and expanding options for immunomodulation: an update. *Blood.* 2010; 115 (19): 3861–3868.
15. Horwitz SM, Negrin RS, Blume KG, Breslin S, Struarts MJ, Stockerl-Goldstein KE, Johnston LJ, Wong RM, Shizuru JA, Horning SJ. Rituximab as adjuvant to high-dose therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for aggressive non-Hodgkin lymphoma. *Blood.* 2004; 103 (3): 777–783.
16. Ljungman P, Cordonnier C, Einsele H, Englund J, Machado CM, Storek J, Small T; Center for International Blood and Marrow Transplant Research; National Marrow Donor

Program; European Blood and Marrow Transplant Group; American Society of Blood and Marrow Transplantation; Canadian Blood and Marrow Transplant Group; Infectious Disease Society of America; Society for Healthcare Epidemiology of America; Association of Medical Microbiology and Infectious Diseases Canada; Centers for Disease Control and Prevention. Vaccination of hematopoietic cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 44 (8): 521–526.

17. Engelhard D, Cordonnier C, Shaw PJ, Parkkali T, Guenther C, Martino R, Dekker AW, Prentice HG, Gustavsson A, Nurnberger W, Ljungman P; Infectious Disease Working Party of the European Bone Marrow Transplantation. Early and late invasive pneumococcal infection following stem cell transplantation: a European Bone Marrow Transplantation survey. *Br. J. Haematol*. 2002; 117 (2): 444–450.

18. Kulkarni S, Powles R, Treleaven J, Riley U, Singhal S, Horton C, Sirohi B, Bhagwati N, Meller S, Saso R, Mehta J. Chronic graft versus host disease is associated with long-term risk for pneumococcal infections in recipients of bone marrow transplants. *Blood*. 2000; 95 (12): 3683–3686.

19. Kumar D, Humar A, Plevneshi A, Siegal D, Franke N, Green K, McGeer A; Toronto Invasive Bacterial Diseases Network. Bone Marrow Transplant 2008; 41 (8): 743–747.

20. Di Sabatino A, Carsetti R, Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenism states. *Lancet*. 2011; 378 (9785): 86–97.

21. Torda A, Chong Q, Lee A, Chen S, Dodds A, Greenwood M, Greenwood M, Larsen S, Gilroy N. Invasive pneumococcal disease following adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant. Infect. Dis*. 2014; 16 (5): 751–759.

22. Meisel R, Kuypers L, Dirksen U, Schubert R, Gruhn B, Strauss G, Beutel K, Groll AH, Duffner U, Blütters-Sawatzki R, Holter W, Feuchtinger T, Grüttnner HP, Schrotten H, Zielen S, Ohmann C, Laws HJ, Dilloo D; Impfung von Kindern nach allogener Stammzelltransplantation (IKAST) Study Group. Pneumococcal conjugate vaccine provides early protective antibody responses in children after related and unrelated allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood*. 2007; 109 (6): 2322–2326.

23. Molrine DC, Antin JH, Guinan EC, Soiffer RJ, MacDonald K, Malley R, Malinoski F, Trocciola S, Wilson M, Ambrosino DM. Donor immunization with pneumococcal conjugate vaccine and early protective antibody responses following allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Blood*. 2003; 101 (3): 831–836.

24. Mirsaedi M, Ebrahimi G, Allen MB, Aliberti S. Pneumococcal vaccine and patients with pulmonary diseases. *Am. J. Med*. 2014; 127 (9): 886.e1–8.

25. Patel SR, Ortin M, Cohen BJ, Borrow R, Irving D, Sheldon J, Heath PT. Revaccination with measles, tetanus, poliovirus, *Haemophilus influenzae* type B, *meningococcus* C, and *pneumococcus* vaccines in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Infect. Dis*. 2007; 44 (5): 625–634.

26. Cordonnier C, Labopin M, Chesnel V, Ribaud P, Camara

Rde L, Martino R, Ullmann AJ, Parkkali T, Locasciulli A, Yakouben K, Pauksens K, Bonnet E, Einsele H, Niederwieser D, Apperley J, Ljungman P. Immune response to the 23-valent polysaccharide pneumococcal vaccine after the 7-valent conjugate vaccine in allogeneic stem cell transplant recipients: results from the EBMT IDWP01 trial. *Vaccine*. 2010; 28 (15): 2730–2734.

27. Cordonnier C, Ljungman P, Juergens C, Maertens J, Selleslag D, Sundaraiyer V, Giardina PC, Clarke K, Gruber WC, Scott DA, Schmoelle-Thoma B. Immunogenicity, safety, and tolerability of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine followed by 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant aged ≥ 2 years: an open-label study. *Clin. Infect. Dis*. 2015; 61 (3): 313–323.

28. Langedijk AC, van Aalst M, Meek B, van Leeuwen EMM, Zeerleder S, Meijer E, Hazenberg MD, Grobusch MP, Goorhuis A. Long-term pneumococcal vaccine immunogenicity following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Vaccine*. 2019; 37 (3): 510–515.

29. Papadopoulos EB, Young JW, Kernan NA, Boulad F, H.R. Castro-Malaspina, J O, Reilly R, Prockop S, Scaradavou A, Taylor J, Ford R, Cuellar B, N Small T. Use of the Tetanus Toxoid, Reduced Dose Diphtheria and Pertussis Vaccine (Tdap) in Allogeneic Transplant (alloHCT) Recipients. *Blood*. 2008; 112 (11): 2214.

30. Takahata M, Hashino S, Onozawa M, Shigematsu A, Sugita J, Fujimoto K, Endo T, Kondo T, Tanaka J, Imamura M, Teshima T. Hepatitis B virus (HBV) reverse seroconversion (RS) can be prevented even in non-responders to hepatitis B vaccine after allogeneic stem cell transplantation: long-term analysis of intervention in RS with vaccine for patients with previous HBV infection. *Transpl. Infect. Dis*. 2014; 16 (5): 797–801.

31. Parkkali T, Kayhty H, Lehtonen H, Ruutu T, Volin L, Eskola J, Ruutu P. Tetravalent meningococcal polysaccharide vaccine is immunogenic in adult allogeneic BMT recipients. *Bone Marrow Transplant*. 2001; 27 (1): 79–84.

32. Mahler M, Kernan NA, Boulad F, Prockop S, Scaradavou A, B Papadopoulos E, Abendroth H, Casson A, Copeland C, Murphy M, Torok-Castanza J, J O, Reilly R, N. Small T. Immunogenicity of the Tetravalent Protein-Conjugated Meningococcal Vaccine in Recipients of Related and Unrelated Allogeneic Hematopoietic Cell Transplants (HCT). *Blood*. 2008; 112 (11): 1163.

33. Cordonnier C, Cesaro S, De Lavallade H, et al. Guidelines for vaccination of patients with hematological malignancies and HSCT recipient. *ECIL 2017*. 2017; Published online 4-10-2017. www.ecil-leukaemia.com.

34. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, Davies EG, Avery R, Tomblyn M, Bousvaros A, Dhanireddy S, Sung L, Keyserling H, Kang I; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin. Infect. Dis*. 2014; 58 (3): 309–318.

РЕФЕРАТЫ

ПРИЕМ ПАРАЦЕТАМОЛА/АЦЕТАМИНОФЕНА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ ВЫЗЫВАЕТ ПРЕНАТАЛЬНОЕ ЗАКРЫТИЕ АРТЕРИАЛЬНОГО ПРОТОКА

Парацетамол или ацетаминофен обычно используется в качестве основного обезболивающего и жаропонижающего средства при беременности. Принимая во внимание новые данные, свидетельствующие о том, что прием парацетамола во время беременности может привести к нежелательным результатам, безопасность данного препарата для беременных стоит поставить под сомнение. Причинно-следственная связь между приемом парацетамола матерью и пренатальным закрытием артериального

протока у плода была признана доказанной ВОЗ после серии клинических случаев. Поскольку закрытие артериального протока у плода может привести к гибели плода или опасной для жизни сердечной недостаточности у новорожденного, применение парацетамола, особенно после 6-го месяца беременности, стоит максимально ограничить.

Odile Becquet, Damien Bonnet, Yves Ville, Karel Allegaert, Alexandre Lapillonne. *The Journal of Pediatrics*, 2018; 142/1.