

## **Профилактика инфекций у пациентов с лимфопролиферативными заболеваниями**

Инфекционные эпизоды – важная часть в течении лимфопролиферативных заболеваний и часто одна из непосредственных причин летальности. Высокий риск развития инфекций связан как с дефектами в базовой противoinфекционной защите организма, появившимися в процессе развития самих заболеваний, так и с усугубившимися показателями на фоне применения различных технологий терапии (цитостатики, особенно применение лимфоцитотоксических препаратов, глюкокортикостероидов, таргетных препаратов, спленэктомии, лучевой терапии, трансплантации ГСК и др.), обладающих мощным иммуносупрессивным действием. Основные механизмы защиты организма от инфекций изучены достаточно полно, но как они работают при конкретных опухолевых процессах, затрагивающих клетки самой иммунной системы, пока малоизвестно. Изменения чаще затрагивают систему фагоцитов (особенно нейтрофилов), но могут касаться функциональных и количественных свойств В- и Т-лимфоцитов, нередко фиксируется дефицит продукции и качественных свойств антител.

Для развития инфекций у пациентов с ЛПЗ имеют значение как внешние факторы риска (контакты с источниками инфицирования на работе и в быту, работа в условиях повышенной вредности, условия проживания, например, климат), так и внутренние (возраст, сахарный диабет, нутритивный статус, повышенное образование тромбов в сосудистом русле, перенесенные ранее инфекции и существующие хронические инфекционные заболевания и др.). Эти и другие факторы, например, уровень инфекционной безопасности и спектр флоры в отделениях, где проводится терапия, рекомендуется анализировать и, по возможности, ограничивать и компенсировать.

Управление факторами риска развития или реактивации инфекций у пациентов с ЛПЗ предполагает применение:

- мер первичной и вторичной антимикробной профилактики;
- профилактики и коррекции нарушений в противoinфекционной защите организма;
- мониторинга базового уровня показателей противoinфекционной защиты и уровня инфекционной нагрузки на организм пациента на фоне лечения основного заболевания;
- постоянного анализа дополнительных факторов риска развития инфекций;
- регулярной оценки органов мишеней возможных инфекций.

Современные рекомендации по применению мер по первичной и вторичной профилактике инфекционных осложнений на фоне течения лимфопролиферативных заболеваний предлагают выделение пациентов в группы риска в зависимости от вида опухоли, статуса заболевания в момент проводимого анализа, продолжительности предполагаемой нейтропении, количества проведенных ранее курсов химиотерапии, интенсивности режимов иммуносупрессии, примененных технологий лечения. В таблице 1 изложены основные подходы для ведения противомикробной профилактики у пациентов с ЛПЗ.

Таблица 1. Первичная и вторичная антимикробная профилактика при лимфопролиферативных заболеваниях

ГРУППЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ИНФЕКЦИЙ	ЗАБОЛЕВАНИЕ / ВИДЫ ТЕРАПИИ	ЛИХОРАДКА / РИСК НЕЙТРОПЕНИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКИ	АНТИМИКРОБНАЯ ПРОФИЛАКТИКА	ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ
Низкий	Ожидаемая нейтропения менее 7 суток	Эпизоды редки	Антибактериальная – не показана. Противогрибковая – не показана. Противовирусная (ацикловир, фамцикловир, валоцикловир) – при наличии предшествующего эпизода HSV-инфекции.	До разрешения нейтропии
Средний	Ауто-ТКМ Лимфома Множественная миелома ХЛЛ Ожидаемая нейтропения от 7 до 10 суток Терапия пуриновыми аналогами (флюдарабин, неларабин, кладрибин)	Эпизоды обычно частые, количество вариабельно, могут отсутствовать	Антибактериальная (фторхинолоны*) – возможна. Противогрибковая (флюконазол) – показана во время нейтропии в сочетании с предполагаемым мукозитом. Профилактика пневмоцистной пневмонии (бисептол). Противовирусная (ацикловир, фамцикловир, валоцикловир) – в течение нейтропии и далее зависит от риска	До разрешения нейтропии  До 3–6 месяцев после ауто-ТГСК, или до повышения CD4+ клеток > 200 На все время активной терапии и в течение 6–12 месяцев при риске реактивации VZV. После ауто-ТГСК не менее 30 дней
Высокий	Алло-ТКМ Лимфобластная лимфома (индукция, консолидация) Терапия алемтузумабом Лечение РТПХ ГКС > 20 мг/сутки Ожидаемая нейтропения свыше 10 суток	Эпизоды обычно частые, количество вариабельно, могут отсутствовать	Антибактериальная – (фторхинолоны*) показана. Пенициллины – показаны после алло-ТГСК с РТПХ. Противогрибковая первичная (флюконазол, позаконазол**) – показана.  Противогрибковая вторичная*** (флюконазол, позаконазол**) – показана. Профилактика пневмоцистной пневмонии (бисептол).  Противовирусная (ацикловир, фамцикловир, валоцикловир) – показана.	До разрешения нейтропии До отмены ИСТ До разрешения нейтропии После алло-ТГСК не менее 75 дней На период лечения РТПХ II–IV ст ИСТ За 1 месяц до алло-ТГСК и на весь период получения ИСТ После алло-ТГСК не менее 6 месяцев или пока получает ИСТ. На весь период лечения лимфобластной лимфомы. До 2 месяцев после терапии алемтузумабом или до повышения CD4+ клеток > 200. В течение активной терапии, включая периоды нейтропии и до 2 месяцев после терапии алемтузумабом или до повышения CD4+ клеток > 200. Не менее 1 года после алло-ТГСК или на весь период лечения РТПХ ИС.

\* пациентам, резистентным к фторхинолонам, показан прием бисептола

\*\* предпочтителен после алло-ТГСК

\*\*\* пациенты с эпизодами диссеминированного кандидоза и инвазивного аспергиллеза

Особо значимо в нарушении противоинфекционной защиты организма состояние фагоцитарной системы, особенно нейтрофилов. Количество нейтрофилов менее 500 клеток в 1 мкл определяется как нейтропения. Частота и тяжесть инфекций пропорциональна количеству нейтрофилов. Так при количестве нейтрофилов менее 100 в 1 мкл у 10-20% пациентов развиваются особо тяжелые инфекции и значимая септицемия. В таблице 2 представлен спектр «типичной» микробной флоры при нейтропении.

Таблица 2. Спектр «типичной» микробной флоры при нейтропении

ТИП ИНФЕКЦИИ			НАРУШЕННОЕ ЗВЕНО ИММУНИТЕТА	ЛОКАЛИЗАЦИЯ ИНФЕКЦИЙ
Бактерии	Грибы	Вирусы		
Coagulase-negative staphylococcus, Staphylococcus aureus, viridans group streptococci and enterococci Gram-positive pathogens Escherichia coli Enterobacter species Klebsiella species Pseudomonas aeruginosa	Aspergillus species, Scedosporium species, Trichosporon species, Candida spp.	HSV RSV (respiratory syncytial virus) Парагрипп Грипп А и В	Фагоциты	ЖКТ (рот, ротоглотка, пищевод, тонкая и толстая кишка, прямая кишка) Пазухи носа Легкие Кожа

Профилактику и коррекцию нарушений противоинфекционной защиты у пациентов с ЛПЗ можно проводить в виде:

- стимуляции активного иммунного ответа (таблица 3);
- Усиления пассивного иммунного ответа (заместительная терапия иммуноглобулинами);
- Стимуляции клеток миелоидного роста кроветворения.

Таблица 3. График вакцинации пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию)

ЗА 2 НЕДЕЛИ ДО НАЧАЛА ЛЕЧЕНИЯ	ВО ВРЕМЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ	ВО ВРЕМЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ	СРАЗУ ПОСЛЕ ОКОНЧАНИЯ ЛЕЧЕНИЯ	ЧЕРЕЗ 1 МЕС ПОСЛЕ ХТ	ЧЕРЕЗ 3 МЕС ПОСЛЕ ИСТ	ЧЕРЕЗ 6 МЕС ПОСЛЕ ИСТ
- Спленэктомия (планово по эпидпоказаниям): Пневмококковая Менингококковая Hib- инфекция Грипп	- Ветряная оспа (экстренно по эпидпоказаниям): перерыв в терапии 1 нед. до прививки и 1 нед. после прививки  - ИВ (экстренно по эпидпоказаниям): перерыв в терапии 1 нед. до прививки и 1 нед. после прививки <sup>4</sup>	Любые вакцины противо- показаны	- Спленэктомия (экстр по эпидпо- казаниям): - пневмококко- вая - менингококко- вая - Hib- инфекция - грипп (после стабилизации состояния)	- ЖВ <sup>2</sup> и ИВ (планово по эпидпока- заниям и по календарю): при использова- нии ГКС в иммуно- супрессив- ных дозах <sup>3</sup>	- Ревакци- нация ИВ <sup>2</sup> (планово по эпидпоказа- ниям и по календарю)	- ЖВ (планово по эпидпоказа- ниям и по календарю)
- ПХТ: (планово по эпидпоказаниям) Грипп (2кратно, интервал 28 дней) Пневмококковая (PVC13, через 8 нед. PPSV23) <sup>6</sup> Менингококковая Hib- инфекция Гепатит А Ветряная оспа	- ИВ (планово по календарю при неполном предшествующем курсе прививок) при использовании низких доз ИСТ при клинико- лабораторной ремиссии в течение 1 мес. при уровне лимф. ≥ 1000 /мкл <sup>1</sup>		- ИВ (плановая обязательная вакцинация): при ОЛЛ (утрата поствакциналь- ного иммуни- тета)		- Ветряная оспа <sup>5</sup> (планово по эпидпоказа- ниям)	- ИВ (планово по эпидпоказа- ниям и по календарю): ревакцина- ция у пациентов после терапии монокло- нальными антиВ-кле- точными антителами
			- ЖВ и ИВ (планово по эпидпоказа- ниям и по календарю): использование ГКС в неиммуно- супрессивных дозах <sup>3</sup>			- Вакцинация ИВ (планово по эпидпоказа- ниям и по календарю)

1 Иммуносупрессивная терапия: химиотерапия, лучевая терапия; циклоспорин А или большие дозы ГКС

в течение длительного времени

2 ЖВ – живые вакцины, ИВ – инактивированные вакцины

3 Иммуносупрессивные дозы ГКС (в пересчете на преднизолон): 20 мг/сут – длительно, 60 мг/сут – более

2 недель, 2 мг/кг – любой срок

4 Необходим контроль образования а/т через 2 мес после вакцинации

5 При необходимости. В состоянии полной гематологической ремиссии, при назначении профилактической

противовирусной терапии, при уровне лимфоцитов ≥ 1200/мкл

6 Схема для использования у ранее непривитых. Пациенты, ранее получившие прививки PPSV23, должны

получить прививку PCV13 через 1 год после последнего введения PPSV23

**Рекомендации по стимуляции активного иммунного ответа** изложены в таблице 3, где учтены сроки проведения вакцинации и технологии лечения на фоне которых ее возможно применять. Информация по применению и эффективности этого подхода к профилактике инфекционных осложнений у пациентов ЛПЗ пока немногочисленна.

Общая рекомендация: живые противовирусные вакцины противопоказаны во время лечения полихимиотерапией и ТКМ. Вакцинация в идеале должна проводиться за 2 недели до начала химиотерапии и противопоказана во время лечения и в течение 6 месяцев после химио- и иммунотерапии. Ревакцинация может проводиться через 3 месяца после окончания этих видов лечения.

### Виды вакцин и календарь профилактических прививок

В таблицах 4 и 5 представлена информация по видам вакцин и календарю профилактических прививок и прививок по эпидпоказаниям, принятых в РФ. В дополнение с учетом особенности противоинфекционной защиты в период после применения ТКМ отдельно приводится график вакцинации после ТКМ (таб. №6)

Таблица 4. Виды вакцин.

ВИДЫ ВАКЦИН					АНАТОКСИНЫ
ЖИВЫЕ	ИНАКТИВИРОВАННЫЕ				
	Корпускулярные	Химические	Рекомби- нантные	Конъюгированные полимер- субъединичные	
Краснуха Корь Паротит Полиомиелит Ветряная оспа и Herpeszoster <sup>3,4</sup> Туберкулез Бешенство Натуральная оспа Желтая лихорадка Бруцеллез Туляремия Чума Сибирская язва Натуральная оспа	Коклюш (как компонент АКДС <sup>1</sup> и Тетракок <sup>2</sup> ) Клещевой энцефалит Гепатита А (Аваксим) Инактивирован- ная полиовакцина (ИмоваксПолио, или как компонент вакцины Тетракок) Брюшной тиф Паратифы Холера Лептоспироз Грипп (Инфлювак, Агрипал) Дизентерия	Полисахарид- ные вакцины (Менинго А+С, Пневмо 23) Ацеллюлярные коклюшные вакцины Брюшной тиф Паратифы А и В (вакцина TABte со столбнячным анатоксином) Туберкулез	Вакцина против гепатита В (Эувакс В) Антирота- вирусная ВПГ-вакцина (Гардасил, Церварикс)	Грипп (Гриппол) Пневмококковая (PCV13) Hib-вакцина Менингококковая	Моно: Дифтерия Столбняк Стафилококк гангренозный  Ассоциирован- ные: дифтерийно- столбнячный, ботулинический трианатоксин

**Живые вакцины** изготавливают на основе ослабленных штаммов микроорганизма со стойко закрепленной авирулентностью.

#### Инактивированные вакцины:

– Корпускулярные представляют собой бактерии или вирусы, инактивированные химическим (формалин, спирт, фенол) или физическим (тепло, ультрафиолетовое облучение) воздействием.

– Химические создаются из антигенных компонентов, извлеченных из микробной клетки.

Выделяют те

антигены, которые определяют иммуногенные характеристики микроорганизма.

– Рекомбинантные – для производства этих вакцин применяют рекомбинантную технологию, встраивая

генетический материал микроорганизма в дрожжевые клетки, продуцирующие антиген. После культивирования дрожжей из них выделяют нужный антиген, очищают и готовят вакцину.

– Конъюгированные представляют собой соединение полисахаридов клеточной стенки возбудителя с

белковым носителем (дифтерийный или столбнячный анатоксин) или химическим соединением (полиоксидоний), т.к. сами полисахариды обладают слабой иммуногенностью и слабой способностью к

формированию иммунологической памяти. Белковые молекулы или химические соединения резко

усиливают иммуногенные свойства полисахаридов.

Анатоксины. Эти препараты представляют собой бактериальные токсины, обезвреженные воздействием

формалина при повышенной температуре с последующей очисткой и концентрацией. Анатоксины сорбируют на различных минеральных адсорбентах, например, на гидроокиси алюминия.

Адсорбция значительно повышает иммуногенную активность анатоксинов. Анатоксины обеспечивают

развитие стойкой иммунологической памяти, этим объясняется возможность применения анатоксинов

для экстренной активной профилактики.

1 АКДС-Вакцина для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка

2 Тетракок-Вакцина против дифтерии-коклюша-полиомиелита-столбняка

3 В настоящее время в Российской Федерации вакцины против опоясывающего герпеса недоступны

4 Для лиц, не болевших ветряной оспой.

Таблица 5. Список вакцин календаря профилактических прививок РФ

ВАКЦИНЫ ИЗ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КАЛЕНДАРЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК <sup>1</sup>	ВАКЦИНЫ ИЗ КАЛЕНДАРЬ ПРОФИЛАКТИЧЕСКИХ ПРИВИВОК ПО ЭПИДЕМИЧЕСКИМ ПОКАЗАНИЯМ <sup>2</sup>
Туберкулез (БЦЖ-М или БЦЖ)	Корь <sup>4</sup>
Гепатит ВЗ	Менингококковая инфекция
Дифтерия	Гепатит В <sup>4</sup>
Коклюш	Дифтерия <sup>4</sup>
Столбняк	Эпидемический паротит <sup>4</sup>
Полиомиелит	Полиомиелит <sup>5</sup>
Гемофильная инфекция <sup>3</sup>	Клещевой энцефалит
Корь	Ветряная оспа <sup>6</sup>
Краснуха	Желтая лихорадка
Эпидемический паротит	Холера
Грипп <sup>1</sup>	Брюшной тиф
Пневмококковая инфекция	Вирусный гепатит А
Нів-инфекция <sup>3</sup>	Шигеллез
	Туляремия
	Чума
	Бруцеллез
	Сибирская язва
	Лептоспироз
	Лихорадка Ку
	Бешенство

1 Приложение № 1 к приказу Минздравсоцразвития РФ от 31.01.2011 г. № 51н

2 Приложение № 2 к приказу Минздравсоцразвития РФ от 31.01.2011 г. № 51н

3 Пациенты, относящиеся к группам риска

4 При отсутствии плановой вакцинации

5 В зависимости от наличия или отсутствия плановой вакцинации, различные схемы введения

6 Ранее не болевших

Таблица 6. График вакцинации пациентов после ТКМ (по рекомендациям ACIP\*2014)

	6М	12М	14М	16М	18М	22М	24М	МИН. ИНТЕРВАЛ
H.influenzae type B		+	+				+	1–2 месяца
Менингококк					+			
Пневмококк (конъюгатная 13-валентная)		+					Титр <sup>2</sup> +	1–2 месяца
Пневмококк (полисахаридная)							Титр <sup>2</sup> +	
Полиомиелит (инактивированная)		+	+	+				
Гепатит А		+			+			6 месяцев
Гепатит В		+	+		+		титр	2 месяца после 1-й прививки, 4 месяца после 2-й прививки
Коклюш, столбняк, дифтерия		Коклюш Столбняк Дифтерия	Столбняк Дифтерия	Столбняк Дифтерия			Титр столб- нячной	1–2 месяца
Корь, паротит, краснуха <sup>3</sup>		Запрещено вводить вакцины раньше 2 лет после ТКМ					+	
Герпес Зостер <sup>4</sup>							+	
Ветряная оспа (только иммунокомпе- тентным пациентам)							+	
Вirus папилломы (пациентам 9–26 лет)			+		+	+		2 месяца после 1-й прививки, 4 месяца после 2-й прививки

1 Консультативный комитет по иммунизационной практике США

2 Если титр не исследовался в 18 месяцев, то исследование титра АТ в 24 месяца после ТКМ. Для пациентов

с хронической РТПХ, у которых недостаточный титр АТ после 13-валентной вакцины, предпочтительно

четвертое введение 13-валентной вакцины. Если титр нормальный – полисахаридная.

3 Не раньше чем, через 2 года после ТКМ и не раньше чем через 6 мес после окончания всех видов

иммуносупрессивной

терапии, а также не раньше чем 5 месяцев после последнего введение в/в иммуноглобулина и/или переливания плазмы

4 Только для серонегативных пациентов. Не раньше чем, через 2 года после ТКМ и не раньше чем через

6 мес после окончания всех видов иммуносупрессивной терапии, а также не раньше, чем через 5 месяцев

после последнего введение в/в иммуноглобулина и/или переливания плазмы



## Терапия иммуноглобулинами

**Усиление пассивного иммунитета возможно при заместительной дифференцированной терапии иммуноглобулинами.** Абсолютные показания к введению иммуноглобулинов определены:

- при CMV пневмониях (более подойдет специфический иммуноглобулин);
- При лечении инфекции, вызванной RSV и Parvovirus B19;
- после алло-ТКМ у пациентов с прогрессирующим снижением уровня IgG менее 4 г/л и рецидивирующих эпизодах инфекций.

Виды препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения (ВВИГ):

- Стандартные иммуноглобулины ( содержат преимущественно иммуноглобулин класса G)
- Специфические, или гипериммунные:
  1. Неоцитотект – иммуноглобулин G, содержащий не менее 100 Е/мл антител к ЦМВ, содержит Ig A  $\leq 2,5$  мг /мл, Ig M – отсутствует.
  2. Неогепатект - иммуноглобулин G, содержащий не менее 50 МЕ/ мл антител к вирусу гепатита В, IgA  $\leq 2,5$ мг/мл.
  3. Обогащенные иммуноглобулины:  
Пентаглобин – иммуноглобулин, содержащий три класса: IgG- 76%, Ig A- 12% , IgM- 12%

Таким образом, наметился прогресс в понимании основ профилактики инфекционных осложнений у пациентов с лимфопролиферативных заболеваний. Индивидуальный мониторинг микробных и вирусных нагрузок, состояния противoinфекционной защиты организма, возможность влиять на нее путем различных методов профилактики имеет большое значение для повышения результатов лечения пациентов.

## Приложения

### Библиография

1. Вакцины и вакцинация. Национальное руководство. Под редакц. В.В. Зверева, Р. М. Хиатова. М. 2014:100-135
2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Prevention and Treatment of Cancer-Related Infection I.2016
3. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. 2013: 1-44
4. Клясова Г.А. Инфекции при гемобластозах и депрессиях кроветворения: клиника, диагностика и лечение. Автореф. дис. докт. мед. наук. М., 2009. 47 с.
5. Климко Н.Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей. 2-ое изд., перераб. и доп. М.: Ви Джи Групп. 2008. 336 с.
6. Аллергология и иммунология. Национальное руководство. Под редакц. акад. РАН и РАМН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. М.: 2013. 180-182, 389-399 с.
7. Morrison VA. ASH Education Book. 2007;1:332-338

8. Ravandi F, O'Brien S. Immune defects in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Cancer Immunol Immunother*. 2006;55:197–209
9. Morrison VA, Rai KR, Peterson B, et al. Impact of therapy with chlorambucil, fludarabine, or fludarabine plus chlorambucil on infections in patients with chronic lymphocytic leukemia: intergroup study Cancer and Leukemia Group B 9011. *J Clin Oncol*. 2001;19:3611–3621
10. Jindra P, Koza V, Boudova L, et al. Epstein-Barr virus-associated B-cell lymphoproliferative disorder in CLL patients after treatment with fludarabine and cyclophosphamide followed by high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2003;31:951–952
11. Sinisalo M, Aittoniemi J, Kayhty H, et al. Vaccination against infections in chronic lymphocytic leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2003;44:649–652
12. Sinisalo M, Aittoniemi J, Oivanen P, et al. Response to vaccination against different types of antigens in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Br J Haematol*. 2001;114:107–110
13. Molteni A, Nosari A, Montillo M, et al. Multiple lines of chemotherapy are the main risk factor for severe infection in patients with chronic lymphocytic leukemia with febrile episodes. *Hematologica* 2005;90:1145-1147
14. Chen YK, Hou HA, Chow JM, et al. The impact of oral herpes simplex virus infection and candidiasis on chemotherapy - induced oral mucositis among patients with hematological malignancies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30(6):753-759
15. Cullen M, Billingham SN, Gaunt C, et al. Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumor and lymphomas. *N Engl J Med*. 2005;353:988-998
16. Walsh TJ, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46:327-360
17. Boeckh M, Kim HW, Flowers MED, et al. Long-term acyclovir for prevention of varicella zoster virus disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation- a randomized double-blind placebo-controlled study. *Blood*. 2006;107:1800-1805
18. Gilbert DN, Moellering RC, Sande MA. *The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy* (37th ed.). Hyde Park, VT: Jebe. Sanford Publishers. 2007
19. Ljungman P, de La Camara R, Milpied N, et al. Randomized study of valacyclovir prophylaxis against cytomegalovirus reactivation in recipients of allogeneic bone marrow transplants. *Blood*. 2002;99:3050-3056
20. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Disease Society of America. *Clin Infect Dis*. 2011;52:e56-93
21. Rolston KV. The Infectious Disease Society of America 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in patients with cancer and neutropenia: salient features and comments. *Clin Infect Dis*. 2004;39 Suppl 1:S44-48
22. Rubin LG. Anticapsular antibody requirements for protection against experimental *Haemophilus influenzae* type b bacteremia after splenectomy. *Infect Immun*. 1988;56:984–6
23. Hosea SW, Brown EJ, Hamburger MI, Frank MM. Opsonic requirements for intravascular clearance after splenectomy. *N Engl J Med*. 1981;304:245–50
24. Fiore AE, Uyeki TM, Broder K, et al. Prevention and control of influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1–62

25. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61:816–9
26. Licensure of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and recommendations for use among children—Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2010;59:258–61
27. Ljungman P, Andersson J, Aschan J, et al. Influenza A in immunocompromised patients. *Clin Infect Dis.* 1993;17:244–7
28. Robertson JD, Nagesh K, Jowitt SN, et al. Immunogenicity of vaccination against influenza, *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type B in patients with multiple myeloma. *Br J Cancer.* 2000;82:1261–5
29. Mazza JJ, Yale SH, Arrowood JR, et al. Efficacy of the influenza vaccine in patients with malignant lymphoma. *Clin Med Res.* 2005;3:214–20
30. Centkowski P, Brydak L, Machala M, et al. Immunogenicity of influenza vaccination in patients with non-Hodgkin lymphoma. *J Clin Immunol.* 2007;27:339–46
31. Parkman R, Weinberg KI. Immunological reconstitution following bone marrow transplantation. *Immunol Rev.* 1997;157:73–8
32. de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica.* 2011;96:307–14
33. de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica.* 2011;96:307–14
34. Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, et al. Rituximab blocks protective serological response to influenza A(H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within six months after treatment. *Blood.* 2011;122:1946–53
35. Bedognetti D, Zoppoli G, Massucco C, et al. Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens. *J Immunol.* 2011;186:6044–55
36. Elting LS, Whimbey E, Lo W, et al. Epidemiology of influenza A virus infection in patients with acute or chronic leukemia. *Support Care Cancer.* 1995;3:198–202
37. Levine AM, Overturf GD, Field RF, et al. Use and efficacy of pneumococcal vaccine in patients with Hodgkin disease. *Blood.* 1979;54:1171–5
38. Sinisalo M, Vilpo J, Itala M, et al. Antibody response to 7-valent conjugated pneumococcal vaccine in patients with chronic lymphocytic leukaemia. *Vaccine.* 2007;26:82–7
39. Landgren O, Bjorkholm M, Konradsen HB, et al. A prospective study on antibody response to repeated vaccinations with pneumococcal capsular polysaccharide in splenectomized individuals with special reference to Hodgkin's lymphoma. *J Intern Med.* 2004;255:664–73
40. Cherif H, Landgren O, Konradsen HB, et al. Poor antibody response to pneumococcal polysaccharide vaccination suggests increased susceptibility to pneumococcal infection in splenectomized patients with hematological diseases. *Vaccine.* 2006;24:75–81
41. Chan CY, Molrine DC, George S, et al. Pneumococcal conjugate vaccine primes for antibody responses to polysaccharide pneumococcal vaccine after treatment of Hodgkin's disease. *J Infect Dis.* 1996;173:256–8
42. Ammann AJ, Schiffman G, Addiego JE, et al. Immunization of immunosuppressed patients with pneumococcal polysaccharide vaccine. *Rev Infect Dis.* 1981;3(Suppl):S160–7

43. Hammarstrom V, Pauksen K, Bjorkstrand B, et al. Tetanus immunity in autologous bone marrow and blood stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant*. 1998;22:67–71
44. Yagci M, Acar K, Sucak GT, et al. Hepatitis B virus vaccine in lymphoproliferative disorders: a prospective randomized study evaluating the efficacy of granulocyte-macrophage colony stimulating factor as a vaccine adjuvant. *Eur J Haematol*. 2007;79:292–6
45. Pullukcu H, Ertem E, Karaca Y, et al. Efficacy of accelerated hepatitis B vaccination program in patients being actively treated for hematologic malignancies. *Int J Infect Dis*. 2008;12:166–70
46. Ljungman P, Nahi H, Linde A. Vaccination of patients with haematological malignancies with one or two doses of influenza vaccine: a randomised study. *Br J Haematol*. 2005;130:96–8
47. Takata T, Suzumiya J, Ishikawa T, et al. Attenuated antibody reaction for the primary antigen but not for the recall antigen of influenza vaccination in patients with non-Hodgkin B-cell lymphoma after the administration of rituximab-CHOP. *J Clin Exp Hematop*. 2009;49:9–13
48. Pauksen K, Linde A, Hammarstrom V, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor as immunomodulating factor together with influenza vaccination in stem cell transplant patients. *Clin Infect Dis*. 2000;30:342–8
49. de Lavallade H, Garland P, Sekine T, et al. Repeated vaccination is required to optimize seroprotection against H1N1 in the immunocompromised host. *Haematologica*. 2011;96:307–14
50. Справочник практического врача "Бактерийные, сывороточные и вирусные лечебно-профилактические препараты" под ред. Н.А. Озерецковского, Г.И. Остантина. "Фолиант", С-Пб, 1998.
51. Tseng HF, Smith N, Harpaz R, et al. Herpes zoster vaccine in older adults and the risk of subsequent herpes zoster disease. *JAMA*. 2011;305:160-166