



ВАКЦИНАЦИЯ
информация для родителей детей
с диагнозом нейробластома

Деордиева Е. А.

ВАКЦИНАЦИЯ
информация для родителей
детей с диагнозом
нейробластома

Москва
2022

УДК 616-006.487

ББК 57.33

Д34

Д34 **Деордиева Е. А.**

Вакцинация. Информация для родителей детей с диагнозом
нейробластома (электронная версия) — Москва, 2022. — 48 с.

ISBN 978-5-6042759-7-9

Это издание содержит общую информацию о вакцинации и подходах к вакцинированию детей во время и после лечения рака. Также в тексте брошюры вы найдете упрощенную информацию о том, как устроена иммунная система человека и как работает иммунитет. Мы надеемся, что эта информация будет вам полезна и поможет защитить ваших детей от болезней.

Для бесплатного распространения.

Все права защищены. Издание и любая его часть не могут быть скопированы, воспроизведены в любой форме, а также использованы в любом виде без получения разрешения правообладателя.

© Благотворительный Фонд Энби, 2022

ISBN 978-5-6042759-7-9

www.neuroblastoma.help

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие.....	4
Благодарности	5
Введение	6
1. Как устроена иммунная система человека	7
2. Как лечение рака влияет на иммунную систему	12
3. Как работает иммунитет	14
4. Какие бывают вакцины	15
5. Какие прививки делают по национальному календарю в России.....	17
6. Как вакцинируют детей во время и после лечения рака	23
Вакцинация после лечения	24
Вакцинация во время лечения	25
Принципы вакцинации детей со злокачественными новообразованиями	26
Почему детям после лечения онкозаболеваний необходима вакцинация.....	29
Вакцинация окружения ребенка во время и после лечения	30
7. Вопросы к вашему доктору	33
Заключение	35
Словарь терминов	37
Как помочь проекту	39
Список литературы	40

ПРЕДИСЛОВИЕ

Дорогие родители,

Когда ребенок заканчивает лечение онкозаболевания и возвращается к обычной жизни, важным становится вопрос о его вакцинации. А иногда он возникает и до завершения лечения. Вокруг этой темы много мифов, родители волнуются, не мешают ли прививки выздоровлению, не вызовут ли рецидив, если болезнь уже позади, и не приведут ли прививки к новым болезням. Наверняка вы слышали в родительском сообществе сомнения: «Оно того не стоит», «Непонятно, из чего они сделаны», «Мы и так пострадали, чтобы рисковать», «Знакомые не делали прививок — и ничего».

Сейчас в России нет клинических рекомендаций по вакцинации во время и после лечения рака, поэтому мы в Энби обратились к практикующим врачам, чтобы собрать самую актуальную медицинскую информацию и перевести ее с научного языка на родительский. В этой брошюре мы постарались дать ответы на все вопросы и развеять страхи родителей, потому что убеждены: вакцинация поможет вашему ребенку скорее вернуться к активной жизни, пойти в детский сад или школу, а вам — не бояться, что он подхватит инфекции, от которых уже придумали защиту.

Мы надеемся, что эта информация будет вам полезна и поможет защитить ваших детей от болезней.

Здоровья вам и вашим детям!

Ваш Энби



БЛАГОДАРНОСТИ

Мы благодарим за работу над изданием:

– **Екатерину Анатольевну Деордиеву** (*автора*)

Кандидата медицинских наук, врача-аллерголога-иммунолога консультативного отделения, научного сотрудника отдела оптимизации лечения иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

– **Анну Юрьевну Щербину** (*научного редактора*)

Доктора медицинских наук, профессора, врача-аллерголога-иммунолога, заместителя директора Института гематологии, иммунологии и клеточных технологий ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, заведующую отделением иммунологии ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

– **Марину Владимировну Рубанскую** (*приглашенного эксперта*)

Кандидата медицинских наук, врача-детского онколога, старшего научного сотрудника НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

– НБ-родителей **Евгению Емельян** и **Любовь Доровскую** за помощь в подготовке этого издания.

Мы благодарим за поддержку **Программу La Foundation La Roche-Posay**.

Мы благодарим всех, кто поддерживает Энби и помогает нам выстраивать в России систему помощи детям с нейробластомой.

ВВЕДЕНИЕ

С каждым годом современные методы лечения онкологических заболеваний становятся совершеннее, поэтому в большинстве случаев сегодня рак победим. В его лечении используют различные виды терапии: химиотерапию, лучевую терапию, трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), иммунотерапию. Любая терапия уничтожает не только раковые клетки, но и здоровые, в том числе клетки иммунной системы.

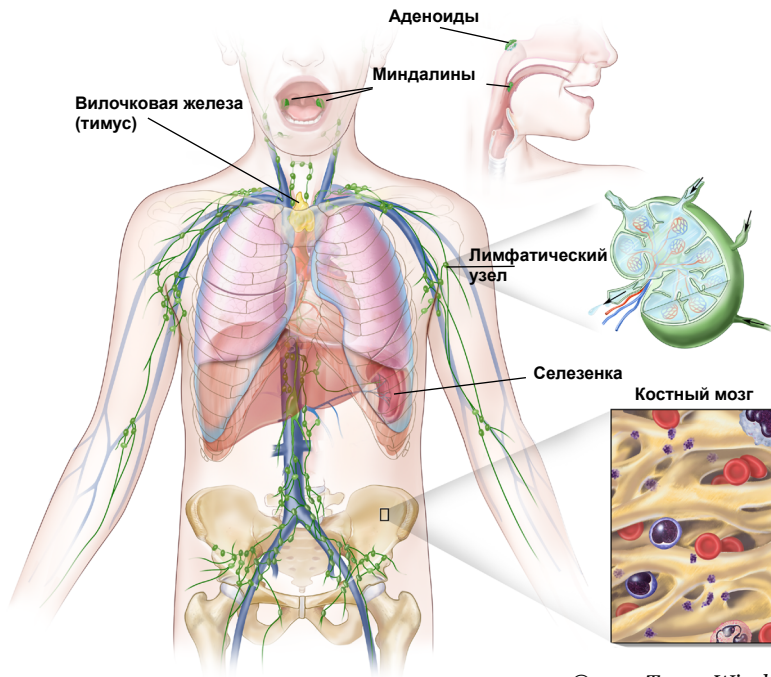
В период лечения и на ранних сроках после его окончания защита организма от патогенных возбудителей снижается. Пока иммунная система восстанавливается, дети являются иммунокомпрометированными — то есть хуже защищены от инфекций и больше подвержены болезням.

Насколько долго и как выраженно будет нарушена работа иммунитета после лечения, зависит от вида терапии и индивидуальных особенностей организма. Во время и на ранних сроках после завершения лечения справиться с инфекционными заболеваниями помогает профилактическая антибактериальная/противогрибковая/противовирусная терапия. Помимо такой профилактики, защитить организм поможет вакцинация пациентов и близкого окружения.

В этом издании мы подробно рассказываем о том, что такое вакцина и иммунизация, как работает иммунная система и как разные виды терапии действуют на нее, как безопасно вакцинировать ребенка во время и после лечения онкозаболевания и почему это важно. Для лучшего понимания сложных медицинских данных мы обобщили информацию. Если у вас остались вопросы, вы всегда можете задать их своему лечащему врачу — в конце брошюры вы найдете памятку об этом.

1. КАК УСТРОЕНА ИММУННАЯ СИСТЕМА ЧЕЛОВЕКА

Вокруг человека обитает множество различных вирусов, бактерий и грибков. Некоторые живут в организме, не мешают нам и даже помогают в важных процессах — например, в пищеварении. Другие, попадая в организм, могут вызвать заболевания и тяжелые состояния. Справиться с ними помогает иммунная система — органы, клетки и растворимые вещества, защищающие наш организм. В этой главе мы расскажем, что важно знать об иммунной системе и как вакцинировать детей со злокачественными онкологическими заболеваниями во время и после окончания терапии.



© 2011 Terese Winslow LLC

Иммунные органы

К основным иммунным органам относятся костный мозг, вилочковая железа (тимус), аденоиды, миндалины, лимфоузлы и селезенка. Эти органы отвечают за появление, обучение и общение клеток иммунной системы между собой. В костном мозге зарождаются иммунные клетки, тимус отвечает за обучение и взросление клеток, а лимфатические узлы, селезенка, миндалины и аденоиды выполняют защитные и фильтрующие функции. Также к иммунным органам относят аппендикс и лимфатические (пейеровы) бляшки в кишечнике.

Клетки иммунной системы

Все клетки иммунной системы можно объединить в группу «лейкоциты». Они зарождаются из одних и тех же стволовых клеток в костном мозге.



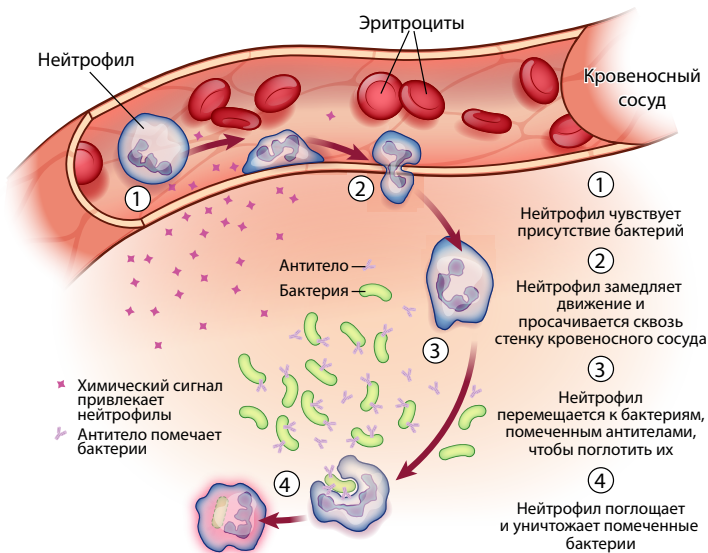
© 2014 Terese Winslow LLC, U.S. Govt. has certain rights

Первая линия защиты — макрофаги (которые образуются из моноцитов) и нейтрофилы. Они работают вместе: макрофаги начинают иммунный ответ и посылают сигналы, которые мобилизуют нейтрофилы для помощи в борьбе с инфекцией. Потом вместе они переваривают и разрушают чужеродные агенты.

Макрофаги образуются из **моноцитов**, которые циркулируют в кровотоке 1–2 дня, после чего оседают в тканях и органах. Макрофаги «поедают» бактерии и вирусы, а затем предоставляют информацию о них Т-лимфоцитам.

Нейтрофилы — «живут» в кровотоке, «поедают» бактерии и убивают их внутри себя. Кроме того, они «поедают» умершие клетки организма и их обломки.

Нейтрофилы в иммунной системе



© Copyright 2021. St. Jude Children's Research Hospital, a not-for-profit, section 501(c)(3). All rights reserved. Unauthorized use prohibited. Please email together@stjude.org to request permission to use or reproduce this work.

Лимфоциты — главные клетки иммунной системы. Они вырабатывают антитела и регулируют деятельность клеток других типов. Есть три типа лимфоцитов: Т-лимфоциты, В-лимфоциты, НК-лимфоциты — они выполняют разные функции.

Т-лимфоциты (CD3+) — инструктируют клетки иммунной системы, как организовать иммунный ответ.

Т-лимфоциты хелперы (CD4+) — «помощники» в процессе создания приобретенного (адаптивного) иммунного ответа.

Т-лимфоциты киллеры (CD8+) — убивают инфицированные и опухолевые клетки организма.

В-лимфоциты — под руководством Т-лимфоцитов синтезируют антитела (иммуноглобулины) и поддерживают иммунологическую «память».

НК-лимфоциты (Natural killer) — распознают и уничтожают аномальную клетку — злокачественную, мутантную или пораженную вирусом.

Растворимые вещества

В процессе защиты организма участвуют не только иммунные клетки, но и другие молекулы и вещества.

Антиген — любое вещество, которое организм рассматривает как чужеродное или потенциально опасное и против которого начинает вырабатывать антитела (давать **иммунный ответ**).

Антитела (иммуноглобулины) — это особые белки, которые прилипают к возбудителям инфекций, мешают им вредить

организму и помечают их, чтобы клетки иммунной системы их распознали и уничтожили. Производство антител — одна из функций В-лимфоцитов.

Цитокины — это молекулы-посредники, которые передают информацию от клетки к клетке для организации совместной работы.

Когда органы и клетки иммунной системы работают слаженно, организм сопротивляется патогенам. Способность организма защищаться называется **иммунитетом**. Когда работа этой «защитной команды» нарушается, иммунитет ослабляется. Это бывает при иммунодефицитных состояниях* — обусловленных генетически или возникших на фоне лечения у онкологических пациентов.

*Иногда про человека, который часто болеет простудными заболеваниями, говорят: «У него слабый иммунитет». Однако с научной точки зрения частота таких болезней не указывает на слабый или сильный иммунитет, а ослабленным иммунитетом считают только иммунодефицитные состояния. Частота болезней — это индивидуальная реакция иммунной системы конкретного человека на проникновение патогена. Она определяется разными факторами, в том числе образом жизни и наличием хронических заболеваний.

2. КАК ЛЕЧЕНИЕ РАКА ВЛИЯЕТ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ

В процессе лечения онкозаболеваний повреждается иммунная система, снижается количество ее клеток — происходит **иммуносупрессия**. Вот как работают разные виды онкотерапии и как они влияют на иммунную систему организма.

Химиотерапия — системная медикаментозная терапия, которая должна уничтожить или подавить рост опухолевых клеток. Терапия уничтожает не только опухолевые, но и другие клетки, в том числе клетки иммунной системы.

Лучевая терапия — ионизирующее излучение, которое прицельно разрушает клетки опухоли. В зону лучевой терапии могут попадать органы и клетки иммунной системы, из-за чего в ее работе возникает ряд побочных явлений. Например, селезенка после облучения временно не способна функционировать в полном объеме (возникает **функциональная аспления**). Пока функции селезенки не восстановились, повышается риск инфекций, вызванных инкапсулированными бактериями — менингококком, пневмококком, гемофильной палочкой. Они не встречают нужного отпора со стороны иммунной системы, поэтому после окончания лечения нужна вакцинация против пневмококковой, менингококковой и гемофильной инфекций.

Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) — метод лечения, при котором с помощью высоких доз химиотерапии, иногда в сочетании с облучением или **МИБГ-терапией** (терапия с применением радиоактивного

препарата ^{131}I -MIBG), подавляется работа костного мозга. После этого больному вводят гемопоэтические стволовые клетки (они могут быть донорскими — **алло-ТГСК**, или своими — **ауто-ТГСК**), которые заселят костный мозг «новыми» клетками. При благоприятном исходе лечения все клетки кроветворения, в том числе иммунные, постепенно восстанавливаются. Клетки иммунной системы после ТГСК «наивны», как иммунные клетки новорожденного младенца, и заново обучаются грамотно взаимодействовать друг с другом и бороться с окружающей средой — в этом им помогут органы иммунной системы. Количество и качество иммунных клеток восстанавливается постепенно.

Из-за противоопухолевой терапии в организме уменьшается не только количество иммунных клеток, но и концентрация антител, которые выработались в организме ребенка в результате вакцинации до начала лечения. А иногда прививки, которые ребенок получил до онкозаболевания, и вовсе «обнуляются». Это значит, что ребенок сильно рискует подхватить инфекцию после терапии. Поэтому после лечения от рака ему нужна повторная вакцинация или ревакцинация.

3. КАК РАБОТАЕТ ИММУНИТЕТ

Когда бактерии или вирусы проникают в организм, они размножаются и атакуют его, приводя к **инфекции** — заражению инфекционным агентом. Иммунная система борется с ней с помощью врожденного и приобретенного иммунитета.

Врожденный иммунитет — первая линия защиты, обеспечивает быстрое уничтожение инфекционного агента в первые часы после проникновения в кровь, но не формирует память о встрече с патогеном. Врожденный иммунитет существует у человека изначально, до первого попадания инфекции в организм.

Приобретенный иммунитет (адаптивный) — обезвреживает чужеродные и потенциально опасные микроорганизмы или молекулы токсинов, которые уже попадали в организм. Для этого приобретенный иммунитет использует возможности долговременной памяти клеток. **Пассивный приобретенный иммунитет** возникает, когда готовые антитела передаются от матери к ребенку через плаценту или с грудным молоком — благодаря ему новорожденный в течение нескольких месяцев не восприимчив к некоторым инфекционным заболеваниям. **Активный приобретенный иммунитет** возникает через 1–2 недели после инфекционного заболевания или введения в организм вакцины и сохраняется годами или десятилетиями лет. Иммунитет, развившийся в результате инфекции, называют **естественным**, а в результате вакцинации — **искусственным**. Искусственный означает не «поддельный», а «искусственно смоделированный». Естественная инфекция и вакцины дают очень схожий конечный результат — иммунитет к определенному возбудителю. При этом у вакцины, в отличие от инфекции, риск побочных эффектов чрезвычайно мал.

4. КАКИЕ БЫВАЮТ ВАКЦИНЫ

Вакцины учат организм защищаться, когда в него проникают определенные микробы — вирусы или бактерии. Вакцина «знакомит» иммунную систему с микробом и заставляет вырабатывать ответную реакцию на него. Благодаря вакцинации иммунная система запоминает микроб, чтобы в будущем организм мог распознать и атаковать его — так человек не заболевает или перенесет инфекцию в более легкой форме.

Вакцина — это препарат, который помогает сформировать иммунитет против какой-либо болезни, стимулируя выработку антител.

Иммунизация — это процесс, благодаря которому человек приобретает иммунитет или становится невосприимчивым к инфекционной болезни, обычно путем введения вакцины.

Видов вакцин несколько, но в обиходе используют два термина: **живая** и **неживая** вакцина.

Живая вакцина — взвесь живых возбудителей (вирусов или бактерий), которые были специальным образом ослаблены. Этот процесс называется **аттенуирование**: свойства возбудителей изменяют так, чтобы они не могли вызвать инфекционное заболевание в полном объеме и те же осложнения, что и дикий возбудитель, но при этом сохранили способность вызывать иммунный ответ. Введенный «вакцинный штамм» размножается в организме привитого и вызывает **вакцинальный инфекционный процесс**. У большинства привитых он протекает без выраженных клинических симптомов и приводит к формированию стойкого иммунитета. Изредка живая вак-

цина может вызвать заболевание, но не в таком тяжелом виде, как то, что вызвано «диким» штаммом возбудителя.

В России применяют живые вакцины для профилактики туберкулеза, кори, краснухи, паротита, ветряной оспы, полиомиелита, ротавирусной инфекции, гриппа, чумы, сибирской язвы, туляремии, бруцеллеза, бешенства, желтой лихорадки.

Неживая (инактивированная) вакцина — микробные частицы, выращенные, а затем убитые в контролируемых лабораторных условиях. Эти вакцины не способны вызвать заболевание. Для выработки стойкого иммунитета такие вакцины нужно вводить повторно.

В России применяют неживые вакцины против коклюша, столбняка, дифтерии, полиомиелита, пневмококковой инфекции, менингококковой инфекции, гемофильной инфекции, гриппа, гепатита А и В, вируса папилломы человека, клещевого энцефалита, брюшного тифа, холеры.

Вакцины бывают **однокомпонентными** — они защищают только от одного возбудителя, или **многокомпонентными** (комбинированными) — для профилактики двух и более заболеваний. В зависимости от вида вакцину вводят подкожно, внутривенно, внутримышечно или сублингвально (под язык).

5. КАКИЕ ПРИВИВКИ ДЕЛАЮТ ПО НАЦИОНАЛЬНОМУ КАЛЕНДАРЮ В РОССИИ

На сегодняшний день в мире известно более 1,5 тысяч инфекционных заболеваний, люди научились предотвращать 30 самых опасных инфекций с помощью профилактических прививок. В каком возрасте и порядке вакцинировать граждан, каждая страна решает самостоятельно и создает национальный календарь профилактических прививок. Календарь прививок России* принципиально не отличается от календарей прививок других стран. Его актуальную версию можно найти в сети Интернет.

Иногда соблюсти все сроки календаря вакцинации не получается. Например, вакцинация детей на время лечения онкологического заболевания практически всегда приостанавливается. Продолжить вакцинацию можно после окончания лечения и восстановления иммунитета. Для этого врач разрабатывает индивидуальный график вакцинации ребенка.

Рассмотрим основные болезни и прививки от них, которые входят в национальный календарь профилактических прививок в России.

**Утвержден приказом Минздрава России от 6 декабря 2021 года № 1122н (актуален на момент выхода данной книги).*

Вирусный гепатит В

Вакцины против вируса гепатита В — группа неживых вакцин. В России применяются как однокомпонентные вакцины (моновакцины) от гепатита В, так и комбинированные, которые, помимо антигена вируса гепатита В, содержат компоненты для защиты от других болезней.

Туберкулез

БЦЖ — живая вакцина против туберкулеза, приготовленная из штамма ослабленной бычьей туберкулезной палочки, которая практически утратила способность вызывать заболевание у человека. Для детей после лечения злокачественных новообразований предпочтительнее БЦЖ-М с уменьшенной антигенной нагрузкой — если в регионе нет высокого уровня заболеваемости туберкулезом. Для дальнейшего контроля можно выполнять туберкулиновую пробу (проба Манту) или Диаскинтест.

Пневмококковая инфекция

Пневмококковая вакцина — неживая вакцина, которая защищает от наиболее распространенных разновидностей (серотипов) пневмококка (бактерия *Streptococcus pneumoniae* — стрептококк пневмония).

От пневмококковой инфекции существует два типа вакцины: полисахаридная и конъюгированная полисахаридная.

По национальному календарю прививок детей вакцинируют конъюгированной вакциной 3 раза с двух месяцев жизни.

На первом году жизни вводят конъюгированную вакцину, потому что незрелая иммунная система младенца не вырабатывает нужный иммунный ответ на полисахаридную вакцину. В состав конъюгированной вакцины входит белковый носитель, благодаря которому организм лучше ее запоминает. Полисахаридную вакцину вводят детям от двух лет.

Пациентов на ранних сроках после окончания лечения злокачественных онкологических заболеваний необходимо вакцинировать **конъюгированной полисахаридной вакциной** для лучшей выработки антител.

Дифтерия, коклюш, столбняк

АКДС — неживая вакцина. Название расшифровывается так: А — адсорбированная, К — коклюш, Д — дифтерийный анатоксин, С — столбнячный анатоксин. **Адсорбированная** означает, что компоненты препарата выдержаны на веществах, которые усиливают действие и увеличивают продолжительность эффекта вакцинации. Существует вакцина с ацеллюлярным (бесклеточным) коклюшным компонентом (ее называют **АаКДС** или **АбКДС**) — она вызывает менее выраженные поствакцинальные реакции по сравнению с вакциной с цельноклеточным компонентом. Она предпочтительней для детей после лечения злокачественных новообразований, потому что лучше переносится. В России есть как отечественные цельноклеточные вакцины, так и импортные комбинированные вакцины с бесклеточным коклюшным компонентом. Есть также вакцины для профилактики дифтерии и столбняка без коклюшного компонента, которые используют для ревакцинации по национальному календарю прививок.

Полиомиелит

Существует два вида вакцины: живая оральная полиомиелитная вакцина (ОПВ) и инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ). Доказано, что инактивированная вакцина не уступает живой по своей эффективности.

Детям после лечения злокачественных новообразований рекомендовано использовать **только инактивированную вакцину** во избежание осложнений. Все введения, которые предполагает национальный календарь прививок, выполняются ИПВ.

Гемофильная инфекция тип b

Вакцина против гемофильной инфекции тип b — неживая конъюгированная полисахаридная вакцина. На первом году жизни здоровых детей в соответствии с национальным календарем вакцинируют в несколько этапов, детей старше года — однократно. Вакцина защищает организм от инфекций, вызванных гемофильной палочкой типа b (*Haemophilus influenzae type b* — *Hib*). Бактерия может стать причиной острых инфекционных болезней — гнойного менингита, пневмонии и гнойного поражения всего организма — сепсиса. В России применяются как моновакцины от гемофильной инфекции, так и комбинированные с Hib-компонентом.

Корь, краснуха, эпидемический паротит

Вакцины от этих заболеваний бывают как однокомпонентными, так и комбинированными в разных сочетаниях. Чаще всего вакцины от кори, краснухи и эпидемического паротита объеди-

няют в одну. На данный момент существуют только живые аттенуированные (ослабленные) вакцины от этих болезней.

Вакцины против ветряной оспы, ротавирусной инфекции — на сегодняшний день это только живые аттенуированные (ослабленные) вакцины.

Вакцина против гриппа — существуют живая и неживая вакцины.

По эпидемиологическим показаниям (проживание на определенной территории или занятие определенными видами деятельности) по индивидуальному графику может проводиться вакцинация и от других заболеваний. Перечень таких прививок вы можете найти в том же приказе Минздрава России, о котором мы рассказали в начале главы.

Такие прививки входят в региональные календари вакцинации, которые могут содержать больше (но не меньше!) обязательных прививок, чем национальный календарь.

Уточните, есть ли региональный календарь вакцинации на сайте Департамента здравоохранения вашего региона.

Также существуют болезни, вакцины от которых разработаны, но не входят в национальный календарь вакцинации. Обсудить их использование для вашего ребенка и разработать индивидуальный график вакцинации вы можете с вашим педиатром или иммунологом.

Все прививки, входящие в национальный и региональный календари вакцинации, вы можете сделать бесплатно в поликлинике, к которой прикреплен ваш ребенок. Однако выбрать

при этом вакцину конкретного производителя не получится — вам предложат тот препарат, который есть в наличии.

Важно помнить, что вакцины могут вызвать поствакцинальные реакции (припухание места инъекции, покраснение кожных покровов, повышение температуры тела и другие), а иногда, хотя и редко, поствакцинальные осложнения. Обязательно спросите о них вашего врача. Вы имеете право ознакомиться с инструкцией к препарату и обсудить возможные осложнения, прежде чем подписать информированное согласие на вакцинацию.

Более подробную информацию о вакцинах, календаре прививок, реакциях и осложнениях, ваших правах и обязанностях в сфере вакцинации вы можете найти на сайте www.yaprivit.ru



6. КАК ВАКЦИНИРУЮТ ДЕТЕЙ ВО ВРЕМЯ И ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЯ РАКА

Общих рекомендаций о том, как вакцинировать пациентов, перенесших злокачественные онкологические заболевания, нет. Есть разные группы злокачественных новообразований и виды лечения, которые по-разному воздействуют на иммунную систему, поэтому для каждого заболевания существуют свои протоколы.

В России нет клинических рекомендаций по вакцинации детей во время и после лечения рака. Есть только руководство* по вакцинации после трансплантации костного мозга. Обычно после окончания терапии онкологического заболевания вакцинацию продолжают по общему национальному календарю прививок — его адаптируют для конкретного ребенка и в индивидуальном графике учитывают показатели восстановления иммунитета, возраст и перечень прививок, которые ребенок получил до начала лечения. Составить такой график вам поможет иммунолог. Необходимо отметить, что **никаких особенностей вакцинации детей именно после лечения нейробластомы нет.**

В этой книге мы собрали рекомендации, которые опубликованы в российских и зарубежных научных статьях о вакцинации детей с онкозаболеваниями (см. список литературы).

*См. п. 6 Списка литературы, стр. 40.

Вакцинация после лечения

Главный аспект в решении о начале вакцинации — это восстановление иммунной системы после лечения, то есть **иммунологическая реконституция**.

Восстановилась ли иммунная система, определяют показатели Т- и В-лимфоцитов. Полное восстановление адекватного количества Т-клеток занимает 1–2 года после последнего курса химиотерапии. Количество В-клеток в большинстве случаев (за исключением случаев лечения анти-CD20 препаратами) восстанавливается быстрее, чем количество Т-клеток.

Количество В-клеток резко снижается во время интенсивной химиотерапии. Это причина снижения сывороточных иммуноглобулинов (антител), которые производятся В-клетками. Сывороточные иммуноглобулины нормализуются в течение 6–12 месяцев после окончания химиотерапии, хотя дефицит некоторых подклассов иммуноглобулинов (например, IgG2) может сохраняться дольше.

В-лимфоциты восстанавливаются с разной скоростью в зависимости от терапии. После окончания химиотерапии В-клетки восстанавливаются в среднем через 6 месяцев. После лучевой терапии — в среднем через 2–3 месяца. От этого зависит срок начала вакцинации.

Решая, можно ли начать вакцинацию, следует ориентироваться на лабораторные показатели в общем анализе крови.

Абсолютное количество лимфоцитов больше 1000–1200 кл/мкл показывает, что можно начинать вакцинацию инактивированными вакцинами.

Расширенные показатели Т- и В-лимфоцитов смотрят в углубленных обследованиях крови — анализ называется **иммунофенотипирование лимфоцитов**, он проводится по показаниям. В нем ориентируются на показатели CD4+ лимфоцитов (Т-лимфоциты хелперы) и CD19+ лимфоцитов (В-лимфоциты).

Считается, что иммунологическая реконституция наступает при показателях CD4+ > 200 кл/мкл и CD19+ > 50 кл/мкл.

Указанного выше количества клеток обычно достаточно, чтобы получить хороший иммунный ответ на вакцину. Так вакцинация вызовет образование клеток памяти, организм запомнит прививку и будет защищен. При меньшем количестве лимфоцитов инактивированная вакцина может не вызвать защитной реакции организма — будет «не замечена» иммунной системой. **Вакцинация живыми вакцинами до достижения иммунореконституции запрещена, так как может вызвать инфицирование организма.**

Чтобы корректно интерпретировать результаты анализов и решить вопрос о вакцинации, необходимо проконсультироваться с лечащим врачом.

Вакцинация во время лечения

Во время лечения вакцинация не всегда целесообразна, так как иммунная система ослаблена и вероятность выработки антител минимальна. Однако при необходимости вакцинацию можно провести даже во время терапии — исключительно инактивированными вакцинами (ослабленный вирус в живой вакцине может вызвать заболевание у детей с ослабленной иммунной системой). Например, в сезон эпидемии оправдана вакцинация

против гриппа. Даже минимальная вероятность, что у ослабленного ребенка выработается защита, дает шанс, что он не заболит гриппом и не получит осложнения.

Инактивированные вакцины не вызывают заболевание и безопасны к применению у детей с ослабленной иммунной системой, однако вероятность выработки антител очень мала.

При необходимости вакцинацию можно провести до начала лечения. Для получения адекватного иммунного ответа введение неживых вакцин возможно не менее чем за 2 недели до начала терапии, живых вакцин — не менее чем за 4 недели до начала терапии.

Принципы вакцинации детей со злокачественными новообразованиями

После лечения:

- Врачу нужно рассказать о вакцинации, которую ребенку провели до начала лечения онкозаболевания. На основе этой информации он составит новый график вакцинации.
- Вакцинацию инактивированными вакцинами целесообразно начинать через 3–6 месяцев после окончания лечения (за исключением пациентов после ТГСК), предпочтительно через 6 месяцев. Неживые вакцины безопасны и раньше, но могут быть неэффективны.
- Вакцинация живыми вакцинами у пациентов, не проходивших ТГСК, проводится через 6–12 месяцев после окончания лечения, предпочтительно через 12 месяцев.

- Принимая решение о начале вакцинации, можно ориентироваться на лабораторные показатели в общем анализе крови. Абсолютное количество лимфоцитов больше 1000–1200 кл/мкл показывает, что можно начинать вакцинацию инактивированными вакцинами.
- Чтобы точнее понять, насколько эффективна будет вакцинация, нужно сделать углубленное исследование крови — анализ называется **иммунофенотипирование лимфоцитов**. Считается, что иммунологическая реконституция наступает при показателях $CD4+ > 200$ кл/мкл и $CD19+ > 50$ кл/мкл. Это обследование назначает врач.
- После окончания химиотерапии (если ребенок не проходил ТГСК) проводить вакцинацию заново не нужно. Ее продолжают с той точки, на которой остановились до заболевания и начала терапии, в соответствии с индивидуальным графиком вакцинации. При завершеном до начала лечения курсе вакцинации после окончания терапии рекомендовано ввести бустерные (дополнительные) дозы вакцин, так как в процессе терапии снижается защитный титр антител.
- Пациентам после ТГСК необходимо заново провести полную вакцинацию. Клетки их иммунной системы «наивны», как у новорожденных. При хорошей иммунологической реконституции вакцинацию неживыми вакцинами начинают через 12 месяцев после ТГСК. Через 2 года после ТГСК возможна вакцинация живыми вакцинами.

Во время лечения:

- Вакцинация во время химиотерапии или лучевой терапии может быть неэффективной, поскольку титры выработанных

антител могут быть недостаточны. Однако вакцинация неживыми вакцинами в этот период не опасна и может обеспечить хотя бы минимальную защиту.

- В период лечения от онкозаболеваний вакцинацию живыми вакцинами не проводят.
- Вакцинация до начала лечения возможна при необходимости. Для получения адекватного иммунного ответа применение неживых вакцин возможно не менее чем за 2 недели до начала терапии, живых вакцин — не менее чем за 4 недели до начала терапии.
- Пациентам, у которых из-за лучевой терапии нарушилась работа селезенки или этот орган был удален, нужна вакцинация против пневмококковой, менингококковой и гемофильной инфекций.
- Детям, которые получают терапию высокодозным иммуноглобулином или заместительную терапию препаратами крови, индивидуальный график вакцинации должен составить врач.

Важно помнить:

- **Комбинированные вакцины не создают БОльшую «нагрузку» на иммунную систему.** Комбинированные вакцины использовать можно, не стоит разделять вакцинацию на моновакцины.
- **Вакцинация не вызывает рецидив заболевания.**

Почему детям после лечения онкозаболеваний необходима вакцинация

Множество исследований доказывают, что вероятность подхватить инфекцию у детей, прошедших лечение рака, возрастает, и они нуждаются в вакцинации после восстановления иммунной системы.

Это подтверждает Марина Рубанская, врач-детский онколог НИИ детской онкологии и гематологии НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина:

«В России нет клинических рекомендаций и единого национального календаря по вакцинации детей со злокачественными новообразованиями. Поэтому до сих пор и в родительской, и в профессиональной среде есть разногласия о безопасности вакцинации таких пациентов. Однако неоспорим факт необходимости защиты детей с ослабленным после лечения иммунитетом. Против множества инфекций разработаны вакцины. Нет данных о том, что вакцинация провоцирует у онкологических пациентов рецидив или прогрессирование заболевания. Так, недавно вышедший обзор* с анализом 35 статей, опубликованных с 1968 по 2019 годы, не выявил связи вакцинации с риском развития детского рака. Ряд отечественных и зарубежных публикаций** свидетельствует о необходимости и эффективности профилактической вакцинации у пациентов с ЗНО».

**Vaccination and the Risk of Childhood Cancer—A Systematic Review and Meta-Analysis. Manuela Marron, Lara Kim Brackmann, Pia Kuhse, Lara Christianson, Ingo Langner, Ulrike Haug, Wolfgang Ahrens. Front Oncol. 2020; 10: 610843.*

***Список источников см. на стр. 41.*

Исследования показывают, что дети, прошедшие лечение от рака, действительно хуже защищены от болезней, для которых разработаны вакцины. Так, на базе клиники ФГБУ «Детский научно-клинический центр инфекционных болезней ФМБА» обследовали* 107 пациентов с острым лимфобластным лейкозом (74 человека) и солидными опухолями (33 человека) по окончании терапии. Результаты исследования показали, что большинство ранее привитых детей не защищены или имеют низкие защитные титры антител: 83,8% — против кори и 85,4% — против паротита.

Другое исследование** показало, что после лечения цитостатиками уровень антител опустился ниже защитного: у 6% детей по кори и эпидемическому паротиту, у 12–25% детей по полиомиелиту разных типов и у 21% — по дифтерии.

Вакцинация окружения ребенка во время и после лечения

Для сохранения здоровья ребенка со злокачественным новообразованием очень важно вакцинировать не только его самого, но и окружение. Все члены семьи, живущие с ребенком, должны быть вакцинированы и ревакцинированы в соответствии с национальным календарем. Вакцинация инактивированными вакцинами безопасна для окружающих, у привитого человека пос-

*Харит С.М., Черняева Т.В., Черняева Е.В., Брусов Н.К. Вакцинация пациентов с онкологическими заболеваниями против кори и эпидемического паротита. *Инфекция и иммунитет*. 2011; 1 (1): 85–91.

**Reinhardt D., Houliara K., Pekrun A. et al. Impact of conventional chemotherapy on levels of antibodies against vaccine preventable diseases in children treated for cancer. *Scand J Infect Dis* 2003.

ле вакцинации неживой вакциной возбудитель не выделяется в окружающую среду.

После вакцинации живой вакциной иногда наблюдается выделение вакцинального вируса. Например, при вакцинации живой полиомиелитной вакциной и вакциной против ротавирусной инфекции. В этом случае привитый человек может заразить непривитого. Поэтому такая вакцинация человека, который находится в близком контакте с пациентом в состоянии иммуносупрессии, опасна для последнего.

До настоящего времени нет доказательств выделения вируса после вакцинации против кори, краснухи, паротита, ветряной оспы, поэтому ближайшее окружение необходимо вакцинировать от этих болезней. Это безопасно для ребенка с ослабленным иммунитетом. Если у человека, вакцинированного против ветряной оспы, через 7–14 дней после вакцинации появятся клинические проявления, его следует изолировать от ребенка в состоянии иммуносупрессии.

Правила вакцинации близкого окружения:

- Обязательная вакцинация в соответствии с национальным календарем вакцинации.
- Ежегодная вакцинация против гриппа. Также возможна вакцинация против коронавирусной инфекции SARS-CoV-2.
- Детям, привитым живой полиомиелитной вакциной, противопоказан контакт с пациентами во время и на ранних сроках после лечения, а также с пациентами независимо от сроков после окончания терапии, если они не привиты вакциной против полиомиелита. Вирус после вакцинации

живой полиомиелитной вакциной может распространяться в течение 8–12 недель. **Вакцинацию контактными лицам следует проводить инактивированной полиомиелитной вакциной.**

- Пациент в период лечения не должен контактировать с младенцами, получившими ротавирусную вакцину, в течение 4 недель после вакцинации.
- В случае появления вакцин-ассоциированной везикулярной сыпи у привитого вакциной против ветряной оспы необходимо исключить контакт с ребенком, находящимся на лечении.

Не забывайте также о необходимости вакцинации домашних животных. **О возможности контактирования с ними ребенка во время и после лечения проконсультируйтесь с вашим лечащим врачом.**

7. ВОПРОСЫ К ВАШЕМУ ДОКТОРУ

Если у вас остались сомнения и вопросы, обязательно поговорите об этом с лечащими врачами ребенка. Вот что можно спросить у них.

Вопросы онкологу

Каких рекомендаций, режима дня и ограничений следует придерживаться моему ребенку и его окружению?

Есть ли в вашей клинике опыт вакцинации детей, проходящих лечение злокачественных новообразований?

Я боюсь, что от прививки у моего ребенка случится рецидив. Что вы думаете об этом?

Есть ли в клинике иммунолог, с которым я могу обсудить вакцинацию моего ребенка?

Может ли мой ребенок посещать детский сад или школу? Другие общественные места?

Может ли мой ребенок контактировать после выписки с домашними питомцами?

Вопросы иммунологу

Каких рекомендаций, режима дня и ограничений следует придерживаться ребенку и его окружению?

По какому графику проводить вакцинацию моему ребенку?

Какие анализы мы должны сдать до начала вакцинации?

Какие осложнения может вызвать вакцинация?

Какие поствакцинальные реакции могут быть у моего ребенка и как с ними справляться?

Нужно ли моему ребенку сделать дополнительные прививки, кроме перечисленных в календаре вакцинации?

Нужно ли проводить ревакцинацию по графику, если анализ крови показывает наличие антител?

Я боюсь, что от прививки у моего ребенка случится рецидив. Что вы думаете об этом?

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

После лечения детей у родителей есть не только радость и облегчение, что ребенок наконец в ремиссии, но и много опасений по поводу того, как жить дальше. НБ-родители как никто знают, что принимая решения, как поддерживать своего ребенка — во время лечения или после, — важно основываться не на эмоциях и слухах, а на современных исследованиях ученых и практикующих врачей.

Мы в Энби тоже считаем это важным, поэтому собираем информацию из серьезных источников и просим экспертов поделиться важными рекомендациями с родителями.

Есть миф, что иммунитет, который вырабатывается естественным образом, лучше, чем тот, что возникает после вакцинации. Однако это не так: естественные инфекции, в отличие от вакцин, могут привести к тяжелым осложнениям. Даже болезни, которые считаются легкими (например, ветрянка), могут вызвать серьезные последствия.

Еще один миф, который сильно пугает НБ-родителей, — что вакцинация может вызвать рецидив заболевания. Этому нет доказательств. Нет исследований, которые подтвердили бы эту связь. Об этом говорят и эксперты, которые написали эту брошюру.

После любой терапии от онкозаболевания иммунитет ребенка снижается. В этот период организм особенно важно защитить от болезней. К счастью, мы давно знаем, как это сделать: следить за кожей и слизистыми, полноценно и разнообразно питаться, наладить образ жизни, проходить контрольные исследования у онколога и других специалистов.

Обо всем этом мы подробно рассказали в других изданиях Энби: «Нейробластома. Информация для родителей» и «Отдаленные побочные эффекты лечения нейробластомы у детей».

Заказать книги можно на сайте:
www.neuroblastoma.help/parent_book



Еще один способ защитить ребенка после лечения — сделать необходимые прививки, чтобы жить полноценной активной жизнью, не боясь инфекций.

СЛОВАРЬ ТЕРМИНОВ

Антиген — любое вещество, которое организм рассматривает как чужеродное или потенциально опасное и против которого начинает вырабатывать антитела (давать иммунный ответ).

Антитела (иммуноглобулины) — это особые белки, которые прилипают к возбудителям инфекций, мешают им вредить организму и помечают их, чтобы клетки иммунной системы их распознали и уничтожили. Производство антител — одна из функций В-лимфоцитов.

Вакцина — это препарат, который помогает сформировать иммунитет против какой-либо болезни, стимулируя выработку антител.

Живая вакцина — взвесь живых возбудителей (вирусов или бактерий), которые были специальным образом ослаблены (аттенуированны).

Инактивированная (неживая) вакцина — это вакцина, которая состоит из микробных частиц, выращенных в культуре, а затем убитых при помощи химического или физического метода.

Иммунизация — это процесс, благодаря которому человек приобретает иммунитет или становится невосприимчивым к инфекционной болезни, обычно путем введения вакцины.

Иммунитет — способность организма защищаться от патогенов.

Иммунокомпрометированный организм — организм с нарушенной функцией иммунного ответа.

Иммунологическая реконституция — восстановление иммунной системы после лечения.

Иммуносупрессия — повреждение иммунной системы в процессе лечения и снижение количества ее клеток.

Имунофенотипирование лимфоцитов — углубленный анализ крови с расширенными показателями Т- и В-лимфоцитов.

Лейкоциты — группа клеток крови, включает в себя все клетки иммунной системы: лимфоциты, моноциты, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы.

Лимфоциты — главные клетки иммунной системы. Они обеспечивают выработку антител, а также регулируют деятельность клеток других типов.

Макрофаги — образуются из моноцитов, «поедают» бактерии и вирусы, а затем предоставляют информацию о них Т-лимфоцитам.

Нейтрофилы — «живут» в кровотоке, «поедают» бактерии и умершие клетки организма и их обломки.

Цитокины — это молекулы-посредники, которые передают информацию от клетки к клетке для организации совместной работы.

КАК ПОМОЧЬ ПРОЕКТУ

Найти надежную и проверенную информацию о диагнозе нейроblastoma на русском языке всегда было сложной задачей. Научные статьи с обилием терминологии родителям трудно понять, а изданий, написанных доступным языком, до недавнего времени не было совсем. Именно поэтому мы в Энби создали проект «Брошюра для родителей» — мы издаем полезные материалы о диагнозе нейроblastoma. Серия будет пополняться новыми изданиями. Все книги можно заказать в бумажном виде или скачать по ссылке: www.neuroblastoma.help/parent_book.

Наши издания доставляются бесплатно. Все расходы Фонда, в том числе на создание и рассылку книг, покрываются исключительно за счет частных и корпоративных пожертвований. Наш сайт — www.neuroblastoma.help, в разделе «Отчеты» вы можете посмотреть, на что и как Фонд расходует пожертвования.

Если вы хотите помочь проекту, помочь родителям детей с диагнозом нейроblastoma в России стать более информированными и уверенными в правильности лечения, вы можете перечислить пожертвование по QR-коду или написать нам на почту info@neuroblastoma.help — с предложением о сотрудничестве.



Сбербанк Онлайн



Банковские карты

Спасибо вам за желание помогать семьям детей с диагнозом нейроblastoma вместе с нами!

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Practical vaccination guidelines for children with cancer. Lillian Sung, Helen Heurter, Karen M Zokvic, E Lee Ford-Jones, Sheila S Weitzman, Renee Freeman, Laura L Dupuis, and David W Scheifele. Paediatr Child Health. 2001 Jul-Aug; 6(6): 379–383. www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2804763
2. MD Anderson Cancer Center. www.mdanderson.org/cancerwise/vaccinations-for-cancer-patients--what-to-know.h00-159149190.html, October 16, 2017.
3. St. Jude Children`s Research Hospital. www.together.stjude.org/en-us/care-support/immunity-illness-infection/vaccinations-during-treatment.html
4. Всемирная организация здравоохранения. www.who.int
5. Специалисты о прививках. www.yaprivit.ru
6. Методическое руководство «Вакцинация пациентов после ауто- и алло-ТГСК. Возрастная категория: дети и взрослые»: <https://apicr.minzdrav.gov.ru/Files/recomend/ПП17.PDF>
7. Особенности иммунопрофилактики детей с онкологическими заболеваниями. Т. В. Шаманская, К. В. Добреньков, Д. Ю. Качанов, С. Р. Варфоломеева. «Педиатрическая фармакология», 2010. Т. 7, № 3. С. 28–34.
8. Вакцинация детей с онкологическими заболеваниями. Д. Ю. Качанов, Т. В. Шаманская, Р. Т. Абдуллаев, К. В. Добреньков, С. Р. Варфоломеева. «Онкогематология», 2009, № 1. С. 57–65.
9. Вакцинация пациентов с онкологическими заболеваниями против кори и эпидемического паротита. С. М. Харит, Т. В. Черняева, Е. В. Черняева, Н. К. Брусов. «Инфекция и иммунитет», 2011. Т. 1, № 1. С. 85–91.

10. Е. А. Деордиева. Вакцинация детей со злокачественными заболеваниями: актуальность проблемы. Педиатрия им. Г. Н. Сперанского. 2021; 100 (3): 130–134.

Список источников, на которые ссылается в комментарии детский онколог М. В. Рубанская (стр. 29)

1. Yu J., Chou A.J., Lennox A. et al. Loss of antibody titers and effectiveness of revaccination in post-chemotherapy pediatric sarcoma patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007.
2. Vaccination and the Risk of Childhood Cancer—A Systematic Review and Meta-Analysis. Manuela Marron, Lara Kim Brackmann, Pia Kuhse, Lara Christianson, Ingo Langner, Ulrike Haug, Wolfgang Ahrens. *Front Oncol.* 2020; 10: 610843. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7862764/>
3. Reinhardt D., Houliara K., Pekrun A. et al. Impact of conventional chemotherapy on levels of antibodies against vaccinepreventable diseases in children treated for cancer. *Scand J Infect Dis* 2003.
4. Chisholm J. C. Reimmunization after therapy for childhood cancer. *Clin Infect Dis* 2007.
5. Карпочева С. В. Вакцинация против дифтерии и столбняка детей, имеющих в анамнезе солидные опухоли. Автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук. М., 1998.
6. Fioredda F., Cavillo M., Banov L. et al. Immunization after the elective end of antineoplastic chemotherapy in children. *Pediatr Blood Cancer* 2009.

Д34 Деордиева Е. А. Вакцинация. Информация для родителей детей с диагнозом нейробластома (электронная версия). — Москва, 2022. — 48 с.

ISBN 978–5–6042759–7–9

**УДК
616–006.487
ББК 57.33**

Информация, содержащаяся в этом издании (в печатном или электронном виде), предоставлена только в образовательных и ознакомительных целях. Данная информация не заменяет профессиональную медицинскую консультацию и не может отражать все индивидуальные медицинские потребности и особенности.

Авторы не несут ответственности за неблагоприятные последствия, а также за любые убытки, причиненные вследствие использования содержащейся в данном издании информации.

Всегда обращайтесь к лечащему врачу или другому квалифицированному медицинскому сотруднику за консультацией по любым вопросам, которые возникают у вас в связи с заболеванием вашего ребенка.

Вакцинация. Информация для родителей детей с диагнозом нейробластома Деордиева Е. А.

Научный редактор: А. Ю. Щербина

Редактор: Ирина Корнеевская

Корректор: Анна Марченко

Иллюстрации: Terese Winslow, St. Jude Children's Research Hospital

The information in this material is used by kind permission

of St. Jude Children's Research Hospital

Верстка: Лика Жилина

Благотворительный Фонд Энби

www.neuroblastoma.help

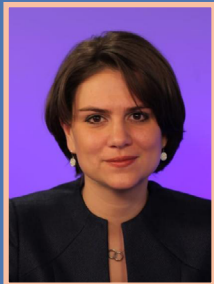
Эл. почта: info@neuroblastoma.help

Гарнитура Georgia

16+

Российская система возрастных ограничений. На основании Федерального закона Российской Федерации от 29 декабря 2010 г. 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

ОБ АВТОРЕ



Екатерина Анатольевна Деордиева, к. м. н., врач-аллерголог-иммунолог консультативного отделения, научный сотрудник отдела оптимизации лечения иммунодефицитов ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России.

Окончила ГБОУ ВПО «Российский государственный медицинский университет» Минздрава России по специальности педиатрия. Стаж работы 17 лет.

Повышение квалификации:

ГОУ ВПО ПМГМУ им. И. М. Сеченова МЗ и СР РФ, педиатрия;
ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, аллергология и иммунология.

Область клинических и научных интересов:

- диагностика и лечение пациентов с различными формами нейтропении;
- консультации пациентов с подозрением на первичные иммунодефицитные состояния.

О БЛАГОТВОРИТЕЛЬНОМ ФОНДЕ ЭНБИ

Энби — это команда родителей, которые сплотились, чтобы создать первую в России пациентскую организацию по диагнозу нейробластома. Мы начинали в 2016 году с небольшой группы в соцсетях и выросли до организации, миссия которой — помогать детям с диагнозом нейробластома и членам их семей пройти сложный путь борьбы с болезнью.

Мы оказываем всестороннюю системную помощь по следующим направлениям:

- защита прав пациентов и членов их семей;
- создание базы знаний по диагнозу;
- маршрутизация пациентов из регионов;
- улучшение диагностики;
- обеспечение доступа к передовому лечению;
- проведение встреч родителей с ведущими докторами;
- перевод иностранных брошюр и статей;
- психологическая и юридическая поддержка семей;
- привлечение экспертов для консультаций;
- участие в научных и пациентских конференциях.

Мы не проводим сборы на лечение конкретных детей. Организация называется «Энби», это сокращение образовано от аббревиатуры NB — так во всем мире пациентские организации и врачи в протоколах обозначают диагноз нейробластома.

ISBN 978-5-6042759-7-9



9 785604 275979