

СУДОРОЖНЫЙ СИНДРОМ В ПОСТВАКЦИНАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ С ВАКЦИНОЙ?

Е.П. Начарова, С.М. Харит, А.А. Рулева

Детский научно-клинический центр инфекционных болезней, Санкт-Петербург, Россия

Convulsive syndrome in the post-vaccination period: is there a connection with the vaccine?

E.P. Nacharova, S.M. Kharit, A.A. Ruleva

Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases, Saint Petersburg, Russia

Резюме

В статье дана характеристика и классификация побочных проявлений после иммунизации согласно последним рекомендациям ВОЗ. Описаны системы регистрации побочных проявлений после иммунизации в США и в России. Особое внимание уделено интерпретации судорожного синдрома, развившегося после прививки. Представлены 4 клинических случая развития судорожного синдрома у детей, госпитализированных в Детский научно-клинический центр инфекционных болезней (г. Санкт-Петербург) в поствакцинальном периоде. Обозначены критерии проведения дифференциальной диагностики описанных заболеваний. Так как только поиск этиологии заболевания позволяет оценить связь с прививкой, необходимо своевременно проводить адекватную терапию и сформировать объективную информацию по безопасности вакцин. Показана необходимость регистрации всех эпизодов судорог после прививок и внедрения новых методов регистрации побочных проявлений после иммунизации, а также создания системы статистического учета фоновых состояний здоровья (судороги, аллергия) населения Российской Федерации различных возрастных групп.

Ключевые слова: *вакцинация, поствакцинальный период, побочное проявление после иммунизации, серьезное побочное проявление после иммунизации, поствакцинальное осложнение, судорожный синдром.*

Вакцинопрофилактика является основным способом предупреждения социально-значимых инфекционных заболеваний человека, эффективного этиотропного лечения которых до настоящего времени не найдено [1, 2]. Однако, несмотря на более чем 200-летний мировой опыт прививания, вопрос эффективности и безопасности вакцин остается актуальным и в наши дни.

Объективная оценка безопасности вакцин затруднена в связи со сложностью установления причинно-следственной связи между проведением прививки и развитием ряда заболеваний/состояний [3, 4] из-за недостаточной изученности патогенетических механизмов [5–7]. Поэтому в международной медицинской практике, по рекомен-

Abstract

The article describes the characteristics and classification of adverse events after immunization (AEFI) according to the latest WHO recommendations. The registration systems for AEFI in the USA and in Russia are described. Particular attention is paid to the interpretation of the convulsive syndrome that developed after vaccination. Four clinical cases of the development of convulsive syndrome in children hospitalized at the Pediatric Research and Clinical Center for Infectious Diseases of Russia (St. Petersburg) in the post-vaccination period are presented. The criteria for differential diagnosis of the described diseases are indicated. Only a search for the etiology of the disease allows us to assess the relationship with vaccination, timely conduct adequate therapy and generate objective information on the safety of vaccines. There is a need to register all episodes of seizures after vaccination and introduce new methods for registering PPI, as well as creating a system of statistical accounting of background health conditions (convulsions, allergies) of the population of the Russian Federation of various age groups.

Key words: *vaccination, post-vaccination period, adverse event after immunization, serious adverse event after immunization, post-vaccination complication, convulsive syndrome.*

дации экспертов ВОЗ [8, 9], регистрируются любые изменения в состоянии здоровья, возникшие вскоре после применения лекарственных средств и иммунобиологических препаратов, определяя их как «неблагоприятное событие» (НС). В настоящее время в РФ они определяются как побочные проявления после иммунизации (ПППИ). Эти ситуации требуют тщательного мониторинга, мирового сотрудничества и интеграции в этой области и, следовательно, стандартизации учёта и терминологии, что позволяет накопить значительный статистический материал и совершенствовать данные о безопасности отдельных вакцин.

На основании руководства пользователя «Оценка причинно-следственной связи неблаго-

приятного события, связанного с иммунизацией: пересмотренная классификация ВОЗ» (второе издание), опубликованного в 2012 г., ПППИ — это любое неблагоприятное, с медицинской точки зрения, событие, которое следует за иммунизацией и не обязательно имеет причинную связь с использованием вакцины. Оно может быть любым неблагоприятным или непреднамеренным признаком, изменением лабораторных показателей, клиническим симптомом или заболеванием. Международная классификация включает:

1) реакцию, связанную с вакциной: обусловленную действием вакцины, т.е. ее свойствами (при условии, что вакцина была надлежащим образом изготовлена, с ней правильно обращались и правильно применяли), и индивидуальной реакцией привитого (например, развитие анафилактического шока);

2) реакцию, связанную с дефектом качества вакцины: обусловленную одним или несколькими дефектами качества, включая устройство для введения, возникшими в ходе ее производства;

3) реакцию, связанную с программными ошибками иммунизации: вызванную неправильным обращением с вакциной, назначением или ее введением;

4) реакцию на иммунизацию, связанную с эмоциональными факторами (стресс, вызванный иммунизацией): возникающую из-за тревоги по поводу иммунизации;

5) случайное событие: вызванное чем-то, кроме вакцины [10].

Доказательства связи между вакциной как потенциальной причиной и конкретным событием получены из эпидемиологических исследований, которые следуют доказательному научному методу и пытаются избежать предвзятости результатов. Оценка причинности — это систематический обзор данных, он направлен на определение вероятности причинно-следственной связи между событием и вакциной. Качество оценки причинности зависит от: эффективности системы регистрации; возможности проведения адекватных клинических и лабораторных исследований, доступа к справочной информации; качества процесса рассмотрения причинно-следственных связей. По наставлению ВОЗ при оценке взаимосвязи необходимо учитывать все возможные события и степень вероятности каждого из них, прежде чем приписать его вакцине.

В мире существует система пассивного и активного надзора за ПППИ. Так, в США Центром по контролю заболеваемости (CDC) и Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) используются две системы. Система спонтанных сообщений (VAERS): когда любой (врач или пациент) может

сообщить о возникших побочных эффектах. Как правило, отчеты VAERS не могут определить, вызвано ли заболевание/состояние действием вакцины, но эти отчеты необходимы для дальнейшего расследования. Система VSD — это система постоянного мониторинга безопасности вакцин с углубленным анализом данных восемью интегрированными организациями здравоохранения, сотрудничающими с CDC. CDC считает необходимым регистрировать любые симптомы и заболевания, возникшие в поствакцинальном периоде, например, все случаи развития судорог.

В нашей стране государственному учету и расследованию (установлению взаимосвязи с прививкой) подлежат состояния, подозрительные на поствакцинальные осложнения (ПВО). В соответствии с законом № 157 ФЗ «Об иммунопрофилактике инфекционных заболеваний» от 17.09.1998 г. под ПВО понимают тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья вследствие профилактических прививок. Их перечень определен Постановлением правительства № 885 от 2 августа 1999 г. [11]. Список включает в себя наиболее тяжелые состояния, в том числе поражения центральной нервной системы с клиническими проявлениями судорожного синдрома. В 2019 г. МЗ РФ утверждены «Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации (ПППИ)» [12], в которых представлен перечень состояний, подлежащих обязательной регистрации и учету, включающий любое серьезное заболевание/состояние, в том числе судорожный синдром, развившееся в течение 1 месяца после прививки. Однако документ не является нормативно-правовым актом. До настоящего времени в Российской Федерации судороги, возникшие на фоне лихорадки в поствакцинальном периоде, чаще всего рассматриваются как поствакцинальное осложнение, тогда как это не соответствует действительности. На сегодняшний день известно, что фебрильные судороги являются генетически обусловленными, и триггером может послужить любой агент. Кроме того, по причине отсутствия статистического анализа судорог и других фоновых состояний у населения разных возрастных групп нет возможности сравнить частоту их возникновения в тех же возрастных группах после различных вакцин и без вакцинации и, соответственно, предположить наличие или отсутствие связи с прививкой. Примером использования статистических подходов для оценки связи какого-то события с вакцинацией при накоплении данных является анализ частоты развития судорог после MMR + V (вакцины корь-паротит-краснуха и одновременное введение вакцины против ветряной оспы) и MMRV (ассоциированная четырехвалентная вакцина корь-паротит-краснуха-ветряная

оспа). Опубликованный в 2014 г. мета-анализ (39 исследований, более 3 000 000 субъектов) [13] выявил, что в течение 5–12 дней после вакцинации MMRV по сравнению с MMR+V имело место почти 2-кратное увеличение риска судорог у детей раннего возраста – один дополнительный фебрильный приступ на каждые 2300 доз MMRV [14]. Авторы заключают, что первая доза вакцины MMRV у детей в возрасте 10–24 месяцев связана с повышенным риском судорожного синдрома, но абсолютный уровень риска является небольшим, и для подтверждения полученных результатов необходимы дальнейшие постмаркетинговые исследования.

Сложность проведения дифференциальной диагностики связи фебрильных судорог с проведенной вакцинацией или отсутствия таковой может быть проиллюстрирована 4 собственными клиническими примерами.

Пример 1. Девочка А. В возрасте 1 год 1 месяц (13 месяцев) вакцинирована впервые комбинированной бесклеточной коклюшной вакциной с дифтерийным и столбнячным анатоксинами, инактивированной полиовакциной, вакциной против гемофильной инфекции типа b и вакциной против гепатита В. Из анамнеза жизни известно, что ребенок от первой физиологически протекавшей беременности, срочных родов. С рождения наблюдалась педиатром с диагнозом «Дисфункция кишечника», что проявлялось клинически неустойчивым стулом (при обследовании выделяли стафилококк и клебсиеллу). С первого месяца жизни наблюдалась неврологом с диагнозом «Перинатальное поражение нервной системы, гипотония». Аллергических проявлений не было, острыми респираторными инфекциями на первом году жизни не болела. На момент вакцинации дома все были здоровы. Из анамнеза известно, что и у матери, и у отца регистрировали приступы афебрильных судорог, однако диагноз «Эпилепсия» выставлен у них не был. Прививки ребенок получил в родильном доме – БЦЖ-М и первая вакцинация против гепатита В, далее до 1 года не проводили прививки, по рекомендации невролога и участкового педиатра.

Анамнез заболевания: в день вакцинации к вечеру повышение температуры до 37,7°C; жаропонижающие препараты не получала; на второй день сохранялось повышение температуры тела – 37,7°C (без терапии), к 19 часам – повышение температуры до 39,0°C, посинела, закатила глаза, развились тонические судороги с потерей сознания, которые длились 7 минут. Врачом скорой помощи поставлен диагноз «Патологическая реакция на прививку»; девочка была госпитализирована. При поступлении в приемном покое отмечен умеренно выраженный катаральный синдром (ринит,

гиперемия зева), была осмотрена неврологом – диагноз: «Фебрильные судороги». Повышение температуры тела до фебрильных цифр сохранялось в течение 4 дней. Повторного развития судорожного синдрома на фоне адекватной терапии гипертермии не отмечалось. В клиническом анализе крови: лейкоциты $11,9 \times 10^9$ кл/л; эритроциты $4,06 \times 10^{12}$ кл/л; гемоглобин 117 г/л; тромбоциты 302×10^9 кл/л; лимфоциты 17%; палочкоядерные 5%; сегментоядерные 73%; моноциты 4%; СОЭ 16 мм/ч. Методом ИФА обнаружены иммуноглобулины класса М к вирусу Эпштейна – Барр. Других исследований в стационаре проведено не было из-за отказа родителей от дальнейшего обследования и лечения в стационаре. С учетом клинико-анамнестических и лабораторных данных, сроков развития заболевания, окончательный диагноз был сформулирован так: «Инфекционный мононуклеоз ВЭБ-этиологии, фебрильные судороги».

У ребенка, вероятно, имелась генетическая предрасположенность к развитию судорожного синдрома, так как оба родителя в анамнезе имели эпизоды афебрильных судорог. Генетическая предрасположенность ребенка к соответствующей патологии может реализоваться при воздействии любого провоцирующего фактора. Возникновению фебрильных судорог при лихорадке способствует у детей первого года жизни незрелость мозговой ткани, ее гидрофильность. Для развития фебрильных судорог не имеет значения причина возникновения гипертермии. В данном случае повышение температуры тела в день вакцинации неживыми вакцинами можно было вначале трактовать как проявление реакции на прививку, однако длительность лихорадки, тенденция к увеличению температуры со 2-го дня после вакцинации не характерно для вакцинальной реакции, так же, как изменения в анализе крови (нейтрофилез с увеличением числа палочкоядерных клеток). Эти симптомы, характерные для острой инфекции, определяли необходимость выявления этиологического фактора. Выявление иммуноглобулинов класса М к ВЭБ-инфекции позволило поставить этиологический диагноз.

В соответствии с существующими рекомендациями [12] данный случай следует оценить как серьезное ПППИ, так как ребенок был госпитализирован, связь с вакцинацией отсутствует.

Пример 2. Девочка Б. в возрасте 7 месяцев получила третью вакцинацию цельноклеточной коклюшной вакциной комбинированной с вакциной против гепатита В, дифтерийным и столбнячным анатоксинами (Бубокок, серия 066) и инактивированную вакцину против полиомиелита (ИПВ). Из анамнеза жизни известно, что беременность у матери первая, протекала на фоне токсикоза, кольпита, вульвовагинита, роды срочные. С периода

новорожденности ребенок наблюдался педиатром по поводу перинатальной энцефалопатии с подозрением на внутриутробную инфекцию. Девочка два раза за 7 месяцев болела респираторными инфекциями. Аллергологический анамнез спокойный. На момент вакцинации в семье все были здоровы. Прививки получала по возрасту — БЦЖ-М и вакцинация против гепатита В в родильном доме, первая вакцинация АКДС в 3 месяца без реакции, после второй прививки АКДС отмечалось повышение температуры тела до фебрильных цифр, тоническое напряжение конечностей в первые сутки, что было расценено участковым педиатром как нормальная сильная реакция и не было учтено при проведении дальнейшей вакцинации.

Анамнез заболевания: Вакцинирована АКДС-Геп В и ИПВ, к вечеру стала вялая, капризная, отказывалась от еды, возникло тоническое напряжение конечностей, фиксация взгляда, акроцианоз, затруднение дыхания, левосторонний парез. Приступ продолжался около 40 минут. Госпитализирована с диагнозом «Патологическая реакция на вакцинацию». На отделении в те же сутки повторный приступ, купирован введением Реланиума. На электроэнцефалограмме была выявлена эпилептиформная активность — комплекс пик — волна. Со второго дня после вакцинации у ребенка отмечалось повышение температуры до 38°C, которое сохранялось в течение 3 дней. В клиническом анализе крови: лейкоциты $10,5 \times 10^9$ кл/л; эритроциты $4,68 \times 10^{12}$ кл/л; гемоглобин 116 г/л; тромбоциты 327×10^9 кл/л; лимфоциты 12%; палочкоядерные 5%; сегментоядерные 82%; моноциты 1%; СОЭ 10 мм/ч. Для исключения нейроинфекции проводилась люмбальная пункция. Методом ПЦР в крови и спинномозговой жидкости обнаружен ДНК цитомегаловируса. При серологическом исследовании образца сыворотки крови были обнаружены иммуноглобулины (ИГ) класса G к цитомегаловирусу. По заключению невролога приступ эпилептиформный, что позволяет предположить наличие генетически обусловленного эписиндрома. Осмотрена окулистом, патологии не выявлено.

На основании полученных данных диагноз был сформулирован так: «ЦМВ-инфекция», сопутствующий — «Эпилепсия».

Данный пример подтверждает сложность диагностики заболеваний поствакцинального периода. В данном случае проводился дифференциальный диагноз между тремя состояниями: поствакцинальным осложнением (сроки развития судорог), интеркуррентной инфекцией с развитием фебрильного судорожного синдрома, реализацией генетически обусловленного эпилептиформного синдрома. Об инфекции свидетельствуют: длительное повышение температуры тела (до 4-го дня после вакцинации), нейтрофилез в анализе

крови, выделение ДНК цитомегаловируса в спинномозговой жидкости. В то же время характер и длительность судорожного приступа позволяют заподозрить дебют эпилепсии, что подтверждается и данными ЭЭГ. В настоящее время в мире афебрильные приступы не рассматриваются как вызванные вакцинацией, описано 15 генетически обусловленных вариантов эпилепсии, включая синдром Драве, первые проявления которых отмечаются в возрасте с 2—3 месяцев жизни. Этот случай свидетельствует о том, что для верификации диагноза необходимы специфические методы исследования для определения этиологического фактора и развитие системы генетического обследования детей с эпилептиформными судорогами.

Следует отметить, что введение третьей АКДС вакцинации ребенку с сильной реакцией на вторую прививку цельноклеточной коклюшной вакциной в виде лихорадки с тоническим напряжением можно считать ошибочным. Целесообразно было заменить препарат на бесклеточную коклюшную вакцину. Данный случай также является серьезным ПППИ, не связанным с вакцинацией.

Пример 3. Девочка 8 месяцев была вакцинирована комбинированной четырехвалентной цельноклеточной коклюшной вакциной (Бубокок, серия 066). Из анамнеза жизни известно, что родилась в срок от 2 беременности, протекавшей на фоне угрозы прерывания в течение всего срока, предыдущая беременность у матери — замершая. Период новорожденности протекал без особенностей. Инфекционных заболеваний, аллергических проявлений не было. На момент вакцинации в семье все были здоровы.

Анамнез заболевания: через несколько часов после вакцинации ребенок стал беспокойным, отмечалась субфебрильная температура, затем подъем до 39,6°C, с плохим эффектом от жаропонижающих средств, фиксация взгляда, потеря сознания около 15—20 минут, цианоз. Вызвана неотложная помощь, введен Реланиум, Дексазон. Ребенок госпитализирован с диагнозом «Патологическая реакция на вакцинацию» (после первой прививки вакциной Бубокок той же серии у ребенка отмечалось повышение температуры тела до 38,0°C).

При поступлении в клиническом анализе крови: лейкоциты $7,4 \times 10^9$ кл/л; эритроциты $4,48 \times 10^{12}$ кл/л; гемоглобин 123 г/л; цветовой показатель 0,82; тромбоциты 299×10^9 кл/л; лимфоциты 22%; палочкоядерные 0%, сегментоядерные 61%; моноцитов 16,8%; СОЭ 5 мм/ч, эозинофилов 0%. При исследовании образца сыворотки крови методом ПЦР была обнаружена ДНК вируса герпеса человека 6 типа. При серологическом исследовании мазка из зева и носа обнаружен РС-вирус. Ребенок был осмотрен неврологом — диагноз: фебрильные судороги. При осмотре ЛОР-врачом выявлен острый

тонзиллит, проводилась терапия в течение 7 дней. Несмотря на выявленную инфекцию, окончательный диагноз был сформулирован как поствакцинальное осложнение — энцефалическая реакция. В то же время выявление ДНК вируса герпеса человека 6 типа говорит о том, что, вероятно, имела место интеркуррентная инфекция. В литературе имеются сведения о высокой частоте фебрильных судорог на фоне инфекции, вызванной вирусом герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6), — 36% по сравнению с 4–5% случаев на фоне ротавируса и респираторно-синтициального вируса и 6–18% — на фоне гриппа, парагриппа или аденовирусной инфекции [17]. Современный подход к регистрации ПППИ позволяет рассматривать этот случай как серьезный, связь которого с введенной вакциной возможна, но не доказана.

Пример 4. Ребенок 1 год 6 мес. 27.02 привит против кори-паротита-краснухи. На 4-й день после вакцинации в 14.00 на фоне температуры 37,8°C и при дальнейшем повышении температуры развился приступ потери сознания длительностью около 20 с с фиксацией зрака, слюнотечением сокращений плечевого пояса и гипотонией. В анамнезе 2 эпизода фебрильных судорог на фоне высокой лихорадки в возрасте 1 года 1 месяца с фиксацией зрака, потерей сознания и клоническими подергиваниями конечностей. В стационаре проведено ЭЭГ: вспышки тета-волн в центрально-теменных и центрально-височных отведениях. ЭКГ без патологии. При вирусологическом обследовании методом ПЦР выделен вирус простого герпеса 6 типа. Осмотрен ЛОР-врачом, выявлена клиника ОРЗ, двустороннего катарального отита. В клиническом анализе крови нейтрофилез относительный — 62% сегментоядерных и 8% палочкоядерных нейтрофилов. Окончательный диагноз: «Острое респираторное заболевание, двусторонний катаральный отит». Сопутствующий: «Персистирующая герпес-вирусная инфекция ВГ6 типа, фебрильные судороги. (Эпилепсия?)».

Три из представленных 4 случаев по окончательному диагнозу не вошли в регистрацию, так как были расценены как интеркуррентное заболевание, а один случай был зарегистрирован, несмотря на то, что связь с прививкой сомнительна. В то же время 2 из 4 детей были привиты в разное время, но одной серией вакцины. Это косвенно может указывать на более высокую реактогенность данного вакцинного препарата, а зарегистрированы по разному — один как осложнение, другой — как интеркуррентное заболевание. При новой системе учета все 4 случая были бы зарегистрированы как серьезные ПППИ, несмотря на доказанность наличия или отсутствия связи с введенной вакциной. Представленные примеры свидетельствуют о необходимости всестороннего клинико-лабо-

раторного обследования детей с ПППИ, так как только поиск этиологии заболевания позволяет оценить связь с прививкой, своевременно проводить адекватную терапию и сформировать объективную информацию по безопасности вакцин для медицинского сообщества и населения, что является первостепенным в повышении доверия и приверженности вакцинации в обществе.

Литература

1. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. World Health Organization 2014// Цит. по URL: // http://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_on_Surveillance_of_AEFI.pdf https://www.who.int/vaccine_safety/publications/2019_Landscape_Analysis.pdf?ua=1
2. Постановление Правительства РФ №885 от 2 августа 1999 г. (<http://www.rosminzdrav.ru/documents/8002-postanovlenie-pravitelstva-rf-885-ot-2-avgusta-1999-g>)
3. Ясинский, А.А. Безопасность иммунизации / А.А. Ясинский, И.В. Михеева // В кн.: Вакцины и вакцинация: национальное руководство; под ред. В.В. Зверева, Б.Ф. Семёнова, Р.М. Хаитова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — С. 137-162.
4. Харит, С.М. Нежелательные явления после вакцинации (диагностика, лечение, профилактика) / С.М. Харит [и др.] — СПб.: ООО «СПбСРП «Павел» ВОГ», 2013. — 108 с.
5. Boyman O., Comte D., Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management // *Nat Rev Rheumatol.* — 2014. — Vol. 10(10). — P.612-27.
6. Методические рекомендации по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации. — М., 2019. Утверждены МЗ РФ 12.04.2019 г. <http://67.rosпотребнадзор.ru/upload/iblock/25b/25bdfddb953e80e06fd35364abac0836.pdf>
7. Ma SJ1, Xiong YQ1, Jiang LN1, Chen Q2. Risk of febrile seizure after measles-mumps-rubella-varicella vaccine: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2015 Jul 17;33 (31):3636-49. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.009. Epub 2015 Jun 11.
8. Klein NP1, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, Baxter R, Hambidge S, Nordin J, Naleway A, Belongia EA, Lieu T, Baggs J, Weintraub E; Vaccine Safety Datalink. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics.* 2010 Jul; 126 (1):e1-8. doi: 10.1542/peds.2010-0665. Epub 2010 Jun 29
9. Doppelbauer, A., Zietlhofer J., Zifko U. Et al. Epilepsy in children of a young age // *Acta Neurol Scand.* -1993.-Vol.87, — P.345 — 351.
10. Suga S., Suzuki K., Ihra M. Et al. Clinical characteristics of febrile convulsion during primary HHV-6 infection // *Arch Dis Child.*-2000. — vol. 82.- P. 62-68.
11. Клинико-лабораторная характеристика судорожного синдрома при инфекционных заболеваниях у детей : диссертация кандидата медицинских наук: 14.01.09, 14.01.11 / Данилова Екатерина Михайловна. — СПб., 2015. — 110 с.

References

1. Global manual on surveillance of adverse events following immunization. World Health Organization 2014// Цит. по URL: // http://www.who.int/vaccine_safety/publications/Global_Manual_on_Surveillance_of_AEFI.pdf https://www.who.int/vaccine_safety/publications/2019_Landscape_Analysis.pdf?ua=1
2. Postanovlenie Pravitel'stva RF №885 ot 2 avgusta 1999 g. (<http://www.rosminzdrav.ru/documents/8002-postanovlenie-pravitelstva-rf-885-ot-2-avgusta-1999-g>)

3. Yasinskij A.A., Mixeeva I.V. Bezopasnost' immunizacii // V kn.: Vакцины i vakcinaciya: nacional'noe rukovodstvo (pod red. V.V. Zvereva, B.F. Semyonova, R.M. Xaitova). — M.: GE'OTAR-Media, 2011. — S. 137-162.
4. Xarit S.M., Chernyaeva T.V., Lakotkina E.A., O.V. Iozefovich. Nezhelatel'ny'e yavleniya posle vakcinacii (diagnostika, lechenie, profilaktika) — SPb.:ООО»SPbSRP»Pavel»V OG»,2013.-108 S.
5. Boyman O., Comte D., Spertini F. Adverse reactions to biologic agents and their medical management // Nat Rev Rheumatol. — 2014. — Vol. 10(10). — P.612-27.
6. Metodicheskie rekomendacii po vy'yavleniyu, rassledovaniyu i profilaktike pobochny'x proyavlenij posle immunizacii, Moskva, 2019. Utverzhdeny' MZ RF 12.04.2019 g.
7. Ma SJ1, Xiong YQ1, Jiang LN1, Chen Q2. Risk of febrile seizure after measles-mumps-rubella-varicella vaccine: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2015 Jul 17;33 (31):3636-49. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.06.009. Epub 2015 Jun 11.
8. Klein NP1, Fireman B, Yih WK, Lewis E, Kulldorff M, Ray P, Baxter R, Hambidge S, Nordin J, Naleway A, Belongia EA, Lieu T, Baggs J, Weintraub E; Vaccine Safety Datalink. Measles-mumps-rubella-varicella combination vaccine and the risk of febrile seizures. *Pediatrics*. 2010 Jul; 126 (1):e1-8. doi: 10.1542/peds.2010-0665. Epub 2010 Jun 29
9. Doppelbauer,A.,Zietlhofer J.,Zifko U. Et al. Epilepsy in children of a young age // *Acta Neurol Scand.*-1993.-Vol.87, - P.345 - 351.
10. Suga S., Suzuki K., Ihra M. Et al. Clinical characteristics of febrile convulsion during primary HHV-6 infection // *Arch Dis Child.*-2000. - vol. 82.- P. 62-68.
11. Kliniko-laboratornaya xarakteristika sudorozhno-go sindroma pri infekcionny'x zabolevaniyax u detej: disertaciya kandidata medicinskix nauk: 14.01.09, 14.01.11/ Danilova Ekaterina Mixajlovna; - Sankt-Peterburg, 2015.- 110 s.

Авторский коллектив:

Начарова Елена Петровна — научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-921-942-20-90, e-mail: aranel@list.ru

Харит Сусанна Михайловна — руководитель отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, д.м.н., профессор; тел.: 8(812)234-68-55, e-mail: Kharit-s@mail.ru

Рулева Анна Александровна — научный сотрудник отдела профилактики инфекционных заболеваний Детского научно-клинического центра инфекционных болезней, к.м.н.; тел.: +7-921-929-01-98, e-mail: Ruleanna@yandex.ru