Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кафедра педиатрии ИПО

Зав. кафедрой: д.м.н, проф. Таранушенко Т.Е.

Проверила: д.м.н, Матыскина Н.В.

Реферат

На тему: «Вакцинация недоношенных детей»

Выполнила: врач-ординатор Козлова Л.С.

г. Красноярск, 2023 год

Оглавление

[Введение 3](#_Toc127726611)

[Развитие подходов к иммунизации недоношенных детей 5](#_Toc127726612)

[Иммунный ответ недоношенных 8](#_Toc127726613)

[Безопасность вакцинации недоношенных детей 12](#_Toc127726614)

[Современные подходы к вакцинации недоношенных детей. 14](#_Toc127726615)

[Выводы 16](#_Toc127726616)

[Литература 17](#_Toc127726617)

# Введение

Иммунопрофилактика – одна из наиболее значимых стратегий, позволивших добиться увеличения средней продолжительности жизни человека и снижения детской смертности; благодаря ей множество тяжелых инфекций взято под контроль или ликвидировано. Недоношенные дети – это особая группа детей, которые, в силу особенностей своего иммунного ответа, высоко восприимчивы к ряду инфекций, а также склонны к более тяжелому течению инфекционных процессов.

Вакциноуправляемые инфекции у недоношенных детей могут иметь более тяжелое течение и приводить к летальному исходу чаще, чем у здоровых доношенных детей. Так, на фоне пневмотропных инфекций у недоношенных детей развивается разной степени тяжести обструкция дыхательных путей. У недоношенных по сравнению с доношенными детьми повышен риск инвазивных форм пневмококковой инфекции с развитием пневмонии,сепсиса,менингита. При этом в возрасте до 2 лет пневмококковая пневмония чаще других имеет тяжелое течение с развитием осложнений, эмпиемы плевры. Распространенность бактериемии, обусловленной именно Streptococcus pneumoniae, составляет 8–22% у детей раннего возраста. Частота развития пневмококкового сепсиса у детей до 5 лет в среднем составляет 9 тыс. случаев в год, смертность достигает 20–50%, смертности от пневмококкового неонатального сепсиса – около 50%.Недоношенные дети относятся к группе риска тяжелого течения респираторно-синцитиальной вирусной инфекции с повышенной частотой госпитализаций, развитием дыхательной недостаточности, необходимостью искусственной вентиляции легких, тяжелых форм коклюша (среди детей, заболевающих коклюшем в первые месяцы жизни, риск смерти для недоношенных составляет 1,86), инфекции, вызываемой Haemophilus influenzae тип B (относительный риск смерти в первые месяцы жизни у недоношенных составляет 1,5, возможно развитие менингита, сепсиса, пневмонии). Повышена частота госпитализаций и осложненного течения при ротавирусной инфекции у недоношенных и маловесных детей по сравнению с доношенными детьми. В связи с улучшением технологий выхаживания детей, рожденных раньше срока и маловесных, увеличением их выживаемости для дальнейшей защиты недоношенных детей крайне актуальной становится тема их иммунопрофилактики.

# 

# Развитие подходов к иммунизации недоношенных детей

С постепенным развитием неонатологии у педиатров-неонатологов неизменно вставал вопрос о

* Проведении прививок недоношенным детям. Надо ли?
* Сможет ли их иммунная система выработать достаточный иммунный ответ? Если сможет, то какой силы будет этот иммунный ответ, нужно ли в этой связи корректировать сроки введения и схемы вакцинации или нет?
* Когда начинать вакцинацию, в каком возрасте?
* Каковы риски поствакцинальных реакций и осложнений, насколько необходимо рисковать, превышает ли польза риск для данной когорты?

На протяжении долгого времени в России отсутствовали четкие официальные документы на тему иммунопрофилактики недоношенных детей. С одной стороны, в приказах Министерства здравоохранения Российской Федерации недоношенность не являлась прямым противопоказанием и, более того, даже указывалась в качестве ложного противопоказания к вакцинации:

– В приложении 4 к приказу Минздрава РФ от 18 декабря 1997 г. №375: в перечне медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок недоношенность указана в качестве противопоказания лишь для БЦЖ (масса тела менее 2000 г), недоношенность также фигурирует в данных указаниях в числе «ложных противопоказаний к вакцинации – указание в анамнезе на недоношенность, сепсис, болезнь гиалиновых мембран». Однако нет отдельного развернутого пояснения по срокам, особенностям вакцинации недоношенных.

– В методических указаниях от 2002 г. о медицинских противопоказаниях к проведению профилактических прививок: недоношенность служит противопоказанием лишь для БЦЖ (масса тела менее 2000 г), при этом появляется упоминание в тексте о гепатите В (детям, родившимся с массой тела ниже 1500 г у матерей – носителей HbsAg, наряду с вакциной против гепатита B, рекомендуется одновременно в первые 12 ч жизни вводить специфический иммуноглобулин человека против гепатита B в дозе 100 ME), также сохраняется фраза про недоношенность в числе «ложных противопоказаний к вакцинации – указание в анамнезе на недоношенность, сепсис, болезнь гиалиновых мембран». Однако по-прежнему отсутствуют пояснения по срокам, особенностям вакцинации недоношенных.

С другой стороны, все перечисленные выше вопросы оставались без ответа и подробного разъяснения, не существовало литературы по особенностям вакцинации недоношенных, что приводило к сомнениям у практикующих врачей, служило почвой для большого количества необоснованных медицинских отводов.

# 

# Иммунный ответ недоношенных

Чаще всего вакцинация недоношенных откладывалась ввиду идеи слабости их иммунного ответа, невозможности сформировать адекватный иммунный ответ на вакцинные антигены. Стоит ли подождать «созревания» иммунной системы? Данные сомнения возникали в связи с развивающимися знаниями об особенностях иммунной системы недоношенных, проводилось большое количество исследований на тему их ответа на инфекционно-воспалительные заболевания.

На основании имеющихся данных показано, что в целом иммунная система недоношенных способна отвечать на антигенные стимулы как и у доношенных детей, с возрастом эта способность у них усиливается. Вот почему введение бустерной дозы для инактивированных вакцин на 2-м году жизни дает намного более сильный ответ, чем при использовании курсов вакцинации, ограничивающихся первым годом жизни. В результате сокращения длительности гестации недоношенный ребенок рождается с иммунной системой, отличающейся от таковой доношенного ребенка. А поскольку вакцины создавались для детей с нормальным сроком гестации, их использование у недоношенных может претерпевать определенные трудности как технического, так и психологического характера не только у родителей, но и у медицинских работников. В то же время имеющиеся данные показывают, что в целом иммунную систему недоношенных нельзя считать полностью дефицитной, справедлив скорее термин «незрелая». У недоношенных детей слабость врожденной системы иммунитета проявляется снижением способности дендритных клеток и макрофагов захватывать и представлять антигены. Также у них снижена выработка противовоспалительных цитокинов, что может повлиять на силу иммунного ответа, хотя, как и у доношенных детей, с возрастом эта способность усиливается . Адаптивные иммунные реакции, связанные с функциями Т и В лимфоцитов, у недоношенных детей снижены, в основном за счет «ограниченного репертуара» рецепторов на этих клетках. Как показали исследования В. М. Студеникина, у детей с гестационным возрастом (ГВ) 34–36 недель полностью сформированы популяции Т и В клеток, хотя у 20% лимфоцитов имеет место ко-экспрессия маркеров ранних стадий (CD36+/CD1+, CD38+/CD71+).

У детей с ГВ 28–33 недель в крови циркулируют нормальные клеточные популяции, но на протяжении всего неонатального период высок процент малодифференцированных субпопуляций. В обеих группах отмечается повышенное количество В-клеточных популяций, а на протяжении 1-го месяца жизни происходит, особенно у детей с ГВ 28–30 недель, нормализация экспрессии основных рецепторов (CD3+, CD4+< CD8+) наряду со снижением числа малодифференцированных субпопуляций. Известно, что дети первого года жизни слабо отвечают на введение Т-зависимых антигенов (например, на полисахариды), эта особенность еще более характерна для недоношенных. Они чаще отвечают выработкой IgM-антител с медленным переключением на IgG-ответ. Т-клеточный ответ у недоношенных в сравнении c доношенными новорожденными характеризуется меньшим числом циркулирующих CD4(+)CD45RO(+) клеток памяти и CD4(+)CD69(+)IFN-(+) клеток, активируемых стафилококковым энтеротоксином в возрасте как 2, так и 7 месяцев. После иммунизации против полиомиелита инактивированной вакциной по схеме 2–4–6 месяцев обе группы детей имели сходную частоту полиовирусспецифических клеток памяти CD4(+)CD45RO(+)CD69(+)IFN-(+), хотя периферические мононуклеары недоношенных детей обладали меньшей полиовирусспецифической лимфопролиферативной активностью. Эта работа показала, что Т-клеточный ответ недоношенных детей имеет определенные ограничения по сравнению с доношенными, по крайней мере, в течение большей части первого года жизни.

Клеточный иммунитет у новорожденных, особенно недоношенных, поляризован в сторону Th2 системы при относительной слабости Th1 реакций, хотя численность Т клеток у них выше, чем у взрослых. Указанный факт может определять субоптимальную реакцию недоношенных на БЦЖ, размножающихся в фагосомах клеток, а снижение активности цитотоксических (Тс) клеток — на введение аттенуированных вирусных вакцин, размножающихся в цитозоле клеток . К началу вакцинации (2–3 месяцев) иммунная система у недоношенных детей по таким показателям, как число лимфоцтов, Т и В клеток, соотношение CD4/CD8, уступает таковым у доношенных детей. Подавлять иммунный ответ могут и стероиды, которые получают многие недоношенные по поводу хронических легочных процессов. Тем не менее, хотя на введение большинства вакцин они вырабатывают более слабый ответ, он достаточен для защиты недоношенных детей. Трансплацентарный перенос материнских антител (IgG), защищающий новорожденных от некоторых инфекций, у недоношенных (особенно у родившихся до 32-й недели гестации) снижен. Это показывает, с одной стороны, важность своевременной прививки для недоношенных, а с другой — снижает нейтрализующее влияние материнских антител на некоторые вакцинные антигены.

# 

# Безопасность вакцинации недоношенных детей

Боязнь побочных явлений у данной «ослабленной и уязвимой» когорты населения служил значительным препятствием к своевременной иммунизации. Исследования показали, что вакцины, вводимые недоношенным детям, имеют хорошие профили безопасности, полностью сопоставимые с таковыми у доношенных детей.

Из свойственных для недоношенных явлений описаны апноэ и брадикардия: преходящие доброкачественные эпизоды апноэ, ассоциированные с брадикардией, возникающие в течение 48, редко – 72 часов после иммунизации. Однако эпизоды апноэ и брадикардии после вакцинации недоношенного ребенка обычно купируются самостоятельно, не влияют на общее клиническое состояние ребенка и динамику его реконвалесценции.

Взаимосвязь между введением вакцин и появлением или обострением апноэ и/или брадикардии широко исследовалась, но с противоречивыми результатами. В обсервационном исследовании по оценке безопасности шестивалентных вакцин (DTaP-IPV-Hib) с участием 78 недоношенных детей иммунизация вызвала временные кардиореспираторные события (апноэ, брадикардия, десатурация) у 47% младенцев. Младенцы с ранее существовавшими симптомами апноэ и брадикардии имели 5–8-кратное увеличение риска развития кардиореспираторных осложнений после иммунизации . В ретроспективном исследовании с участием 53 младенцев преходящее апноэ или брадикардия наблюдались у 13% после иммунизации пяти- или шестивалентными вакцинами. N.P. Klein и соавтор изучили факторы риска развития апноэ после иммунизации и обнаружили, что эпизоды были более частыми у детей, у которых имелись аналогичные клинические проявления за 24 ч до вакцинации, у самых маленьких и у детей с наиболее тяжелыми заболеваниями при рождении. Согласно данным С.М. Харит и соавторами в группе недоношенных (61 ребенок I–IV степени недоношенности) поствакцинальный период протекал гладко у 75,4% детей при применении неживых вакцин и у 74,5% привитых живыми вакцинами, частота присоединения интеркуррентных инфекций после введения живых (25,5%) и неживых (24,6%) вакцин не отличалась от таковой в группе сравнения (25,0 и 23,8%).

Данные систематического обзора E. Chiappini и соавторов, включающего 37 статей о преждевременной вакцинации, опубликованных в 2008–2018 гг. в PubMed, свидетельствуют, что и живые аттенуированные, и инактивированные вакцины безопасны и хорошо переносятся недоношенными детьми. Факторами риска развития апноэ служат более низкие гестационный возраст и масса тела при рождении, апноэ до иммунизации, более длительное использование постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP).

# 

# Современные подходы к вакцинации недоношенных детей.

  На данном этапе официальная позиция Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), Центров по контролю и профилактике заболеваний (CDC) заключается в следующем: среди всех профилактических, противоинфекционных стратегий активная вакцинация занимает ключевое место для недоношенных детей. К наиболее распространенным заболеваниям в этой группе, предотвращаемым вакцинацией, относятся коклюш, менингит, вызванный Haemophilus influenzae типа В, инвазивные пневмококковые заболевания, ротавирусный гастроэнтерит, грипп.

Международные руководящие документы рекомендуют проводить активную иммунизацию недоношенных детей в паспортном возрасте, а не после скорректированного гестационного возраста. Срок гестации, масса тела и рост при рождении не являются факторами при принятии решения о вакцинации клинически стабильного недоношенного ребенка, за исключением вакцинации против гепатита B. Следует использовать полную рекомендуемую дозу каждой вакцины. Разделенные или уменьшенные дозы не рекомендуются.

Начало вакцинации по данным большинства документов – с возраста 2 месяцев (8 недель). Вакцины вводят в обычных дозах, внутримышечно, под прямым углом. Предпочтительное место введения – четырехглавая мышца бедра. Используют иглы длиной 16 мм.

Недоношенным детям рекомендуется вводить все стандартные вакцины, рекомендованные для всех детей. Кроме того, для недоношенных детей из группы риска рекомендуется иммунизация против респираторно-синцитиального вируса.

Дети с низкой и очень низкой массой тела при рождении и/или сроком гестации менее 31-й недели должны получить свою первую дозу вакцины в стационаре второго этапа выхаживания для наблюдения за возможными побочными эффектами и для достаточной защитной иммунизации перед выпиской. Вакцинация детей, перенесших на 1-м месяце жизни тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания, проводится по выздоровлении, при стабильном клиническом состоянии.

Зависимость от кислорода, особенно для детей с хроническими заболеваниями легких, бронхолегочная дисплазия не служат противопоказанием к вакцинации.

В настоящее время отечественными авторами также полностью признана и поддерживается позиция ВОЗ и других стран по поводу необходимости вакцинации недоношенных детей начиная с возраста 2 месяцев (8 недель) соответственно паспортному возрасту с учетом некоторых особенностей, изложенных ниже. Существуют подробные методические рекомендации по иммунопрофилактике инфекционных болезней у недоношенных детей.

# 

# Выводы

Накопленных знаний на тему иммунного ответа у недоношенных детей, особенностей течения у них воспалительных заболеваний в настоящее время достаточно, чтобы с уверенностью рекомендовать своевременно вакцинировать недоношенных и маловесных детей, без поправок на недоношенность, не находить несуществующих диагнозов для медицинских отводов, стараться прививать первичной дозой глубоконедоношенных детей в стационарах на втором этапе выхаживания для своевременной их защиты от тяжелых инфекций, приводящих к инвалидизации и летальным исходам. Необходимо разработать общие федеральные клинические рекомендации по вакцинации недоношенных и маловесных детей с учетом расширенных схем введения и особенностей их иммунного реагирования на ряд вакцин. Педиатрам и неонатологам, работающим в стационарах, родильных домах, на втором этапе выхаживания и на участке. В амбулаторном звене, необходимо знать особенности вакцинации недоношенных детей, актуальную информацию по безопасности прививок, чтобы в полной мере консультировать родителей, разъяснить им дальнейший график иммунизации, донести важность безотлагательной вакцинации для защиты ребенка, особенности расширенных схем введения. В этом случае родители смогут дальше ответственно подходить к вакцинации своего малыша, следить за соблюдением графика введения.

# 

# Литература

1. Союз педиатров России. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей, 2018. https://www.pediatr-russia.ru/information/ klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/СПР Вакцинация пневмококк, 2018
2. Методические рекомендации. Иммунопрофилактика инфекционных болезней у недоношенных детей. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, И.А. Беляевой, И.В. Давыдовой, Н.Н. Володина, Е.А. Вишневой и др. Москва: ПедиатрЪ, 2019
3. Анциферова Е.В., Таранушенко Т.Е., Кустова Т.В., Овчинникова Т.В., Васильева Е.М., Королева Д.А. Вакцинация недоношенных детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского, 2020
4. Флоринская Е.Б., Кешишян Е.С. Вакцинация недоношенных детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2021
5. Д.А. Новикова, Л.С. Намазова-Баранова, А.Г. Гайворонская, М.И. Броева, М.В. Федосеенко. Оценка безопасности применения пентавакцины у недоношенных детей: опыт Центра семейной вакцинопрофилактики, 2015