

## 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? 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 В, рекомендуется одновременно в первые 12 ч жизни вводить специфический иммуноглобулин человека против гепатита В в дозе 100 МЕ), 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.

Но на данном этапе подхода к вакцинации недоношенных 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.

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 В. Следует использовать полную рекомендуемую дозу каждой вакцины. Разделенные или уменьшенные дозы не рекомендуются.

## Вакцинация против туберкулеза

Вакцина БЦЖ-М не вводится детям, родившимся с весом  $<2000$  г или гестационным возрастом  $<34$  нед, что связано не столько с опасностью вакцинации для ребенка, сколько с особенностями (тонкостью) его кожи, затрудняющими внутрикожное введение вакцины. Таких младенцев следует прививать БЦЖ-М в конце пребывания в отделениях второго этапа выхаживания новорожденных, за день перед выпиской.

К противопоказаниям вакцинации БЦЖ-М также относятся инфицированность вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) матери (рекомендуется воздержаться от введения БЦЖ-М до возраста 18 мес и установления ВИЧ-статуса ребенка); тяжелые распространенные формы гнойно-септических заболеваний, гемолитической болезни и тяжелые поражения центральной нервной системы, а также указания в анамнезе на генерализованную форму БЦЖ-инфекции у других детей в семье. При решении вопроса о вакцинации

БЦЖ-М с осторожностью следует относиться и к младенцам, в семье которых есть или погибали дети с признаками первичного иммунодефицитного состояния. При этом важно избегать неоправданных отводов от БЦЖ-М, т.к. основная доля тяжелых форм туберкулеза и до 70–80% всех случаев смерти регистрируются среди непривитых детей.

Однако, при вакцинации БЦЖ недоношенных младенцев с гестационным сроком 31–33 нед при рождении продемонстрирована иммуногенность у 98,3% привитых на основании результатов оценки пробы Манту, формирования рубчика БЦЖ и повышения уровня гамма-интерферона.

## Вакцинация против гепатита В

Учитывая значение перинатальной и постнатальной передачи вируса гепатита В в качестве важной причины развития хронической вирусной инфекции печени, ВОЗ настоятельно рекомендует введение первой дозы вакцины против гепатита В как можно раньше после рождения (оптимально — в первые сутки), даже в странах с низкой эндемией. Последующие дозы должны соответствовать рекомендованной схеме.

При вакцинации против гепатита В детей первого года жизни применяются препараты, не содержащие консерванта. Все лицензированные вакцины, применяемые на международном рынке, считаются взаимозаменяемыми, поэтому продолжать схему вакцинации возможно как другой моновакциной, так и в составе комбинированной педиатрической вакцины.

Вакцинация против гепатита В не влияет на иммуногенность и переносимость других профилактических прививок. Поэтому вакцинация против гепатита В может проводиться при рождении вместе с вакциной БЦЖ с интервалом не менее 24 ч. При вакцинации против гепатита В при рождении следует использовать только моновалентную вакцину.

В дальнейшем при планировании схемы иммунизации вакцина против гепатита В может вводиться либо одновременно с другими педиатрическими вакцинами в один день в различные участки тела, либо с минимальным интервалом 1 мес (30 дней).

Все не привитые при рождении дети, рожденные от матерей с негативным HBsAg-статусом, вакцинируются по стандартной схеме 0–1–6 мес (1-я доза — в момент начала вакцинации, 2-я доза — через 1 мес после 1-й дозы, 3-я доза — через 6 мес после 1-й дозы).

Вакцинация детей групп повышенного риска заболевания вирусным гепатитом В (рожденных от матерей-носителей HBsAg; больных вирусным гепатитом В или перенесших вирусный гепатит В в третьем триместре

беременности; не имеющих результатов обследования на маркеры гепатита В; употребляющих наркотические средства или психотропные вещества; проживающих в семьях с носителем HBsAg или больным любой формой гепатита В) осуществляется по схеме 0–1–2–12 мес.

В соответствии с позицией ВОЗ, недоношенные дети должны быть вакцинированы при рождении и впоследствии прививаться в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Если введение вакцины в первые сутки невозможно, вакцинация в последующие дни обладает определенной эффективностью. Доза, введенная через 7 дней после рождения, может быть полезна в предотвращении горизонтальной передачи инфекции.

## Вакцинация против РСВ-инфекции

Недоношенные дети, рожденные включительно по 35-ю нед гестации, в том числе пациенты с бронхолегочной дисплазией, дети с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца и особенно глубоконедоношенные дети, относятся к группе высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции, поэтому нуждаются в проведении своевременной заместительной иммунопрофилактики.

Имеющиеся на сегодняшний день доказательства обусловили выделение отдельной группы пациентов с высоким риском развития РСВ-инфекции тяжелого течения, угрожающего жизни / повышающего риск дальнейшей инвалидизации, для которых рекомендации проведения иммунопрофилактики паливизумабом:

- дети, рожденные с 29 нед 0 дней до 32 нед 6 дней гестации, в первые 6 мес жизни — не менее 3 инъекций препарата в период сезона инфекции;
- дети, рожденные до 28 нед 6 дней гестации, — в первые 12 мес жизни не менее 3 инъекций препарата в период сезона инфекции;

Иммунопрофилактика РСВ-инфекции тяжелого течения показана пациентам следующих групп:

- дети, рожденные с 33 нед 0 дней до 35 нед 6 дней гестации, возраст которых на момент назначения курса иммунопрофилактики препаратом паливизумаб составляет не более 6 мес.

По индивидуальным показаниям пассивная иммунизация может быть назначена:

- новорожденным, а также недоношенным с тяжелой нервно-мышечной патологией (миотония, мышечная дистрофия), затрагивающей функцию дыхательной системы; перенесшим травму центральной нервной системы, включая внутрижелудочковые кровоизлияния, гипоксически-ишемическую энцефалопатию, повреждения спинного мозга, болезни периферической

нервной системы;

- пациентам с врожденными аномалиями дыхательных путей, интерстициальными легочными заболеваниями, а также врожденной диафрагмальной грыжей;
- детям с генетически обусловленной патологией, затрагивающей бронхолегочную систему, например с муковисцидозом, врожденным дефицитом  $\alpha 1$ -антитрипсина;
- пациентам с врожденными иммунодефицитами, первичной или вторичной гипо- и аплазией костного мозга, различными дефектами гуморального или клеточного звена иммунитета.

Для пассивной иммунопрофилактики РСВ-инфекции предназначен паливизумаб, который является гуманизированным моноклональным антителом IgG1, воздействующим на эпитоп А антигена белка слияния F оболочки вируса. Препарат обладает выраженной нейтрализующей и ингибирующей слияние клеток активностью против РСВ-штаммов как подтипа А, так и подтипа В. Пассивная иммунизация осуществляется при помощи введения готовых антител, обеспечивает быструю компенсацию иммунологической незащищенности организма и не затрагивает иммунитет ребенка.

## Вакцинация против пневмококковой инфекции

Недоношенные младенцы относятся к группе риска по развитию тяжелых форм пневмококковой инфекции, поэтому им показана своевременная иммунизация 10- или 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной (ПКВ10 или ПКВ13 соответственно).

Рекомендуемая схема иммунизации у недоношенных младенцев с применением конъюгированной пневмококковой вакцины — 3+1 (три дозы в серии первичной вакцинации начиная с возраста 2 мес независимо от массы тела ребенка, с интервалом между введениями не менее 1 мес и однократной ревакцинацией в возрасте 12–15 мес).

Дети вакцинируются в соответствии с календарным возрастом.

При первичной вакцинации детей, рожденных недоношенными (<28 нед гестации), важно учитывать потенциальный риск апноэ и необходимость мониторинга дыхательной функции в течение 48–72 ч после проведения вакцинации.

Для препарата ПКВ10 вакцинация может проводиться при сроке гестации не менее 27 нед. Для препарата ПКВ13 вакцинация ребенка с тяжелой степенью недоношенности (<27 нед гестации) возможна в условиях стационара под наблюдением не менее 48 ч.

Детям, привитым ПКВ13 и входящим в группу высокого риска развития и тяжелого течения пневмококковой инфекции (хронические заболевания дыхательной, сердечно-сосудистой системы, печени и почек; пациенты с аспленией, кохлеарным имплантатом, сахарным диабетом, подтеканием спинномозговой жидкости, а также подлежащие трансплантации органов; дети закрытых коллективов), рекомендуется дополнительное введение 23-валентной пневмококковой полисахаридной вакцины (ППВ23) в возрасте старше 2 лет с интервалом не менее 8 нед, оптимально через 12 мес после окончания схемы иммунизации ПКВ13 для бустерного эффекта и расширения

охвата серотипов пневмококков.

### **ротавирусной инфекции**

### **Вакцинация против**

Вакцину можно применять у недоношенных детей с гестационным сроком не менее 25 нед. Курс вакцинации состоит из 3 доз пентавалентной ротавирусной вакцины, назначаемых с интервалом от 4 до 10 нед.

Первую дозу вакцины следует вводить не ранее чем через 6 нед после рождения, последнюю вакцинацию ротавирусной вакцины не рекомендуется проводить в возрасте старше 32 нед постнатальной жизни.

При решении вопроса о вакцинации ребенка с тяжелой степенью недоношенности, особенно с указанием в анамнезе на незрелость/патологию органов дыхания, необходимо учитывать, что польза от иммунизации у пациентов этой группы высока, и не следует ни отказываться от ее проведения, ни откладывать. Однако, учитывая потенциальный риск развития апноэ, а также инвагинации кишечника после введения вакцины, следует обеспечить врачебное наблюдение в первые 48–72 ч и внимательно следить за появлением таких симптомов кишечной непроходимости, как острая боль в животе, неукротимая рвота, кровь в кале, вздутие живота, лихорадка, особенно в первые 7 дней после вакцинации, и безотлагательно обращаться к специалисту.

### **Вакцинация против гемофильной инфекции**

Учитывая высокий риск развития заболеваний, вызванных гемофильной инфекцией, у младенцев, рожденных преждевременно, рекомендуется вакцинировать их начиная с возраста 2–3 мес жизни по стандартной схеме трехкратной вакцинации и однократной ревакцинации в возрасте старше 12 мес (с интервалом между введениями не менее 1 мес и минимальным интервалом не менее 6 мес между последней дозой первичной схемы и ревакцинацией). В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок все недоношенные и маловесные младенцы должны быть привиты против гемофильной инфекции по схеме 3+1. Недоношенным детям могут применяться как моновалентные, так и комбинированные вакцины против гемофильной инфекции типа b в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок. Необходимо учитывать потенциальный риск апноэ, в основном у детей <28 нед гестации, и особенно у пациентов с респираторным дистресс-синдромом. Поэтому крайне важно этим пациентам проводить мониторинг дыхательной функции в течение 72 ч после иммунизации.

### **Вакцинация против менингококковой инфекции**

При введении менингококковой конъюгированной вакцины группы С следует учитывать потенциальный риск апноэ и необходимость дыхательного мониторинга в течение 48–72 ч у глубоко недоношенных детей (рожденных ранее 28 нед беременности), особенно у детей с незрелостью дыхательной системы в анамнезе.

### **Вакцинация против вирусного полиомиелита**

В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок, для проведения первичной схемы вакцинации и всех дальнейших ревакцинаций у недоношенных и маловесных младенцев должна применяться только инактивированная полиовакцина как в виде моновакцин, так и в составе различного типа комбинированных профилактических прививок.

### Экстренная вакцинопрофилактика отдельных инфекций

Для экстренной профилактики гепатитов А и В вакцины вводят одновременно с препаратами соответствующих специфических иммуноглобулинов.

Непривитого ранее младенца при возможном риске заражения вирусным гепатитом В вакцинируют немедленно по схеме 0–1–2–6 мес стандартной детской дозой вакцины против гепатита В; одновременно с первой вакцинацией (не позднее 48 ч от контакта) вводят иммуноглобулин человека против гепатита В.

Пассивная профилактика гепатита А в очаге инфекции проводится иммуноглобулином нормальным человеческим в максимально ранние сроки, но не позднее 2 нед от даты предполагаемой экспозиции. Для детей старше 12 мес кроме иммуноглобулина профилактику проводят инактивированной вакциной против гепатита А в стандартной детской дозе.

В очаге выявления больного или носителя вируса полиомиелита вакцинируют всех не привитых ранее или не получивших полный курс прививок в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок.

Вакцинация контактных лиц против кори проводится среди детей старше 12 мес, не болевших корью и не привитых ранее или привитых однократно (с минимальным интервалом 3 мес) в течение первых 72 ч с момента выявления больного в очаге. При расширении границ очага кори (в пределах отделения клиники, района проживания) сроки иммунизации могут продлеваться до 7 дней с момента выявления первого больного. Детям в возрасте 6–12 мес возможно проведение либо стандартной иммунизации, либо заместительной иммунопрофилактики с применением иммуноглобулина человека нормального (1 или 2 дозы / 1,5 или 3 мл) не позднее 5-го дня с момента контакта с больным корью в зависимости от тяжести имеющейся патологии и стабильности общего состояния вакцинируемого. При введении вакцины против кори младенцам в возрасте младше 12 мес в дальнейшем следует

проводить вакцинацию против кори заново в соответствии с Национальным календарем профилактических прививок РФ.

При проведении постэкспозиционной профилактики эпидемического паротита предпочтительно вакцинировать детей старше 12 мес, не болевших паротитом и не привитых ранее или привитых однократно не позднее 7-х сут с момента выявления первого больного в очаге. Использование человеческого иммуноглобулина для профилактики паротита в очаге не гарантирует предупреждения заболевания.

С целью профилактики гриппа в очаге инфекции у непривитого ослабленного младенца и лечения токсических форм гриппа может вводиться иммуноглобулин человека противогриппозный донорский: в возрасте до 1 года в разовой дозе 1,5 мл, от 1 года до 2 лет — 2 мл.

Специфическая активная иммунизация вакциной против ветряной оспы проводится ребенку, имевшему контакт с больным ветряной оспой или опоясывающим герпесом, в возрасте старше года в первые 96 часов (предпочтительно 72 часов). Младенцам первого года жизни постэкспозиционная профилактика может осуществляться введением человеческого иммуноглобулина нормального.

## **Заключение**

Очень важно недоношенным младенцам своевременно с соблюдением необходимых правил проводить вакцинопрофилактику, которая призвана предотвратить тяжелые последствия контролируемых инфекций у этих пациентов, имеющих высокий риск их развития. Широко используемая практика применения современных вакцин позволила подтвердить высокий профиль их безопасности и эффективности.

### Список литературы

1. Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., и др. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета недоношенных детей с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2017. — Т.62.
2. Жукова А.С. Особенности иммунитета у недоношенных новорожденных детей с респираторными нарушениями инфекционного и неинфекционного генеза: М.; 2017.
3. Клинические рекомендации по иммунопрофилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2016.
4. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Иммунопрофилактика-2018. Справочник. 13-е изд., расш. — М.: Боргес; 2018.
5. Вакцинопрофилактика. Медицинские противопоказания к проведению профилактических прививок препаратами национального календаря прививок. Методические указания МУ 3.3.1.1095-02 3.3.1 (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 09.01.2002). — М.; 2018.
6. Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактика. Методические указания МУ 3.3.1.1123-02 (утв. Главным государственным санитарным врачом РФ 26.05.2002). — М.; 2018.
7. БЦЖ вакцины: документ по позиции ВОЗ – февраль 2018.
8. Scheid A, Borriello F, Pietrasanta C, et al. Adjuvant effect of bacille Calmette–Guérin on hepatitis B vaccine immunogenicity in the preterm and term newborn. Front Immunol. 2018.

9. Вакцины против гепатита В: документ по позиции ВОЗ – июль 2017.
10. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2018.
11. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции у детей [интернет]. -М.: Союз педиатров России; 2017.
12. Вакцинопрофилактика гемофильной инфекции типа b у детей.  
Руководство. / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2016.
13. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике менингококковой инфекции у детей [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2017.