

DOI: 10.15690/pf.v15i5.1960

А.А. Баранов<sup>1</sup>, Л.С. Намазова-Баранова<sup>1, 2</sup>, И.А. Беляева<sup>1, 2</sup>, И.В. Давыдова<sup>1</sup>, Н.Н. Володин<sup>2</sup>, Е.А. Вишнёва<sup>1</sup>, М.В. Федосеенко<sup>1, 2</sup>, Л.Р. Селимзянова<sup>1</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей, Москва, Российская Федерация<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Москва, Российская Федерация

# Иммунопрофилактика инфекционных болезней у недоношенных детей

## Контактная информация:

Вишнёва Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заместитель директора НИИ педиатрии по научной работе, заведующая отделом стандартизации и клинической фармакологии, врач аллерголог-иммунолог отделения стационарозамещающих технологий НИИ педиатрии ФГАУ «НМИЦ здоровья детей» Минздрава России

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский пр-т, д. 2 стр. 3, тел.: +7 (499) 134-03-92, e-mail: vishneva@nczd.ru

Статья поступила: 2.08.2018 г., принята к печати: 07.09.2018 г.

Недоношенные младенцы вследствие уязвимости к инфекционным заболеваниям особо нуждаются в своевременной и эффективной специфической иммунопрофилактике. В статье приведены основополагающие принципы проведения вакцинации детей, рожденных раньше срока, применяемые в практике здравоохранения ведущих стран мира. На основании результатов клинических исследований определены особенности схемы вакцинации против отдельных инфекций, описаны характерные признаки течения поствакцинального периода. Подробно разъяснен алгоритм действий при проведении активной иммунопрофилактики различного вида инфекций в зависимости от имеющей место патологии и проводимой терапии. В публикации использованы ключевые позиции методических рекомендаций по вакцинопрофилактике основных управляемых видов инфекций, разработанных профессиональной ассоциацией детских врачей «Союз педиатров России» и утвержденных Министерством здравоохранения РФ.

**Ключевые слова:** недоношенные дети, вакцинация, профилактика, пневмококковая инфекция, ротавирусная инфекция, респираторно-синцитиальная вирусная инфекция.

(Для цитирования: Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Беляева И.А., Давыдова И.В., Володин Н.Н., Вишнёва Е.А., Федосеенко М.В., Селимзянова Л.Р. Иммунопрофилактика инфекционных болезней у недоношенных детей. Педиатрическая фармакология. 2018; 15 (5): 376–389. doi: 10.15690/pf.v15i5.1960)

## ВВЕДЕНИЕ

Каждый год около 15 млн детей рождается преждевременно — это более 10% всех детей, рожденных в странах мира [1]. Все новорожденные уязвимы, но преждевременно рожденные уязвимы особенно. Чтобы просто выжить, многим из них нужен специальный уход. Недоношенность — основная причина смерти новорожденных детей во всем мире и вторая по

значимости причина детской смертности в целом (после пневмонии). Многие из выживших недоношенных детей обречены на инвалидность.

К недоношенным относят детей, родившихся до истечения 37 нед беременности и имеющих массу тела <2500 г и длину <45 см [2]. Антропометрические показатели вследствие их значительной индивидуальной вариабельности могут быть отнесены к условным критериям

Alexander A. Baranov<sup>1</sup>, Leyla S. Namazova-Baranova<sup>1, 2</sup>, Irina A. Belyaeva<sup>1, 2</sup>, Irina V. Davydova<sup>1</sup>, Nikolay N. Volodin<sup>2</sup>, Elena A. Vishneva<sup>1</sup>, Marina V. Fedoseenko<sup>1, 2</sup>, Liliia R. Selimzianova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> National Medical Research Center for Children's Health, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

## Immunoprophylaxis of infectious diseases in premature infants

Premature infants are especially in need of timely and effective specific immunoprophylaxis due to their vulnerability to infectious diseases. The article describes the basic principles for vaccination of premature infants used in healthcare by the leading countries of the world. Based on the results of clinical trials, the peculiarities of the vaccination schedule for certain infections have been determined, the specific features of the course of the post-vaccinal period have been described. The operating procedures for active immunoprophylaxis of various types of infections have been explained in detail depending on the pathology and the therapy being performed. The article uses the key points of the recommended practices for prevention of the main controlled types of infections developed by the professional association of pediatricians 'Union of Pediatricians of Russia' and approved by the Ministry of Healthcare of the Russian Federation.

**Key words:** premature infants, vaccination, prevention, pneumococcal infection, rotavirus infection, respiratory syncytial virus.

(For citation: Baranov Alexander A., Namazova-Baranova Leyla S., Belyaeva Irina A., Davydova Irina V., Volodin Nikolay N., Vishneva Elena A., Fedoseenko Marina V., Selimzianova Liliia R. Immunoprophylaxis of infectious diseases in premature infants. *Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology*. 2018; 15 (5): 376–389. doi: 10.15690/pf.v15i5.1960)

недоношенности, так как многие доношенные рождаются с массой тела <2500 г, в то же время недоношенный может иметь массу тела >2500 г.

По массе тела условно выделяют 4 степени недоношенности [2]:

- I степень — 2001–2500 г;
- II степень — 1501–2000 г;
- III степень — 1001–1500 г;
- IV степень — <1000 г.

По массе тела глубоконедоношенных детей подразделяют на новорожденных с *низкой* (<2500 г), *очень низкой* (<1500 г) и *экстремально низкой* (<1000 г) массой тела.

В 1974 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) предложила считать жизнеспособными детей, родившихся с массой тела >500 г при сроке беременности не менее 22 нед. Критерии ВОЗ по оценке живорождения и жизнеспособности плода внедрены в нашей стране с 2012 г. [2]

Кроме этого, среди детей, родившихся преждевременно, эксперты ВОЗ выделяют степень недоношенности в зависимости от срока беременности в неделях:

- легкая — родившиеся при сроке от 32 до 37 нед 6 дней;
- умеренная — родившиеся при сроке от 28 до 32 нед 6 дней;
- тяжелая — родившиеся при сроке <28 нед.

Показатели выживаемости недоношенных детей в странах мира резко различаются: так, если в странах с высоким уровнем дохода выживает половина детей, родившихся при сроке беременности 24 нед, то в государствах с низким уровнем дохода половина детей, родившихся при сроке беременности 32 нед, погибает [1]. Основными причинами высокой смертности среди недоношенных младенцев являются отсутствие доступных мер по уходу, таких как обеспечение тепла, поддержка грудного вскармливания, и основных мер по профилактике инфекций и нарушений дыхания. По данным ВОЗ, как эпидемиологические данные последних лет, так и результаты новых исследований показывают, что смертность от осложнений, связанных с преждевременными родами, можно уменьшить более чем на 3/4 даже при отсутствии системы интенсивной терапии новорожденных и прежде всего благодаря обеспечению необходимого уровня квалификации медицинских работников первичного звена в области ухода за недоношенными детьми и улучшению снабжения медицинских учреждений жизненно важными товарами и оборудованием медико-санитарного назначения.

Наиболее часто преждевременные роды обусловлены следующими причинами [1, 2]:

- заболеваниями матери (хронические болезни почек, сердечно-сосудистой, эндокринной и репродуктивной систем; острые инфекции);
- осложнениями беременности (особенно гестозами);
- отягощением акушерского анамнеза предшествующими абортными и выкидышами (истмико-цервикальная недостаточность);
- травмами (в том числе психическими) и интоксикацией (курение, прием алкоголя);
- иммунологической несовместимостью в системе «мать–плод» (резус- и групповой конфликт).

Имеет значение также слишком юный (до 18 лет) и пожилой (старше 35 лет) возраст матери. Влияние возраста и состояния здоровья отца выражены менее отчетливо.

Причинами недонашивания могут быть также генетически обусловленные заболевания плода (в том числе

хромосомная патология) и внутриутробные инфекции. В последние годы особое значение приобрели социально-экономические причины недонашивания (производственные вредности, ухудшение экологической обстановки, «сексуальная революция», скрытое голодание женщин вследствие обнищания населения и др.) [1].

## ОСОБЕННОСТИ НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ

Среди особенностей недоношенных и маловесных детей, способствующих повышенной восприимчивости и тяжелому течению инфекционных заболеваний, в том числе вакцинопредотвратимых, необходимо выделить следующие группы факторов [2, 3].

1. Некоторые из причин преждевременных родов одновременно способствуют высокому риску заражения инфекцией новорожденного, среди которых такие *осложнения беременности*, как восходящая инфекция и воспалительные заболевания половых органов матери, приводящие к преждевременному разрыву плодных оболочек, а также раннее излитие околоплодных вод и длительный безводный промежуток.
2. У младенцев, рожденных раньше срока, более высокий уровень заболеваемости различными формами инфекционных болезней (сепсис, пневмония и др.) обусловлен *ятрогенными причинами* [1]. Недоношенные подвергаются воздействию патогенов, причем нередко антибиотикорезистентной флоры, в результате длительного пребывания в отделении интенсивной терапии, проведения инвазивных манипуляций (искусственная вентиляция легких, катетеризация и др.). При этом нозокомиальные инфекции являются важной причиной не только заболеваемости, но и смертности недоношенных детей. Назначение глюкокортикостероидов способствует дополнительному угнетению функции иммунной системы.
3. Наиболее важное значение для понимания значимости вакцинопрофилактики имеют особенности иммунного ответа у недоношенных младенцев. В целом иммунная система недоношенных детей способна отвечать на воздействие всевозможных антигенов, а с возрастом ее возможности укрепляются. Однако, на первом году жизни иммунная система недоношенного ребенка характеризуется *незрелостью как врожденного, так и адаптивного иммунитета*, лабильностью иммунологических реакций, несостоятельностью естественных защитных барьеров [3].

У недоношенных младенцев снижены показатели неспецифических факторов защиты (уровни пропердина, комплемента, концентрации лизоцима и фагоцитарной активности клеток врожденного иммунитета), причем уровень недостаточности зависит от степени недоношенности, состояния здоровья матери в период беременности. Установлено, что состояние иммунной системы недоношенных детей при рождении характеризуется снижением абсолютного содержания нейтрофилов наряду с повышенным количеством лимфоцитов и NK-клеток [4]. Кроме того, фагоциты (нейтрофильные фагоциты и моноциты) пуповинной крови недоношенных отличаются слабой бактерицидной способностью [5], а дендритные клетки и макрофаги имеют низкие возможности захватывать и представлять антигены. Все это обуславливает повышенную восприимчивость к возбудителям инфекционно-воспалительных заболеваний [3–5].

Несмотря на сниженный пул нейтрофильных фагоцитов, у недоношенных младенцев выявляется более высокое содержание нейтрофилов, экспрессирующих рецептор к колониестимулирующему фактору, что обусловлено их высокой пролиферативной активностью [6]. Наряду с этим и В-лимфоциты недоношенных отличаются более интенсивной экспрессией рецепторов к ростовым факторам.

Низкое содержание зрелых В-лимфоцитов, а также В-лимфоцитов памяти с преобладанием в популяции В1-клеток, секретирующих иммуноглобулин (immunoglobulin, Ig) М низкой специфичности, и В-клеток памяти без переключения классов антигенов свидетельствует о незрелости гуморального звена иммунного ответа.

Кроме того, в пуповинной крови недоношенных младенцев регистрируется сниженный уровень IgG, поскольку материнские антитела активно проникают к плоду в третьем триместре беременности, а синтез собственных антител класса IgG начинается лишь на 33–34-й нед гестации [3, 6]. С одной стороны, эта особенность усугубляет уязвимость недоношенных перед отдельными инфекционными патогенами. Напротив, сниженная концентрация материнских антител предупреждает их обезвреживающее действие в ответ на введенные при вакцинации антигены, что способствует повышению эффективности профилактических прививок.

Содержание Т-лимфоцитов различных субпопуляций в пуповинной крови доношенных и недоношенных детей значимо не различается. В целом для иммунной системы новорожденных характерна сниженная активность Th1-хелперной функции системы, обеспечивающей противомикробную защиту и ответ на большинство вакцин. Поэтому иммуногенность отдельных вакцин у недоношенных младенцев ниже, чем у рожденных в срок, и тем более у детей старшего возраста [3].

Таким образом, в результате сокращения длительности гестации недоношенный ребенок рождается с иммунной системой, отличающейся от таковой доношенного ребенка, что потенциально может оказывать влияние на эффективность проводимой в раннем возрасте вакцинации.

4. Наряду с этим особенности иммунной системы недоношенного ребенка предрасполагают к *повышенной восприимчивости к вирусным и бактериальным инфекциям*. Вследствие незрелости механизмов иммунологической защиты риск инфекционных заболеваний у недоношенных младенцев выше, чем у рожденных в срок [3–5]. К тому же снижение уровня циркулирующего ферритина в крови способствует повышенному риску инфекционных заболеваний. Частота инфекционных заболеваний у недоношенных имеет обратную зависимость от гестационного возраста, что обусловлено относительной незрелостью механизмов антибактериальной защиты плода и неразвитыми бактериостатическими свойствами амниотической жидкости при преждевременных родах. Именно поэтому формирование в раннем возрасте иммунитета к тяжелым инфекциям с применением своевременной вакцинации особенно важно у недоношенных детей, поскольку они относятся к числу наиболее уязвимых групп.

Недоношенные младенцы особенно восприимчивы к пневмотропным инфекциям, в первую очередь к пневмококковой, респираторно-синцитиальной

вирусной (РСВ), метапневмо- и риновирусной инфекции, характеризующимся развитием обструкции нижних дыхательных путей, а также к гемофильной инфекции и гриппу [3]. Именно поэтому проведение прививок против перечисленных заболеваний откладывать нельзя.

Недоношенные дети, рожденные включительно по 35-ю нед гестации, в том числе пациенты с бронхолегочной дисплазией, гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, относятся к группе высокого риска тяжелого течения РСВ-инфекции, что требует госпитализации, назначения дополнительной оксигенации, проведения искусственной вентиляции легких. Летальность недоношенных детей, госпитализированных по поводу РСВ-инфекции, по данным некоторых исследователей, составляет ~5% [7]. У недоношенных детей, рожденных на 29–32-й и 32–35-й нед гестации и не имеющих хронического заболевания легких (бронхолегочной дисплазии, муковисцидоза), частота госпитализации составляет 10,3 и 9,8% соответственно [7, 8].

В целом в первые 2 года жизни у недоношенных детей чаще регистрируется острая респираторная заболеваемость в сравнении с младенцами, рожденными в срок, поскольку незрелость иммунной системы повышает риск тяжелых форм респираторных вирусных инфекций с развитием бронхиальной обструкции. Недоношенность с гестационным возрастом <33 нед признается значимым фактором высокого риска госпитализации по поводу бронхолита у детей, не страдающих бронхолегочной дисплазией, особенно во время первого сезона РСВ-инфекции [8]. В последующих случаях перенесенного РСВ-обструктивного бронхита у рожденных раньше срока новорожденных связаны с увеличением заболеваемости тяжелыми формами обструктивного бронхита в возрасте 3 лет. Согласно эпидемиологическим данным, отмечена взаимосвязь тяжелого бронхолита РСВ-этиологии в первые месяцы жизни, требующего госпитализации, с развитием рецидивирующего обструктивного бронхита и бронхиальной астмы в последующем детстве. Подразумевается, что повреждение слизистой оболочки и формирование гиперреактивности бронхов вследствие перенесенных в раннем возрасте острых вирусных инфекций в дальнейшем является предрасполагающим фактором к становлению бронхиальной астмы в старшем возрасте. В свою очередь, бронхиальная астма предрасполагает к трехкратному повышенному риску тяжелых форм РСВ-инфекции. Кроме того, риск развития инвазивных пневмококковых заболеваний у недоношенных младенцев в 1,6 раз выше, чем у рожденных в срок, и в 2,6 раз выше среди маловесных детей в сравнении с новорожденными, родившимися с нормальной массой тела.

Различные исследования свидетельствуют о том, что недоношенные дети подвергаются более высокому риску тяжелой ротавирусной инфекции [9]. Более тяжелое течение у недоношенных младенцев приобретает и коклюш. Уязвимость недоношенных детей в отношении тяжелого течения и критических форм коклюша подтверждают результаты эпидемиологических исследований, проводимых в различных странах мира.

Таким образом, *значимость своевременной и полноценной вакцинации для недоношенных младенцев нельзя переоценить*.

## ОБЩИЕ ВОПРОСЫ ВАКЦИНАЦИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

### Основные принципы вакцинации недоношенных младенцев

1. Недоношенность не является противопоказанием к вакцинации [10–12].

Недоношенные дети дают адекватный ответ на вакцинацию, а частота реакций и осложнений у них даже несколько ниже, чем у доношенных. Именно поэтому недоношенные дети прививаются всеми вакцинами после стабилизации их состояния на фоне адекватной прибавки массы тела и при исключении абсолютных противопоказаний (см. подраздел *Противопоказания к вакцинации*). Вакцины вводят в обычных дозах. Отвод от профилактических прививок должны получать дети с признаками текущей инфекции, выраженной кардиореспираторной нестабильности, отсутствием прибавки массы тела [3].

2. Вакцинация недоношенных должна проводиться в соответствии с хронологическим (постнатальным) возрастом [10, 13, 14] согласно Национальному календарю профилактических прививок РФ в соответствии с Приказом МЗ РФ № 125н от 21 марта 2014 г. (уровень доказательности 1А, табл. 1) [15].

Следует учесть особенности проведения иммунизации БЦЖ-М и против гепатита В у глубоко недоношенных детей весом <2000 г в зависимости от HBsAg-статуса матери, а также расширенную схему вакцинации конъюгированными пневмококковыми вакцинами (см. раздел *Вакцинопрофилактика отдельных инфекций*). Важны предотвращение необоснованно отложенной вакцинации и соблюдение рекомендованной схемы и интервалов между введениями профилактических прививок. Своевременное введение ревакцинирующих доз на втором году жизни недоношенным младенцам

чрезвычайно важно для достижения эффективного и продолжительного иммунитета [16, 17].

3. Преимущественное использование комбинированных вакцин [3, 17].

Учитывая, что преждевременно рожденные младенцы подвержены высокому риску вакцинопредотвратимых инфекций, а также имеют ограничения в своевременном получении профилактических прививок, в этой категории детей рекомендовано использовать преимущественно комбинированные вакцины. Среди их достоинств необходимо подчеркнуть сокращение болевой и инъекционной нагрузки, а также расширение спектра защиты от дополнительных инфекционных заболеваний. Безопасность и эффективность комбинированных педиатрических вакцин доказана результатами многочисленных клинических исследований. Несмотря на то, что иммуногенность отдельных педиатрических вакцин может быть снижена у недоношенных младенцев, **достигнутые концентрации антител обычно являются защитными.**

4. Начинать вакцинацию недоношенных следует уже на втором этапе выхаживания при мониторинге жизненно важных функций и контроле возможных эпизодов брадикардии и апноэ [3, 14, 18].

Глубоко недоношенных детей лучше прививать в стационаре 2-го этапа выхаживания ввиду возможного усиления апноэ и необходимости кардиореспираторного мониторинга. На этапе стационарного лечения нельзя использовать такие живые аттенуированные вакцины, как оральная полиомиелитная и ротавирусная, вследствие возможной контаминации непривитых младенцев и передачи вакцинного вируса. Поэтому обычно прививку против ротавирусной инфекции можно выполнять в день выписки.

5. Первостепенно значима своевременная иммунизация против пневмотропных инфекций — респираторно-

Таблица 1. Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации

Table 1. Rating scheme for assessing the strength of recommendations

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
1А Сильная рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Надежные непротиворечивые доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ, или неопровержимые доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска.	Сильная рекомендация, которая может использоваться в большинстве случаев у преимущественного количества пациентов без каких-либо изменений и исключений
1В Сильная рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза отчетливо превалирует над рисками и затратами, либо наоборот	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с некоторыми ограничениями (противоречивые результаты, методологические ошибки, косвенные или случайные и т.п.), либо других веских основаниях. Дальнейшие исследования (если они проводятся), вероятно, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Сильная рекомендация, применение которой возможно в большинстве случаев
1С Сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Польза, вероятно, будет превалировать над возможными рисками и затратами, либо, наоборот	Доказательства, основанные на обсервационных исследованиях, бессистемном клиническом опыте, результатах РКИ, выполненных с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Относительно сильная рекомендация, которая может быть изменена при получении доказательств более высокого качества

**Таблица 1.** Рейтинговая схема для оценки силы рекомендации (Окончание)

**Table 1.** Rating scheme for assessing the strength of recommendations (Continued)

Степень достоверности рекомендаций	Соотношение риска и преимуществ	Методологическое качество имеющихся доказательств	Пояснения по применению рекомендаций
2А Слабая рекомендация, основанная на доказательствах высокого качества	Польза сопоставима с возможными рисками и затратами	Доказательства, основанные на хорошо выполненных РКИ или подтвержденные другими неопровержимыми данными. Дальнейшие исследования вряд ли изменят нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска	Слабая рекомендация. Выбор наилучшей тактики будет зависеть от клинической ситуации (обстоятельств), пациента или социальных предпочтений
2В Слабая рекомендация, основанная на доказательствах умеренного качества	Польза сопоставима с рисками и осложнениями, однако в этой оценке есть неопределенность	Доказательства, основанные на результатах РКИ, выполненных с существенными ограничениями (противоречивые результаты, методологические дефекты, косвенные или случайные), или сильные доказательства, представленные в какой-либо другой форме. Дальнейшие исследования (если они проводятся), скорее всего, окажут влияние на нашу уверенность в оценке соотношения пользы и риска и могут изменить ее	Слабая рекомендация. Альтернативная тактика в определенных ситуациях может явиться для некоторых пациентов лучшим выбором
2С Слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества	Неоднозначность в оценке соотношения пользы, рисков и осложнений; польза может быть сопоставима с возможными рисками и осложнениями	Доказательства, основанные на наблюдательных исследованиях, бессистемном клиническом опыте или РКИ с существенными недостатками. Любая оценка эффекта расценивается как неопределенная	Очень слабая рекомендация; альтернативные подходы могут быть использованы в равной степени

синцитиальной вирусной, пневмококковой, гемофильной, а также против гриппа [3].

6. **Коконная иммунизация** членов семьи и близких контактов, прежде всего против инфекций, передающихся воздушно-капельным путем (коклюш, корь, пневмококк, вирус гриппа) [3, 19].

Наряду с вакцинацией родителей, братьев и сестер, бабушек и дедушек важно уделять большое внимание иммунизации медицинского персонала, включая врачей, специалистов среднего звена, ординаторов и студентов, имеющих возможный контакт с недоношенными младенцами в родильном доме и на втором этапе выхаживания. Данная мера предусматривает непрерывный контроль за проведением иммунизации сотрудников и/или скрининг напряженности иммунитета против вакциноуправляемых инфекций по результатам серологических исследований. В соответствии с Национальным календарем профилактических прививок РФ, все медицинские работники должны быть иммунизированы против гепатита В (трехкратно по стандартной схеме и ревакцинация однократно в 7 лет), кори (непривитые и неболевшие, привитые однократно до 55 лет), ежегодно против гриппа. Кроме того, рекомендуется с целью предотвращения вспышек таких контагиозных заболеваний, как ветряная оспа, отслеживать иммунонегативных лиц среди медперсонала и своевременно проводить их вакцинацию.

#### Иммуногенность вакцинации

Эффективность проводимой вакцинации у недоношенных детей принято оценивать по уровню достигнутых специфических антител в течение 1–2 мес после завершения первичной схемы профилактических прививок или очередной ревакцинации. Иммуногенность определяется с использованием иммунологических коррелятов защиты и достижением так называемого предполагае-

мого защитного титра антител. Несмотря на то, что иммуногенность некоторых педиатрических вакцин у недоношенных младенцев может быть ниже, чем у рожденных в срок, **в результате завершенной схемы иммунизации концентрация антител достигает защитного уровня** [16].

Некоторые особенности, характерные для иммунной системы недоношенных младенцев, даже способствуют эффективной вакцинации. Одной из причин эффективного иммунного ответа на проводимую вакцинацию признается низкий уровень материнских антител в крови преждевременно рожденного ребенка. С одной стороны, это частично обуславливает высокий риск инфекционных заболеваний, но при этом обеспечивает преимущество в ходе выработки иммунитета в ответ на введение профилактических прививок. Несмотря на низкий уровень В-лимфоцитов в крови преждевременно рожденных младенцев и недостаточное разнообразие распознаваемых ими антигенов, раннее воздействие вакцинных препаратов может ускорить процесс накопления репертуара специфических антител.

Исследования свидетельствуют, что стандартный курс вакцинации против основных инфекций у большинства недоношенных младенцев различного гестационного возраста приводит к выработке защитных титров антител по окончании первичной схемы иммунизации. Однако отдельные вакцины, применяемые у преждевременно рожденных детей, такие как конъюгированные полисахаридные вакцины против пневмококковой, гемофильной и менингококковой инфекций, а также коклюшные вакцины (частично), не позволяют достигнуть оптимального уровня иммунного ответа в сравнении с доношенными младенцами после завершения первичной схемы прививок. И хотя в ходе проведения первичной вакцинации против перечисленных инфекций титры специфических антител не достигают уровня доно-

шенных младенцев, после введения ревакцинирующей дозы вакцины в большинстве случаев регистрируется подъем концентрации антител, превышающей уровень общепринятых защитных титров. В частности, при вакцинации недоношенных, включая глубоконедоношенных, детей 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакциной отмечено, что уровень защитных специфических противопневмококковых антител после законченного курса вакцинации (3 дозы вакцинации и бустерная доза) достигал значений выше защитных у 87–100% привитых ко всем тринадцати включенным в вакцину серотипам.

Кроме того, результаты различных исследований показывают, что применение у преждевременно родившихся детей различных типов ацеллюлярной АаКДС-вакцины (комбинированные пента-, гексавакцины) по схеме 2–4–6 мес и 2–3–4 мес приводит к выработке защитного иммунного ответа к пертактину, агглютиногенам, филаментозному гемагглютинину коклюшной палочки, сходного с таковым у доношенных младенцев, но с низкими концентрациями антител к коклюшному токсину, особенно среди детей с низким весом. Достижение необходимого титра антител к коклюшному токсину, сопоставимого с уровнем таковых у младенцев, рожденных в срок, происходит после введения ревакцинирующей дозы на втором году жизни ребенка. Это подчеркивает *большую значимость своевременного введения бустерных доз противокклюшных вакцин для недоношенных младенцев, а также необходимость дополнительных ревакцинаций (перед школой, в подростковом возрасте) вследствие непродолжительного поствакцинального иммунитета, характерного для таких пациентов.*

Результаты клинических исследований продемонстрировали высокую иммуногенность трехкратной схемы иммунизации против дифтерии и столбняка у недоношенных младенцев с достижением нейтрализующих титров у 98% вакцинированных и четырехкратный прирост антител через 1–2 мес после первичной вакцинации без значимых различий с доношенными младенцами. Схожая иммуногенность достигается и при первичной иммунизации недоношенных младенцев против полиомиелита, причем независимо от сочетания различных типов вакцин.

Так, опубликованы данные, подтверждающие высокий уровень иммуногенности среди недоношенных, в том числе глубоконедоношенных, различных схем вакцинации против полиомиелита — как с применением только инактивированной полиовакцины, так и в сочетании с оральной живой вакциной.

Рожденные преждевременно дети, вакцинированные от гриппа в хронологическом возрасте 6 мес и старше, достигают и поддерживают защитные концентрации антител ко всем 3 штаммам, независимо от тяжести сопутствующей патологии.

Установлена эффективность пентавалентной ротавирусной вакцины у недоношенных детей в отношении предотвращения ротавирусного гастроэнтерита, требующего госпитализации: не выявлено ни одного случая ротавирусного гастроэнтерита среди 764 привитых недоношенных и, напротив, подтверждено 9 случаев ротавирусного гастроэнтерита среди 818 недоношенных, получивших плацебо (уровень доказательности 1B; см. табл. 1).

Иммунизация недоношенного младенца живыми вакцинами против кори, краснухи, паротита и ветряной оспы проводится уже на втором году жизни, и с учетом созревания иммунной системы к этому возрасту сопровожда-

ется высокой долей сероконверсии у преимущественного большинства привитых (более чем у 90% привитых против кори, краснухи и паротита и у 69% — против ветряной оспы), а также достижением защитных титров антител.

#### Течение поствакцинального периода

Частота и степень выраженности поствакцинальных реакций и осложнений, по данным многочисленных клинических исследований, схожи у недоношенных младенцев и детей, рожденных в срок. Некоторые исследования демонстрируют даже более благоприятный профиль безопасности большинства традиционных педиатрических вакцин у преждевременно родившихся младенцев в сравнении доношенными [13, 14].

Крупномасштабное исследование безопасности пентавалентной ротавирусной вакцины позволило подтвердить сходный уровень поствакцинальных реакций у вакцинированных недоношенных и доношенных, получивших плацебо (уровень доказательности 1B; см. табл. 1) [9]. Случаев поствакцинальных осложнений (инвагинация, анафилаксия) не отмечалось.

Подозрение на неблагоприятное влияние вакцинации и повышение эпизодов бронхиальной обструкции вирусной этиологии после проведения прививки было опровергнуто результатами другого исследования. Наблюдение за вакцинированными различными педиатрическими вакцинами недоношенными младенцами позволило продемонстрировать отсутствие риска развития обструктивного бронхита как в раннем, так и в отдаленном (до 30 дней) поствакцинальном периоде. Напротив, отмечалось снижение риска бронхиальной обструкции в течение 2 нед после иммунизации трехвалентной вакциной против кори, краснухи и паротита.

Однако, единственной отличительной особенностью поствакцинальных реакций у недоношенных является учащение эпизодов апноэ, брадикардии или десатурации в первые 48–72 ч после прививки, особенно при проведении первой прививки. При этом большинство исследователей указывают на доброкачественный характер кардиореспираторных эпизодов, которые проходят без последствий.

Среди факторов, связанных с повышенной вероятностью появления случаев апноэ или брадикардии после иммунизации необходимо отметить:

- хронологический возраст младенца <67–70 дней и массу тела при рождении <1500 г;
- тяжелое состояние и комплекс сочетанной патологии при рождении;
- апноэ в течение последних 24 ч непосредственно до вакцинации;
- апноэ после предыдущего введения вакцины [13].

При наличии высокого риска развития эпизода апноэ или брадикардии в поствакцинальном периоде рекомендуется планирование вакцинации в условиях стационара с кардиореспираторным контролем в первые 48–72 ч после прививки [13].

Результатами наблюдений недоношенных младенцев, страдающих бронхолегочной дисплазией, привитых различными видами педиатрических вакцин (инактивированной полиовакциной, АаКДС, конъюгированной пневмококковой и гемофильной, ротавирусной), доказано отсутствие существенной разницы в частоте развития респираторных нарушений (апноэ/брадикардии/десатурации) в поствакцинальном периоде по сравнению с вакцинированными детьми схожего гестационного возраста без бронхолегочной дисплазии [20].

Тем не менее, из-за опасений ухудшения состояния недоношенных в поствакцинальном периоде не следует откладывать необходимую иммунизацию. *Преимущества вакцинации преждевременно рожденных младенцев значительно перевешивают ее возможные риски.*

### Методика вакцинации и техника введения вакцин

Минимально допустимым началом основного плана педиатрической вакцинации недоношенных младенцев признается 2 мес, или 8 нед, жизни в соответствии с хронологическим (постнатальным) возрастом [3].

При проведении вакцинации необходимо соблюдать основные правила организации и проведения иммунопрофилактики (СП 3.3.2342-08) [21]. Профилактические прививки и специфическая иммунопрофилактика проводятся только в условиях медицинской организации — в стационаре или в процедурном кабинете поликлиники.

Перед введением препарата уточняется аллергоанамнез и проводятся полное физикальное обследование, взвешивание пациента, аускультация; оцениваются основные показатели жизнедеятельности, включающие измерение температуры тела, подсчет частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, сатурации кислородом крови. Профилактические прививки подлежат регистрации во всех необходимых учетных формах в соответствии с требованиями к организации вакцинопрофилактики, а именно в Истории развития новорожденного (форма № 097/у), Истории развития ребенка (форма № 063/у), Сертификате профилактических прививок (форма № 025-87), Истории болезни стационарного больного (форма № 003/у). После вакцинации ребенок должен находиться под наблюдением врача не менее 30 мин.

Инактивированные, рекомбинантные, конъюгированные полисахаридные вакцины и анатоксины рекомендовано вводить недоношенным младенцам внутримышечно преимущественно в четырехглавую мышцу бедра, на границе верхней и средней трети переднелатеральной поверхности. Применяемые иглы для внутримышечного введения должны иметь длину не менее 16 мм.

### Противопоказания к вакцинации [11, 12]

Абсолютные противопоказания к проведению вакцинации в зависимости от типа вакцины представлены в табл. 2 [11].

Острые инфекционные и неинфекционные заболевания, обострение хронических заболеваний являются временными противопоказаниями для проведения прививок. Плановые прививки проводятся через 1–2 нед после выздоровления либо в период реконвалесценции или ремиссии. При нетяжелых острых респираторных вирусных инфекциях, острых кишечных заболеваниях и других прививки проводятся сразу после нормализации температуры.

К дополнительным противопоказаниям к вакцинации пентавалентной ротавирусной вакциной следует отнести инвагинацию кишечника в анамнезе и врожденные пороки развития желудочно-кишечного тракта, предрасполагающие к ней; непереносимость фруктозы, недостаточность ферментов сахаразы и/или изомальтазы [9].

Вакцинация БЦЖ-М откладывается до исчезновения клинических проявлений тяжелых поражений нервной системы, тяжелых и среднетяжелых форм гемолитической болезни новорожденных, гнойно-септических заболеваний, генерализованных кожных поражений.

Стабильные неврологические состояния не несут в себе риска осложнений вакцинации, поэтому обширный опыт проведения иммунизации детей с детским церебральным параличом, болезнью Дауна свидетельствует о благоприятном течении поствакцинального периода.

Анемия не должна быть причиной отвода от прививки: после проведения вакцинации назначают соответствующее лечение, лишь тяжелая анемия требует выяснения причины с последующим планированием вакцинации.

Поддерживающее лечение хронического заболевания антибиотиками, эндокринными препаратами, сердечными, противоаллергическими, гомеопатическими средствами и другими само по себе не должно служить поводом для отвода от прививок. Врожденные пороки развития, в том числе пороки сердца, не являются поводом для отвода от прививок, которые проводятся по достижении компенсации расстройств.

Поскольку оперативное вмешательство представляет собой сильное стрессовое воздействие, способное влиять на иммунные реакции, иммунизацию без крайней необходимости проводить ранее чем через 3–4 нед не следует. В случае предстоящей плановой операции прививки следует провести не позже чем за 1 мес до операции.

**Таблица 2.** Абсолютные противопоказания к вакцинации [адапт. 11]

**Table 2.** Absolute contraindications to vaccination [adapt. 11]

Вакцина	Противопоказания
Все вакцины	Сильная реакция <sup>1</sup> или поствакцинальное осложнение на предыдущее введение <sup>2</sup> Непереносимость компонента вакцины, выражающаяся в тяжелых системных аллергических или анафилактических реакциях
Все живые вакцины, в т.ч. оральная полиомиелитная вакцина, ротавирусная вакцина	Иммунодефицитное состояние (первичное, подтвержденное) <sup>3</sup> Иммуносупрессия <sup>4</sup> , злокачественное новообразование Инвагинация кишечника в анамнезе, пороки развития желудочно-кишечного тракта (только для ротавирусной вакцины)
БЦЖ	Масса тела ребенка при рождении менее 2000 г. Келоидный рубец после предыдущей вакцинации Генерализованная БЦЖ-инфекция, выявленная у других детей в семье ВИЧ-инфекция с обнаружением нуклеиновых кислот ВИЧ-инфекция у матери, не получавшей трехэтапную химиопрофилактику
АКДС (цельноклеточная) <sup>5,6</sup>	Прогрессирующее заболевание нервной системы Афебрильные судороги в анамнезе Возраст старше 3 лет 11 мес 29 дней

**Таблица 2.** Абсолютные противопоказания к вакцинации [адапт. 11] (Окончание)

**Table 2.** Absolute contraindications for vaccination [adapt. 11] (Continued)

Вакцина	Противопоказания
АаКДС (бесклеточная)	Энцефалопатия неясной этиологии, развившаяся в течение 7 дней после предыдущего введения любой коклюшной вакцины Прогрессирующая энцефалопатия
Живая коревая вакцина, живая паротитная вакцина, краснушная вакцина, а также комбинированные ди-/тривакцины (корь-паротит / корь-краснуха-паротит)	Анафилактическая реакция на белок перепелиного яйца (кроме краснушной), аминокгликозиды Анафилактическая реакция на белок куриного яйца (кроме краснушной), аминокгликозиды
Вакцина против вирусного гепатита В	Анафилактическая реакция на пекарские дрожжи
Вакцины АДС, АДС-м, АД-м	Постоянных противопоказаний нет

Примечание. <sup>1</sup> — **сильной реакцией** считается температура выше 40 °С и местная реакция в виде гиперемии и отека свыше 8 см; <sup>2</sup> — к **поствакцинальному осложнению** относятся анафилактический шок; ангионевротический отек, синдром Стивенса–Джонсона, Лайелла, сывороточная болезнь; энцефалит; вакциноассоциированный полиомиелит; поражение центральной нервной системы с генерализованными или фокальными остаточными проявлениями, приводящими к инвалидности; энцефалопатия, серозный менингит, неврит, полиневрит, а также афебрильные судороги; генерализованная БЦЖ-инфекция, остит, остеомиелит, вызванные вакциной БЦЖ; артрит хронический, вызванный вакциной против краснухи; <sup>3</sup> — **иммунодефицитные состояния**, как первичные, так и вторичные, не являются противопоказанием к вакцинации инактивированными вакцинами. Детей с первичным иммунодефицитом вакцинируют всеми инактивированными вакцинами в периоде ремиссии интеркуррентного заболевания (МУ 3.3.1.1123-02. Мониторинг поствакцинальных осложнений и их профилактики); <sup>4</sup> — **иммуносупрессия** может наблюдаться при проведении лучевой терапии, а также при использовании преднизолона в дозе 2 мг/кг в сутки парентерально или *per os* (или 20 мг/сут детям весом >10 кг) в течение ≥14 дней. Таким пациентам допускается введение живых вакцин через ≥1 мес по окончании глюкокортикостероидной терапии; <sup>5</sup> — **при противопоказании введения АКДС или АаКДС-вакцин** иммунизацию продолжают дифтерийно-столбнячным анатоксином.

Note. <sup>1</sup> — **a strong reaction** is considered to be a temperature above 40 °C and a local reaction in the form of hyperemia and edema above 8 cm; <sup>2</sup> — **post-vaccinal complications** include anaphylactic shock; angioedema, Stevens-Johnson syndrome, Lyell disease, serum sickness; encephalitis; vaccine-associated poliomyelitis; lesion of the central nervous system with generalized or focal residual manifestations leading to disability; encephalopathy, serous meningitis, neuritis, polyneuritis, as well as afebrile seizures; generalized BCG infection, osteitis, osteomyelitis caused by the BCG vaccine; chronic arthritis caused by rubella vaccine; <sup>3</sup> — **immunodeficiency states**, both primary and secondary, are not a contraindication to vaccination with inactivated vaccines. Children with primary immunodeficiency shall be vaccinated with all inactivated vaccines during the remission of intercurrent disease. (MU 3.3.1.1123-02. Monitoring of Post-Vaccinal Complications and Their Prevention); <sup>4</sup> — **immunosuppression** can be observed during radiation therapy as well as when using prednisolone at a dose of 2 mg / kg per day parenterally or *per os* (or 20 mg / day for children weighing >10 kg) for ≥14 days. These patients are allowed for administration of live vaccines ≥1 month after glucocorticosteroid therapy; <sup>5</sup> — **in case of contraindication to administration of DTP or DTaP vaccines**, immunization shall be continued with diphtheria-tetanus toxoid; <sup>6</sup> — **DTaP (acellular) vaccine** is contraindicated in the development of encephalopathy of unknown etiology within 7 days after the previous administration of DTaP vaccine.

В нормативных документах, определяющих практику вакцинации в России, контакт с инфекционными больными не относится к противопоказаниям к вакцинации.

#### Вакцинация и введение препаратов крови, иммуноглобулинов [3, 12, 14]

Учитывая, что препараты и компоненты крови содержат специфические иммуноглобулины, инактивирующие живые вирусные вакцины, их введение может отрицательно влиять на эффективность некоторых аттенуированных (ослабленных) живых вакцин, таких как прививки против кори, краснухи, паротита и ветряной оспы. Поэтому иммунизацию перечисленными живыми вакцинами следует проводить не ранее чем по прошествии в среднем 3–6 мес после введения препаратов крови или специфических иммуноглобулинов (табл. 3).

С осторожностью вводится пентавалентная вакцина против ротавирусной инфекции у детей, получивших препараты крови менее чем за 42 дня до намеченной вакцинации [9].

В случае если вакцинированному живой вакциной ребенку вводят препарат или компонент крови ранее чем через 2 нед после прививки, его необходимо повторно привить с интервалом, указанным в табл. 3, основываясь на возможной неэффективности ранее проведенной вакцинации.

#### Вакцинация и гормональная терапия [12]

Дозой глюкокортикостероидных препаратов, вызывающей иммуносупрессию, является для преднизолона 2 мг/кг в сутки (или 20 мг/сут для детей весом >10 кг), принимаемой в течение ≥14 дней; введение живых вакцин этим детям допускается через ≥1 мес по окончании терапии. Использование такой дозы в течение <2 нед или меньших доз в течение более длительного периода позволяет вводить живые вакцины сразу по окончании курса лечения.

Применение поддерживающих доз стероидов, кратковременного курса не более 1 нед в любой дозе, а также ингаляционное, местное или внутрисуставное их применение, в виде глазных капель и спреев для носа не является противопоказанием к введению любых вакцин.

#### ВАКЦИНОПРОФИЛАКТИКА ОТДЕЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ МЛАДЕНЦЕВ

##### Вакцинация против туберкулеза [3, 15, 22]

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.

**Таблица 3.** Интервалы между введением препаратов крови и живых вакцин [10]

**Table 3.** Intervals between administration of blood products and live vaccines [10]

Компоненты/препараты крови		Доза	Интервал
Иммуноглобулины	Против гепатита А	1 доза	3 мес
	Против кори	250 ЕД	3 мес
	Против гепатита В	0,6 мл/кг	3 мес
	Против кори	1 доза	5 мес
	Против кори	2 дозы	6 мес
	Против бешенства	12–20 Ед/кг	6 мес
	Против ЦМВ	1 мл/кг	3–6 мес до 12 мес (для вакцины против кори)
	ИГ человека антирезус (профилактика резусотрицательным женщинам)	300 мкг	3 мес
Препараты крови	Отмытые эритроциты	10 мл/кг	Нет
	Эритроцитарная масса	10 мл/кг	3–5 мес
	Цельная кровь	10 мл/кг	6 мес
	Плазма, тромбомаасса	10 мл/кг	7 мес
ИГВВ — замещение при иммунодефицитных состояниях и тяжелых инфекциях		300–400 мг/кг	8 мес
ИГВВ — иммунологическая тромбоцитопеническая пурпура		400–1000 мг/кг	8–10 мес

Примечание. ИГВВ — иммуноглобулин для внутривенного введения.

Note. IGIA — immunoglobulin for intravenous administration.

К противопоказаниям к 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 необоснованных 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. Лишь у 3,4% вакцинированных было отмечено развитие лимфаденопатии в поствакцинальном периоде, что свидетельствует о безопасности вакцинации недоношенных младенцев и отсутствии риска осложнений [23].

Результатами исследования L. Negrete-Esqueda и A. Vargas-Origel [24] показан достигнутый сходный уровень туберкулиновой чувствительности через 8–12 нед после вакцинации БЦЖ в возрасте 2–3 мес жизни у недоношенных детей с гестационным сроком <35 нед и у рожденных в срок. Положительный туберкулиновый

ответ имел прямую зависимость с увеличением массы тела младенца.

Некоторые клинические исследования доказывают, что БЦЖ способствует повышению эффективности других вакцин у новорожденных путем активации адаптивного иммунитета и стимуляции Th1-хелперного иммунного ответа. В частности, по предварительным результатам исследования крови, проведенного A. Scheid и соавт. [25], доказано синергическое адъювантное влияние вакцины БЦЖ на иммуногенность вакцины против гепатита В, в том числе у недоношенных младенцев. В исследовании *in vitro* одновременное введение обеих вакцин способствовало продуцированию у них нескольких цитокинов, включая фактор созревания цитотоксических лимфоцитов (интерлейкин 12 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) недоношенным детям. Совместное введение вакцин БЦЖ и против гепатита В у мышей, в том числе у рожденных раньше срока, способствовало достижению более высоких титров антител IgG против вируса гепатита В в сравнении с отдельной вакцинацией.

#### Вакцинация против гепатита В [3, 18, 26]

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 заболеть 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 фор-

мой 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.

Тактика проведения иммунизации против гепатита В недоношенных младенцев зависит от массы тела при рождении и HBsAg-статуса матери (табл. 4). Поскольку вакцина против гепатита В, введенная недоношенному младенцу весом <2000 г при рождении, может быть неэффективна как по результатам уровня антител, так и по частоте достигаемой сероконверсии, вакцинацию следует начинать такому ребенку в хронологическом возрасте 1 мес (30 дней). Однако, если мать маловесного недоношенного младенца является носителем HBsAg или статус ее неизвестен, вакцинация против гепатита В должна проводиться в первые 12 ч жизни одновременно с введением специфического иммуноглобулина, т.к. эти меры дают шанс на снижение риска заражения вирусом гепатита В.

Специфический иммуноглобулин (ГепВИГ) для пассивной иммунопрофилактики вводят внутримышечно одновременно с вакциной в разные участки тела: Антигеп (НПК «Комбиотех» / НПО «Микроген» / НПО «Биомед») — в дозе 100 МЕ (2 мл), Неогепатект (Biotest Pharma, Германия) — в дозе 20–50 МЕ/кг (0,4 мл/кг, не менее 2 мл).

**Таблица 4.** Вакцинация против гепатита В недоношенных и маловесных детей в зависимости от веса при рождении и HBsAg-статуса матери [адапт. 15, 18, 26]

**Table 4.** Vaccination against hepatitis B of premature and low birth-weight infants depending on birth weight and mother's HBsAg status [adapt. 15, 18, 26]

HBsAg-статус матери	Младенцы ≥2000 г	Младенцы <2000 г
Позитивный	Вакцина против гепатита В + специфический ИГ (в первые 12 ч жизни)	Вакцина против гепатита В + специфический ИГ (в первые 12 ч жизни)
	Вакцинация по схеме 0–1–2–12 мес	Вакцинация по схеме 0–1–2–12 мес
	Контроль HBsAg и уровня антиHBs антител через 1–2 мес после завершающей дозы вакцины	Контроль уровня HBsAg и антиHBs антител через 1–2 мес после завершающей дозы вакцины
	Повторный курс вакцинации у лиц, негативных по HBsAg и антиHBs антител (<10 мМЕ/мл), по схеме 0–1–6 мес	Повторный курс вакцинации у лиц, негативных по HBsAg и антиHBs антител (<10 мМЕ/мл), по схеме 0–1–6 мес
Неизвестен	Вакцина против гепатита В (в первые 12 ч жизни). Специфический ИГ при выявлении HBsAg у матери (не позднее 7-х сут жизни)	Вакцина против гепатита В + специфический ИГ (в первые 12 ч жизни)
	Дальнейшее решение вопроса о схеме вакцинации по результатам исследования HBsAg-статуса матери	Дальнейшее решение вопроса о схеме вакцинации по результатам исследования HBsAg-статуса матери
Негативный	Первая доза вакцины при рождении	Первая доза вакцины в хронологическом возрасте 30 дней (1 мес жизни)
	Вакцинация по стандартной схеме 0–1–6 мес	Вакцинация по стандартной схеме 0–1–6 мес

Примечание. ИГ — иммуноглобулин.

Note. IG — immunoglobulin.

Экстренная вакцинация перед операцией, массивной гемотрансфузией проводится по схеме 0–7–21-й день с дальнейшим введением 4-й дозы через 12 мес от начала вакцинации.

Результаты исследований иммуногенности вакцин против гепатита В доказывают, что прерывание схемы вакцинации не требует возобновления всего курса прививок. Следует как можно раньше ввести последующую дозу с минимальным интервалом 4 нед. Третья/завершающая доза вакцины должна вводиться с интервалом не ранее рекомендованного после введения первой дозы в зависимости от выбранной схемы вакцинации. Контроль титров антиHBs-антител рекомендуется лишь детям групп риска, находящимся на гемодиализе, с иммунодефицитным состоянием, а также детям от матерей-носителей одновременно с определением HBsAg через 1 и 3 мес после законченной схемы иммунизации против гепатита В. При выявлении низкого уровня сывороточных антиHBs-антител (<10 мМЕ/мл) необходимо повторное проведение вакцинации по стандартной схеме 0–1–6 мес.

Однократная ревакцинация показана детям, имеющим домашний контакт с носителем HBsAg или больным любой формой вирусного гепатита В, через 7 лет после завершения схемы первичной иммунизации.

#### Иммунизация против РСВ-инфекции [7]

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 глубоко-недоношенные 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 рекомендация проведения иммунопрофилактики паливизумабом имеют уровень доказательности 1А** (см. табл. 1):

- 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\* (1А);
- дети, рожденные до 28 нед 6 дней гестации, — в первые 12 мес жизни не менее 3 инъекций препарата в период сезона инфекции (1А);
- пациенты с бронхолегочной дисплазией до 12 мес жизни, нуждающиеся в постоянной медикаментозной терапии и/или дополнительной оксигенации в связи с тяжелым течением заболевания в последние 6 мес, — не менее 3 инъекций в период сезона инфекции (1А).

**Иммунопрофилактика РСВ-инфекции тяжелого течения показана пациентам следующих групп** (уровень доказательности 2А; см. табл. 1):

- 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 (2А);
- дети в возрасте с 12 до 24 мес жизни с установленным диагнозом бронхолегочной дисплазии (определяемой как потребность в кислороде в постконцептуальном

возрасте 36 нед), которым требовалась патогенетическая терапия (диуретики, бронходилататоры, глюкокортикостероиды и др.) в последние 6 мес (2А);

- дети с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, не оперированными или частично скорректированными, независимо от гестационного возраста при рождении, до 24 мес жизни при наличии (2А):
  - сердечной недостаточности функционального класса II–IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), I–III степени по Василенко–Стражеско, требующей медикаментозного лечения (2А);
  - легочной гипертензии средней или тяжелой степени (давление в легочной артерии  $\geq 40$  мм рт.ст. по результатам эхокардиографии) (2А);
- дети с врожденными пороками сердца после операции на сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения или экстракорпоральной мембранной оксигенации, которым проводилась иммунопрофилактика РСВ-инфекции, требуют дополнительного введения паливизумаба сразу после стабилизации состояния (следует помнить, что при использовании аппарата искусственного кровообращения / экстракорпоральной мембранной оксигенации отмечается снижение концентрации препарата в плазме крови более чем на 50%) (2А).

**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, повреждение спинного мозга, болезни периферической нервной системы; пациентам с перивентрикулярной лейкомаляцией и церебральным параличом в случаях, когда зафиксировано нарушение дыхательной функции;
- 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 IgG<sub>1</sub>, воздействующим на эпитоп А антигена белка слияния F оболочки вируса. Молекула паливизумаба состоит из человеческих (95%) и мышиных (5%) аминокислотных последовательностей. 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.

**Принятие решения о проведении пассивной иммунизации паливизумабом пациентам с перечисленными выше патологиями осуществляет консилиум специали-**

\* Сезон инфекции в РФ — с ноября по апрель

стов на основании результатов оценки риска развития РСВ-инфекции тяжелого течения.

Разовая доза препарата составляет 15 мг/кг массы тела ребенка. Для разведения используется только стерильная вода для инъекций. Приготовленный раствор хранят не более 3 ч. Вводят препарат внутримышечно, предпочтительно в наружную боковую область бедра. Инъекции проводятся ежемесячно в течение всего эпидемического сезона. Допустимое отклонение  $\pm 5$  дней. Курс иммунопрофилактики может включать от 3 до 5 инъекций препарата в зависимости от даты рождения ребенка. Эффективность курса профилактики кратностью менее 3 инъекций в клинических исследованиях не доказана. Количество инъекций определяется датой назначения курса иммунопрофилактики и особенностями сезонного течения РСВ-инфекции в конкретном регионе. Назначение иммунопрофилактики показано в соответствии с сезонным пиком заболеваемости. По данным российского эпидемиологического исследования, пик заболеваемости РСВ-инфекцией в Российской Федерации приходится на ноябрь–апрель.

С осторожностью назначать пациентам с тромбоцитопенией или нарушениями системы свертывания крови.

Паливизумаб не препятствует развитию иммунитета при вакцинации, поэтому возможно проведение традиционной активной иммунизации как за сутки до введения препарата, так и на следующий день.

#### **Вакцинация против пневмококковой инфекции [27]**

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 асплезией, 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.

#### **Вакцинация против ротавирусной инфекции [28]**

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.

Детям, которым в течение последних 42 дней проводилась гемотрансфузия или вводились иммуноглобулины, вакцинацию проводят с осторожностью.

#### **Вакцинация против гемофильной инфекции [29]**

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  $\leq 28$  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 [30]**

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

#### **Вакцинация против вирусного полиомиелита [3]**

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 [10]**

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 час от контакта) вводят иммуноглобулин против гепатита В человека.

Пассивная профилактика гепатита А в очаге инфекции проводится иммуноглобулином нормальным человеческим в максимально ранние сроки, но не позднее 2-х 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 предупреждение 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.

### **ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ**

Не указан.

### **FINANCING SOURCE**

Not specified.

### **КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ**

Авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов, который необходимо обнародовать.

### **CONFLICT OF INTEREST**

Not declared.

### **ORCID**

**Л.С. Намазова-Баранова**

<http://orcid.org/0000-0002-2209-7531>

**Е.А. Вишнёва**

<http://orcid.org/0000-0001-7398-0562>

**М.В. Федосеенко**

<http://orcid.org/0000-0003-0797-5612>

**Л.Р. Селимзянова**

<http://orcid.org/0000-0002-3678-7939>

**И.А. Беляева**

<http://orcid.org/0000-0002-8717-2539>

**И. В. Давыдова**

<http://orcid.org/0000-0002-7780-6737>

### **СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. *Рожденные слишком рано: доклад о глобальных действиях в отношении преждевременных родов* [интернет]. — ВОЗ; 2014. — 126 с. [Born too soon: the global action report on preterm birth [Internet]. WHO; 2014. 126 p. (In Russ).] Доступно по: [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/born\\_too\\_soon/ru/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/ru/). Ссылка активна на 16.07.2018.

2. *Принципы этапного выхаживания недоношенных детей.* / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2013. — 238 с. [Printsipy etapnogo vykhazhivaniya nedonoshennykh detei. Ed by L.S. Namazova-Baranova. Moscow: PEDIATR; 2013. 238 p. (In Russ).]

3. Таточенко В.К. Вакцинация недоношенных и маловесных детей // *Педиатрическая фармакология.* — 2013. — Т.10. — №4 — С. 30–36. [Tatochenko VK. Vaccination of premature/low-birth-weight children. *Pediatric pharmacology.* 2013;10(4):30–36. (In Russ).] doi: 10.15690/pf.v10i4.752.

4. Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., и др. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета недоношенных детей с тяжелым гипоксическим-ишемическим поражением центральной нервной системы // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* — 2017. — Т.62. — №3 — С. 59–65. [Ust'janceva LS, Chistjakova GN, Remizova II, et al. Features of innate and adaptive

immunity in preterm infants with hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system. *Rossiyskiy Vestnik Perinatologii i Pediatrii (Russian Bulletin of Perinatology and Pediatrics)*. 2017;62(3):59–65. (In Russ.) doi: 10.21508/1027-4065-2017-62-3-59-65.

5. Simon AK, Hollander GA, McMichael A. Evolution of the immune system in humans from infancy to old age. *Proc Biol Sci*. 2015;282(1821):20143085. doi: 10.1098/rspb.2014.3085.

6. Жукова А.С. Особенности иммунитета у недоношенных новорожденных детей с респираторными нарушениями инфекционного и неинфекционного генеза: Дис. ... канд. биол. наук. — М.; 2017. — 131 с. [Zhukova AS. Osobennosti immuniteta u nedonoshennykh novorozhdennykh detei s respiratornymi narusheniyami infektsionnogo i neinfektsionnogo geneza. [dissertation] Moscow; 2017. 131 p. (In Russ.)] Доступно по: [http://www.rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/about\\_rsmu/disser/5/d\\_zhukova\\_as.pdf](http://www.rsmu.ru/fileadmin/rsmu/img/about_rsmu/disser/5/d_zhukova_as.pdf). Ссылка активна на 12.10.2018.

7. Клинические рекомендации по иммунопрофилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2016. [Klinicheskie rekomendatsii po immunoprofilaktike respiratorno-sintsital'noi virusnoi infektsii u detei [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2016. (In Russ.)] Доступно по: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_irs.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_irs.pdf). Ссылка активна на 12.08.2018.

8. Fauroux B, Gouyon JB, Roze JC, et al. Respiratory morbidity of preterm infants of less than 33 weeks gestation without bronchopulmonary dysplasia: a 12-month follow-up of the CASTOR study cohort. *Epidemiol Infect*. 2014;142(7):1362–1374. doi: 10.1017/S0950268813001738.

9. Cortese MM, Parashar UD; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of rotavirus gastroenteritis among infants and children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-2):1–25.

10. Таточенко В.К., Озеретковский Н.А. Иммунопрофилактика-2018. Справочник. 13-е изд., расш. — М.: Боргес; 2018. — 274 с. [Tatochenko VK, Ozeretskovskii NA. Immunoprofilaktika-2018. Spravochnik. 13th ed., enlarged. Moscow: Borges; 2018. 274 p. (In Russ.)]

11. 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. [Vaktsinoprofilaktika. Meditsinskie protivopokazaniya k provedeniyu profilakticheskikh privivok preparatami natsional'nogo kalendarya privivok. Metodicheskie ukazaniya MU 3.3.1.1095-02 3.3.1 (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 09.01.2002). Moscow; 2018. (In Russ.)] Доступно по: <http://legalacts.ru/doc/mu-3311095-02-331-vaktsinoprofilaktika-meditsinskie-protivopokazaniya-k/>. Ссылка активна на 12.10.2018.

12. 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. [Monitoring postvaktsinal'nykh oslozhnenii i ikh profilaktika. Metodicheskie ukazaniya MU 3.3.1.1123-02 (utv. Glavnym gosudarstvennym sanitarnym vrachom RF 26.05.2002). Moscow; 2018. (In Russ.)] Доступно по: <http://legalacts.ru/doc/mu-3311123-02-331-vaktsinoprofilaktika-monitoring-postvaktsinalnykh-oslozhnenii/>. Ссылка активна на 12.10.2018.

13. Resch B. Vaccination of preterm infants. *J Neonatal Biol*. 2014;(3):e107. doi: 10.4172/2167-0897.1000e107.

14. National Center for Immunization and Respiratory Diseases. General recommendations on immunization — recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2011;60(2):1–64.

15. Приказ Министерства здравоохранения РФ № 125н от 21 марта 2014 г. «Об утверждении регионального календаря профилактических прививок и календаря профилактических прививок по эпидемическим показаниям». С изменениями и дополнениями от 16 июня 2016 г., 13 апреля 2017 г. [Order of the Ministry of Health of the RF № 125n «Ob utverzhdenii regional'nogo kalendarya profilakticheskikh privivok i kalendarya profilakticheskikh privivok po epidemicheskim pokazaniyam» dated March 21, 2014. (In Russ.)] Доступно по: <http://base.garant.ru/70647158/>. Ссылка активна на 12.07.2018.

16. Baxter D. Vaccine responsiveness in premature infants. *Hum Vaccin*. 2010;6(6):506–511. doi: 10.4161/hv.6.6.12083.

17. Czajka H, Lauterbach R, Pawlik D. Vaccination of preterm infants by polyvalent vaccines: immunogenicity and safety- review of literature. *Dev Period Med*. 2014;18(3):360–366.

18. Saari TN; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Immunization of preterm and low birth weight infants. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. *Pediatrics*. 2003;112(1):193–198. doi: 10.1542/peds.112.1.193.

19. Gagneur A, Piquier D, Quach C. Immunization of preterm infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(11):2556–2563. doi: 10.1080/21645515.2015.1074358.

20. Montague EC, Hilinski JA, Williams HO, et al. Respiratory decompensation and immunization of preterm infants. *Pediatrics*. 2016;137(5):e20154225. doi: 10.1542/peds.2015-4225.

21. Санитарно-эпидемиологические правила СП 3.3.2342-08. Обеспечение безопасности иммунизации (утв. постановлением Главного государственного санитарного врача РФ 3.03.2008, № 15). — М.; 2008. [Sanitarno-epidemiologicheskie pravila SP 3.3.2342-08. Obespechenie bezopasnosti immunizatsii (utv. postanovleniem Glavnogo gosudarstvennogo sanitarnogo vracha RF 3.03.2008, № 15). Moscow; 2008. (In Russ.)] Доступно по: <http://base.garant.ru/12159902/53f89421bbdaf741eb2d1ecc4ddb4c33/>. Ссылка активна на 10.10.2018.

22. БЦЖ вакцины: документ по позиции ВОЗ – февраль 2018 // Еженедельный эпидемиологический бюллетень. — 2018. — Т.93. — №8 — С. 73–96. [BCG vaccines: WHO position paper – February 2018. *Wkly Epidemiol Rec*. 2018;93(8):73–96. (In Russ.)] Доступно по: [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/PP\\_bcg\\_2018\\_RU.pdf](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/PP_bcg_2018_RU.pdf). Ссылка активна на 16.07.2018.

23. Saroha M, Faridi MM, Batra P, et al. Immunogenicity and safety of early vs delayed BCG vaccination in moderately preterm (31–33 weeks) infants. *Hum Vaccin Immunother*. 2015;11(12):2864–2871. doi: 10.1080/21645515.2015.1074361.

24. Negrete-Esqueda L, Vargas-Origel A. Response to bacillus Calmette-Guérin vaccine in full-term and preterm infants. *Am J Perinatol*. 2007;24(3):183–189. doi: 10.1055/s-2007-970080.

25. Scheid A, Borriello F, Pietrasanta C, et al. Adjuvant effect of bacille Calmette-Guérin on hepatitis B vaccine immunogenicity in the pre-term and term newborn. *Front Immunol*. 2018;9:29. doi: 10.3389/fimmu.2018.00029.

26. Вакцины против гепатита В: документ по позиции ВОЗ – июль 2017 // Еженедельный эпидемиологический бюллетень. — 2017. — Т.92. — №27 — С. 369–392. [Hepatitis B vaccines: WHO position paper – July 2017. *Wkly Epidemiol Rec*. 2017;92(27):369–392. (In Russ.)] Доступно по: [http://www.who.int/wer/2017/pp\\_hepb\\_2017\\_ru.pdf?ua=1](http://www.who.int/wer/2017/pp_hepb_2017_ru.pdf?ua=1). Ссылка активна на 16.07.2018.

27. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2018. [Klinicheskie rekomendatsii po vaktsinoprofilaktike pnevmokokkovoï infektsii u detei [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2018. (In Russ.)] Доступно по: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_vacpnev2018.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vacpnev2018.pdf). Ссылка активна на 12.08.2018.

28. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции у детей [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2017. [Klinicheskie rekomendatsii po vaktsinoprofilaktike rotavirusnoï infektsii u detei [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2017. (In Russ.)] Доступно по: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_vri.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_vri.pdf). Ссылка активна на 12.08.2018.

29. Вакцинопрофилактика гемофильной инфекции типа b у детей. Руководство. / Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой. — М.: ПедиатрЪ; 2016. — 32 с. [Vaktsinoprofilaktika gemofil'noi infektsii tipa b u detei. Rukovodstvo. Ed by A.A. Baranov, L.S. Namazova-Baranova. Moscow: Pediatr'; 2016. 32 p. (In Russ.)]

30. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике менингококковой инфекции у детей [интернет]. — М.: Союз педиатров России; 2017. [Klinicheskie rekomendatsii po vaktsinoprofilaktike meningokokkovoï infektsii u detei [Internet]. Moscow: Soyuz pediatrov Rossii; 2017. (In Russ.)] Доступно по: [http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr\\_meninf.pdf](http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_meninf.pdf). Ссылка активна на 12.08.2018.