

**В.К. Таточенко**

Научный центр здоровья детей РАМН, Москва, Российская Федерация

# Вакцинация недоношенных и маловесных детей

### Контактная информация:

Таточенко Владимир Кириллович, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник НЦЗД РАМН

Адрес: 119991, Москва, Ломоносовский проспект, д. 2, стр. 1, тел.: (495) 967-14-21

Статья поступила: 07.05.2013 г., принята к печати: 24.07.2013 г.

Статья посвящена вакцинации недоношенных/маловесных детей, что является крайне актуальным вопросом — эти дети наиболее подвержены инфекционным болезням, в том числе контролируемым, но их вакцинация пугает специалистов своими возможными нежелательными реакциями со стороны еще незрелого организма на введение иммуотропного вещества. Автором показаны особенности иммунного ответа недоношенных новорожденных, в частности Т-клеточного звена, что необходимо учитывать при вакцинации. Особое внимание уделено безопасности вакцин — риску развития эпизодов апноэ с/без брадикардии, их влиянию на частоту обструктивных эпизодов, воздействию на организм одновременного введения нескольких вакцин. Кроме того, в статье обсуждаются вопросы иммуногенности и реактогенности различных вакцин при их введении маловесным детям.

**Ключевые слова:** вакцинация, иммуногенность, реактогенность, безопасность, недоношенные и маловесные дети. (Педиатрическая фармакология. 2013; 10 (4): 30–36)

30

### ВВЕДЕНИЕ

Вакцинация от многих инфекций, проводимая в первые месяцы жизни ребенка, имеет целью предотвращение тяжелых в этом возрасте болезней. В большей мере это относится к детям, родившимся недоношенными (до 37-й нед гестации) или с низким весом (менее 2500 г) при рождении. Так, среди детей, заболевающих коклюшем в первые месяцы жизни, риск для недоношенных составляет 1,86 [1]; пневмококковая инфекция составляет более 10% неонатального сепсиса, поэтому недоношенные дети страдают в первую очередь [2]. Существенна и роль *Haemophilus influenzae* type b (Hib-инфекция), наиболее часто вызывающей заболевания в первые месяцы жизни (менингит, пневмония, сепсис и т.д.); относительный риск для недоношенных детей оценивается в 1,5 [3].

Именно поэтому остро стоит вопрос о своевременном проведении иммунопрофилактики недоношенным и маловесным детям, адекватности и безопасности

существующих и широко применяемых в практике вакцин для такой категории детей. Разработка персонализированного календаря вакцинации для детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, является приоритетной задачей научной платформы «Педиатрия» [4]. Однако, за последние 15–20 лет по данной теме накоплены убедительные данные, которыми мы хотим поделиться с читателями, причем в последние годы особое внимание было уделено вопросам о проведении прививок глубоко недоношенным детям.

### ИММУННЫЙ ОТВЕТ НЕДОНОШЕННЫХ

На основании имеющихся данных показано, что в целом иммунная система недоношенных способна отвечать на антигенные стимулы; как и у доношенных детей, с возрастом эта способность у них усиливается. Вот почему введение бустерной дозы для инактивиро-

**V.K. Tatchenko**

Scientific Center of Children's Health, Moscow, Russian Federation

## Vaccination of Premature/Low-Birth-Weight Children

The article is dedicated to vaccination of premature/low-birth-weight children. This is an extremely topical issue as these children are the most susceptible to infectious diseases, including controlled diseases; however, specialists are reluctant to vaccinate them due to possible unfavorable responses of premature bodies to the introduction of an immunotropic agent. The author presents peculiarities of immune response of premature infants, of the T-cell level in particular, which are to be taken into account during vaccination. Special attention is given to the safety of vaccines — risk of development of apnea episodes with/without bradycardia, their influence on the frequency of obstructive episodes and effect of simultaneous introduction of several vaccines on body. Moreover, the article sets forward issues of immunogenicity and reactogenicity of various vaccines when administered to low-birth-weight children.

**Key words:** vaccination, immunogenicity, reactogenicity, safety, premature and low-birth-weight children.

(Pediatricheskaya farmakologiya — Pediatric pharmacology. 2013; 10 (4): 30–36)

ванных вакцин на 2-м году жизни дает намного более сильный ответ, чем при использовании курсов вакцинации, ограничивающихся первым годом жизни.

В результате сокращения длительности гестации недоношенный ребенок рождается с иммунной системой, отличающейся от таковой доношенного ребенка. А поскольку вакцины создавались для детей с нормальным сроком гестации, их использование у недоношенных может претерпевать определенные трудности как технического, так и психологического характера не только у родителей, но и у медицинских работников. В то же время имеющиеся данные показывают, что в целом иммунную систему недоношенных нельзя считать полностью дефицитной, справедлив скорее термин «незрелая».

У недоношенных детей слабость врожденной системы иммунитета проявляется снижением способности дендритных клеток и макрофагов захватывать и представлять антигены. Также у них снижена выработка противовоспалительных цитокинов, что может повлиять на силу иммунного ответа, хотя, как и у доношенных детей, с возрастом эта способность усиливается [5].

Адаптивные иммунные реакции, связанные с функциями Т и В лимфоцитов, у недоношенных детей снижены, в основном за счет «ограниченного репертуара» рецепторов на этих клетках. Как показали исследования В.М. Студеникина, у детей с гестационным возрастом (ГВ) 34–36 нед полностью сформированы популяции Т и В клеток, хотя у 20% лимфоцитов имеет место ко-экспрессия маркеров ранних стадий (CD36+/CD1+, CD38+/CD71+). У детей с ГВ 28–33 нед в крови циркулируют нормальные клеточные популяции, но на протяжении всего неонатального периода высок процент малодифференцированных субпопуляций. В обеих группах отмечается повышенное количество В-клеточных популяций, а на протяжении 1-го месяца жизни происходит, особенно у детей с ГВ 28–30 нед, нормализация экспрессии основных рецепторов (CD3+, CD4+< CD8+) наряду со снижением числа малодифференцированных субпопуляций [6].

Известно, что дети первого года жизни слабо отвечают на введение Т-зависимых антигенов (например, на полисахариды), эта особенность еще более характерна для недоношенных. Они чаще отвечают выработкой IgM-антител с медленным переключением на IgG-ответ [7].

Т-клеточный ответ у недоношенных в сравнении с доношенными новорожденными характеризуется меньшим числом циркулирующих CD4(+)CD45RO(+) клеток памяти и CD4(+)CD69(+)IFN- $\gamma$ (+) клеток, активируемых стафилококковым энтеротоксином в возрасте как 2, так и 7 мес. После иммунизации против полиомиелита инактивированной вакциной по схеме 2–4–6 мес обе группы детей имели сходную частоту полиовирусспецифических клеток памяти CD4(+)CD45RO(+)CD69(+)IFN- $\gamma$ (+), хотя периферические мононуклеары недоношенных детей обладали меньшей полиовирусспецифической лимфопрлиферативной активностью. Эта работа показала, что Т-клеточный ответ недоношенных детей имеет определенные ограничения по сравнению с доношенными,

по крайней мере, в течение большей части первого года жизни [8].

Клеточный иммунитет у новорожденных, особенно недоношенных, поляризован в сторону Th2 системы при относительной слабости Th1 реакций, хотя численность Т клеток у них выше, чем у взрослых [9]. Указанный факт может определять субоптимальную реакцию недоношенных на БЦЖ, размножающихся в фагосомах клеток, а снижение активности цитотоксических (Тс) клеток — на введение аттенуированных вирусных вакцин [например, на нулевую дозу оральной полиовакцины (ОПВ)], размножающихся в цитозоле клеток [10].

К началу вакцинации (2–3 мес) иммунная система у недоношенных детей по таким показателям, как число лимфоцитов, Т и В клеток, соотношение CD4/CD8, уступает таковым у доношенных детей. Подавлять иммунный ответ могут и стероиды, которые получают многие недоношенные по поводу хронических легочных процессов. Тем не менее, хотя на введение большинства вакцин они вырабатывают более слабый ответ, он достаточен для защиты недоношенных детей [11].

Трансплацентарный перенос материнских антител (IgG), защищающий новорожденных от некоторых инфекций, у недоношенных (особенно у родившихся до 32-й нед гестации) снижен. Это показывает, с одной стороны, важность своевременной прививки для недоношенных, а с другой — снижает нейтрализующее влияние материнских антител на некоторые вакцинные антигены [12, 13].

## БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИН

**Особенности реакции недоношенных детей на вакцины.** Достаточно неожиданным оказался отличный профиль безопасности в отношении обычных реакций на вакцины, вводимые недоношенным и маловесным детям, в сравнении с доношенными детьми. Единственным исключением можно считать учащение эпизодов апноэ (сопровождающихся брадикардией или без нее) и десатурации, отмечаемых большинством авторов [14–17].

Наблюдения за 473 недоношенными детьми весом < 1500 г (средний вес 910 [375–1495] г), средним ГВ 27,6 (22,6–34,3) нед, ГВ к моменту вакцинации 37,4 (31,5–48,3) нед показали, что общие (лихорадка) и местные реакции имели всего 2,8% детей; но 10% имели эпизоды апноэ с/без брадикардии [18].

В другой серии наблюдений за 411 недоношенными (средний ГВ 27 нед, вес < 1000 г) после вакцинации в возрасте 2 мес эпизоды апноэ потребовали искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у 5,3% детей [19].

Эти эпизоды развиваются, как правило, в течение 48, реже 72 ч после вакцинации, причем они чаще наблюдаются у детей с малыми сроками гестации, имевшими подобные эпизоды до вакцинации. К факторам риска относят также приступы апноэ за 24 ч до иммунизации, более тяжелое состояние после родов, возраст менее 70 дней или вес менее 1500 г [13, 18, 20].

Далеко не все регистрируемые приступы апноэ связаны непосредственно с введением вакцины, что было показано в контролируемом исследовании 197 детей с ГВ  $\leq$  27 нед и весом  $\leq$  1000 г: введе-

ние на 55–60-й день жизни вакцины для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша с ацеллюлярным коклюшным компонентом (АаКДС) не сопровождалось большей частотой осложнений по сравнению с детьми невакцинированной контрольной группы. Так, пролонгированные приступы апноэ имели место, соответственно у 16 и 20,4% детей, брадикардия — у 58,1 и 56,1%. В пересчете на 1 ребенка частота апноэ составила 0,5 в обеих группах, а брадикардии, соответственно, 2,6 и 2,7 [21].

Хотя эпизоды апноэ не всегда связаны с вакцинацией, апноэ после предыдущего введения вакцины представляет собой фактор риска его повторения при введении следующей дозы вакцины. Так, мониторинг осложнений вакцинации в одной из провинций Австралии за 3 года показал, что 7 из 38 привитых недоношенных детей имели повторные эпизоды апноэ с/без брадикардии. Ни один из этих 7 детей не дал 3-го приступа при последующей иммунизации. Ни один из 8 доношенных детей, давших апноэ после прививки, не имели повторных эпизодов [22].

Большинство авторов указывает на доброкачественный характер апноэ/кардиореспираторных эпизодов, не оставляющих длительных последствий [23, 24].

**Частота реакций на введение АКДС.** Вакцина для профилактики дифтерии, столбняка, коклюша с цельноклеточным коклюшным компонентом (АКДС) считается наиболее реактогенной из числа календарных вакцин. Ее введение недоношенным детям хотя и сопровождалось развитием нежелательных эпизодов, считалось в свое время безопасным. Так, при вакцинации 98 детей (ГВ 24–31 нед, средний возраст 80,6 дней) апноэ с/без брадикардии развились у 20%, чаще всего без десатурации, и прекратились самопроизвольно. Вмешательство (дополнительный кислород) потребовалось 5 детям с меньшим ГВ и более длительно находившимся на ИВЛ; в целом авторы указывают на клиническую малозначимость данных эпизодов [25]. Тем не менее Американская академия педиатрии в 1999 г. рекомендовала использовать у недоношенных детей вакцину с ацеллюлярным коклюшным компонентом — АаКДС [26].

**Частота реакций на введение одной или нескольких вакцин одновременно.** Необходимость одновременного введения нескольких вакцин ставит вопрос о травматичности данной процедуры как для доношенных, так для недоношенных детей, у которых в силу проведения дополнительных медицинских процедур график инвазивных вмешательств и так отличается перегруженностью.

Наиболее полно вопрос безопасности одновременного введения нескольких препаратов недоношенным был изучен в проспективном исследовании у 239 детей среднего ГВ (28 нед), 70% из которых получили одну из 5 вакцин (в т.ч. АаКДС) и 30% — несколько вакцин одновременно (около половины из них по 5 вакцин). 52% детей не имели приступов апноэ, брадикардии или десатурации ни до, ни в течение 72 ч после иммунизации; у 32% детей, имевших такие приступы до введения вакцин, они не участились после вакцинации. Приступы появились впервые после иммунизации у 24 (10%) детей и участились еще у 15 (6%). При введении отдельных

вакцин чаще всего возникали эпизоды после АаКДС (22%), ПКВ7 (12%) и Hib (11%), тогда как после ИПВ — всего 1%, а после ВГВ ни одного случая зафиксировано не было. При введении нескольких вакцин одновременно эпизоды возникали у 32% детей. Все эпизоды окончились благополучно [27].

**Влияние вакцинации на частоту обструктивных эпизодов.** Недоношенные дети особо подвержены инфекциям, вызванным респираторно-синцитиальными и риновирусами, протекающим с обструктивным компонентом. При развитии в поствакцинальном периоде их нередко связывают с вакцинацией. Подобная связь была изучена на контингенте в 6155 недоношенных детей (из них 605 глубоконедоношенных) в течение 5 лет. Введение инактивированных вакцин (АаКДС, Hib, ПКВ7) детям с разной патологией [бронхолегочная дисплазия (БЛД), ВИЧ, муковисцидоз и др.] приводило к снижению риска инфекции [ОР (отношение риска развития инфекции в группе привитых по сравнению с группой контроля, не получавших вакцинацию) 0,83] на 8–14-й день после прививки; снижение было значительно выше при введении ОПВ (ОР 0,40). У недоношенных детей без этой патологии значительное снижение частоты обструктивных эпизодов наблюдалось на 8–14-й день после введения живых аттенуированных вирусных вакцин: ОР 0,68 после MMR; 0,70 — после ОПВ и 0,71 — после ветряночной вакцины. На 15–30-й дни наблюдалось снижение риска заболевания после MMR (ОР 0,83) и недостоверно в последующие 2 нед (ОР 0,86) [28].

**Методика введения вакцин недоношенным детям.** Все исследователи считают вполне допустимым начало вакцинации в возрасте 2 мес (8 нед). Особо следует остановиться на вакцинопрофилактике гепатита В (данный вопрос будет более подробно освещен ниже).

Отводы от профилактических прививок чаще всего получают дети с признаками текущей инфекции, выраженной кардиореспираторной нестабильности, отсутствием прибавки веса. В то же время важно отметить, что наличие БЛД, зависимость ребенка от кислорода (вплоть до потребности во вспомогательной вентиляции) противопоказанием для вакцинации не считается, поскольку у многих детей с БЛД это состояние может длиться месяцы и годы.

Предпочтительным местом введения внутримышечных вакцин у недоношенных детей (как и у доношенных) является четырехглавая мышца бедра. Используют иглы длиной 16 мм, которые вводят в мышцу под прямым углом.

## ИММУНОГЕННОСТЬ И РЕАКТОГЕННОСТЬ ВАКЦИН У НЕДОНОШЕННЫХ

**Вакцины против дифтерии и столбняка.** Введение анатоксинов в составе АКДС или АаКДС имеет целью достижение реципиентом уровня антител, превышающего 0,1 МЕ/мл. Такие и более высокие уровни обычно достигаются при введении недоношенным детям комбинированных вакцин. По результатам исследования М. С. Aued Perin и соавт. было показано, что в возрасте 15 мес у недоношенных (< 1500 г) уровни антител

к столбняку были ниже, чем у доношенных; после введения бустерной дозы вакцины титры антител сравнивались. Эта работа интересна тем, что исследование клеточного звена иммунитета (процент CD4+ Т и CD8+ Т клеток, ответивших выработкой IFN  $\gamma$  на стимуляцию столбнячным анатоксином) в те же сроки показало одинаковые результаты в обеих группах [29].

**Ацеллюлярная (бесклеточная) коклюшная вакцина.** Сложность оценки ответа на компоненты бесклеточной вакцины связаны с тем, что защитный уровень антител к ним не определен; уровень антител обычно рассматривают только как «коррелят» защиты. Большинство данных указывает на то, что недоношенные дети, даже наиболее незрелые (с ГВ < 32 нед), отвечают на введение филаментозного гемагглютинаина и пертактина так же, как и доношенные. В то же время после 3 доз вакцины (в 2, 3 и 4 мес) уровни антител к коклюшному токсину были в 1,5 раза ниже. После введения бустерной дозы в возрасте 1 года уровни всех трех видов антител сравнивались с таковыми у доношенных [30]. **Именно поэтому, учитывая тяжесть коклюшной инфекции, завершение первичного курса вакцинации и обязательный контроль за получением бустерной дозы является важным для недоношенных детей.**

Слабость ответа на коклюшный токсин не была связана с использованной в этом исследовании ускоренной схемы первичной иммунизации. В другом исследовании с использованием схемы 2–4–6 мес повторилась та же картина: более низкие титры антител к коклюшному токсину после 3 доз и подъем их титров до уровня доношенных после бустера в возрасте 1 года [17].

О длительном сохранении защитных уровней свидетельствует работа S. Esposito с соавт., выявивших достаточные уровни специфических иммуноглобулинов в возрасте 5 лет у большинства недоношенных детей, вакцинированных трехкратно по схеме 3–5–12 мес [31].

Существуют данные, что недоношенные дети < 31 нед ГВ на введение ацеллюлярной вакцины дают не только гуморальный, но и клеточный ответ — продукцию IFN  $\gamma$  периферическими мононуклеарами с секрецией интерлейкина (IL) 5 и IL 13 при воздействии антигенов вакцины [32].

**Инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ).** В отношении этой вакцины известны защитные уровни антител 1:4 или 1:8, что позволяет оценить адекватность иммунного ответа на вакцинацию. 97% недоношенных детей с ГВ < 30 нед имели защитные титры к 3 типам полиовируса [33] после 3-й дозы при введении вакцины по схеме 2–3–4 мес.

Наряду с гуморальными антителами недоношенные дети отвечают повышением титров IgA-антител в секретах в той же степени, что и доношенные новорожденные [32].

Приведенное выше исследование N. P. Klein и соавт. [9] показало, что вакцинация против полиомиелита вызывает у недоношенных детей не только адекватный гуморальный, но и специфический Т-клеточный ответ, хотя и несколько более слабый, чем у доношенных.

**Вакцина от гепатита В.** Вакцина от гепатита В (ВГВ), введенная детям с весом при рождении < 2000 г, может

давать сниженный ответ как по частоте сероконверсии, так и по уровню антител. Однако, начиная с возраста 1 мес, вне зависимости от ГВ и веса при рождении, ВГВ вызывает такой же ответ, как и у доношенных детей. В этом отношении были проверены разные схемы, в т. ч. схема 2–4–6 мес, давшая вполне сопоставимые с доношенными детьми результаты [17, 33–36].

Указанные данные послужили основой для выработки тактики прививок недоношенным детям. Дети, родившиеся весом  $\geq$  2000 г прививаются при рождении и далее по схеме, принятой в данной стране. Дети с весом при рождении < 2000 г (в США < 1700 г), матери которых не являются носителями HBsAg, вакцинируются с возраста 1 мес, предпочтительно по четырехдозовой схеме. Если мать — носитель HBsAg, то недоношенных детей с любым весом следует привить при рождении, т. к. это дает шанс на снижение риска заражения гепатитом В. Детей весом < 2000 г одновременно с вакцинацией следует дополнительно защитить от заражения введением 100 МЕ специфического иммуноглобулина (ГВИГ). Если HBsAg-статус матери не известен, дети любого веса прививаются после родов, при весе < 2000 г — одновременно с введением ГВИГ. При выявлении HBsAg у матери ребенка весом  $\geq$  2000 ГВИГ вводят не позднее 7-го дня после родов.

Ответ на ВГВ, введенную в составе гексавакцины недоношенным в возрасте 2, 4, 6 мес, был сопоставим с группой доношенных [сероконверсия 93,4 и 95,2%, средний геометрический титр (СГТ) 634 и 867 мМЕ/мл, соответственно]. Более низкие значения отмечали у детей, получавших ранее стероиды (88,9 и 188,1 мМЕ/мл, соответственно). Введение бустера вызывает одинаковый ответ у недоношенных и доношенных детей (СГТ 1771 и 1965, соответственно) [35]. В другом исследовании после введения бустера в 18–24 мес у детей весом 1500–2000 г определены титры антител выше 10 мМЕ/мл в 96,5%, у более маловесных — в 88,7% [17].

**БЦЖ.** Согласно международным и отечественным стандартам эта вакцина не вводится при рождении детям с весом менее 2000 г (или ГВ менее 34 нед), хотя обоснований этого положения, кроме тонкости кожи у недоношенных детей и сложности внутрикожного введения, в литературе найти не удалось. Таких детей следует прививать при выписке со 2-го этапа выхаживания, в США рекомендуют прививать не ранее достижения гестационного + постнатального возраста 34 нед.

**Вакцина против инфекции, вызванной Haemophilus influenzae b (Hib-инфекции).** Результаты вакцинации недоношенных детей против этой инфекции показали ее безусловную протективность, хотя она зависела от ГВ детей, схемы прививок и использованного в вакцине белкового конъюгата. При введении детям с ГВ  $\leq$  30 нед в 2 и 4 мес 2 доз вакцины, конъюгированной со столбнячным анатоксином (ТТ), лишь у половины появились защитные уровни антител, тогда как у более зрелых недоношенных ответ был намного сильнее, практически такой же, как и у доношенных. После бустера в 12 мес степень защиты сравнялась во всех группах [38].

Вакцина, конъюгированная со столбнячным анатоксином (ТТ), даже при 3 введениях (в 3, 4 и 5 мес) детям с ГВ < 32 нед, прослеженных до возраста 5 лет, дает более низкие уровни антител и более низкую частоту сероконверсии, чем у доношенных детей. Авторы, однако, подчеркивают, что и для этой группы вакцинация оказывает защитный эффект [39]. Очевидно, что укороченная первичная серия не дает должного результата у глубоко недоношенных детей, тогда как после 3 введений в 2, 4 и 6 мес вакцины, конъюгированной с CRM197, практически все дети, включая недоношенных с ГВ  $\leq$  29 нед, имели защитные уровни антител [35].

Сходные результаты были получены и при введении гексавакцины по схеме 2–4–6, 18–24 мес. Процент недоношенных с защитными титрами антител после первичной серии был несколько ниже, чем доношенных (92,5 и 97,8%, соответственно), при более низкой средней концентрации антител (2,2 и 4,2 мкг/мл). После бустера 100% недоношенных имели защитные титры и сравнялись по средней концентрации с доношенными [40].

**Современные комбинированные вакцины.** Выше приводились работы по безопасности введения недоношенным детям современных пента- и гексавакцин, что существенно сокращает травматичность вакцинации. Выше также приведены данные об ответе на гепатитный В- и Н1b-компоненты гексавакцины. Изучение иммуногенности других компонентов вакцины Инфанрикс Гекса показывает их эффективность у недоношенных детей. Так, в одной из первых публикаций на эту тему было показано, что после 3-й дозы частота сероконверсии у недоношенных детей к 3 коклюшным компонентам, 3 серотипам полиовируса, дифтерии и столбняку практически не отличалась от таковой у доношенных. Те же данные получены и в возрасте 5 лет [до и после бустера вакциной Инфанрикс (АаКДС)], что позволяет сделать заключение о возможности их использования у недоношенных детей [37, 41].

**Пневмококковая вакцина.** Как известно, недоношенные дети особенно восприимчивы к пневмококковой инфекции. Появление пневмококковых конъюгированных вакцин (ПКВ) открыло путь к иммунопрофилактике этой инфекции, при этом важно сопоставить серологический ответ детей разного ГВ. Поэтому исследования эффективности у недоношенных в зависимости от ГВ были начаты сразу после появления первой ПКВ.

Проведенные в Польше исследования ответа недоношенных на введение ПКВ7 по схеме 2–4–6–16 мес показали одинаково высокий ответ детей с ГВ до 30 и 30–34 нед. Через 1 мес после 3-й дозы уровни антител между группами детей не отличались и у большинства превышали 1 мкг/мл; имелись, однако, различия в отношении разных серотипов, наименьшие уровни были для серотипа 6В. Перед введением бустерной дозы уровни антител были существенно ниже, но превышали считающиеся защитными титры антител  $\geq$  0,35 мкг/мл, резко повышаясь после бустера [42].

Сопоставление серологического ответа доношенных и недоношенных детей, привитых вакциной ПКВ7 в воз-

расте 3, 5 и 11 мес, не выявило различий в уровнях противопневмококковых титров ко всем серотипам. После 2-й дозы у большинства детей были достигнуты титры антител  $\geq$  0,35 мкг/мл, а после 3-й дозы —  $\geq$  1,0 мкг/мл. Безопасность и переносимость была одинакова в обеих группах. Эти данные показали пригодность прививочной схемы 2 + 1 и для недоношенных детей [43].

Прививка ПКВ7 по схеме 2–4–6 мес у самых незрелых детей (с весом при рождении < 1000 г) создает защитный уровень антител (> 0,35 мкг/мл) реже, чем у детей с весом 1000–1500 г, только по отношению к серотипам 6В (85 против 96%) и 23F (88 против 97%). В отношении других серотипов у самых маловесных детей достигается уровень антител > 0,35 мкг/мл в 93,2–99,2%, а уровня > 1,0 мкг/мл — в 64,4–93,2% [44].

Опубликованы и данные об эпидемиологической эффективности ПКВ-вакцинации недоношенных. В страховой системе Кайзера в США эффективность ПКВ7 в отношении инвазивной пневмококковой инфекции (ИПИ) для детей с весом при рождении < 2500 г составила 100% (в сравнении с детьми, параллельно привитыми менингококковой вакциной, у которых заболеваемость составила 3,4 на 1000). В отношении частоты лихорадки и местных реакций дети с низким весом и ГВ не отличались от доношенных за исключением случаев красноты и припухлости в месте инъекции [45]. Сравнение довакцинальной (2000 г.) и пост-ПКВ7 (2007 г.) когорт в Баварии показало снижение частоты ИПИ у всех детей с 15 до 8,5, а у недоношенных — с 26,1 до 16,1 на 100000. Среди заболевших были в основном непривитые и недопривитые дети [46].

Отличные результаты получены и для ПКВ10, конъюгированной с белком D наружной мембраны нетипируемой *H. influenzae*. На основании результатов исследований 10Pn-PD-DiТ-015 и -016 ПКВ10 была зарегистрирована для вакцинации недоношенных — в том числе у глубоко недоношенных, начиная с 27 недель гестации младенцев [47]. Эти открытые контролируемые исследования проводились в Испании и Греции у младенцев, рожденных в следующие сроки гестации: 27–30 нед (группа I,  $n = 50$ ); 31–36 нед (группа II,  $n = 87$ ) и более 36 нед (группа III,  $n = 149$ ). Все младенцы получали вакцины ПКВ10 и АКДС — ВГВ — ИПВ/Н1b по схеме первичной иммунизации в 2–4–6 мес с последующей ревакцинацией на втором году жизни. После серии первичной вакцинации у недоношенных младенцев, а также у детей, рожденных в срок, ПКВ10 показала иммуногенность в отношении всех вакцинных серотипов пневмококка. При схеме вакцинации 2–4–6 и 16–18 мес детей с ГВ 27–30, 31–35 и  $\geq$  36 нед 95% дали титры антител > 0,35 мкг/мл после бустера; вакцина у всех детей показала себя хорошо переносимой [45]. Как у недоношенных младенцев, так и у детей, рожденных в срок, повторная иммунизация ПКВ10 привела к стойкому (в 5,7–24,3 раза) повышению концентрации антител ко всем вакцинным серотипам пневмококка в период, начиная со времени до ревакцинации и до временной точки после введения ревакцинирующей дозы, что указывает на формирование иммунологической памяти, индуцированной ПКВ10 [47].

**Менингококковая С-вакцина.** В отдельных исследованиях было показано, что введение этой вакцины недоношенным детям как при схеме 3–4–5 мес, так и 3–5–12 мес приводит к формированию защитных титров нейтрализующих антител, не уступающих таковым у доношенных детей. При этом нет различий между вакцинами конъюгированными с TT и CRM<sub>197</sub> [11, 33].

**Вакцинация против гриппа.** Рекомендованная в возрасте старше 6 мес вакцинация против гриппа субъединичными или сплит-вакцинами особенно показана недоношенным детям, имеющим повышенный риск заболевания и тяжелого течения гриппа. Имеющиеся данные показывают достаточно высокий уровень их ответа на двукратное введение с интервалом 1 мес (при введении вакцины в возрасте 6–18 мес), нередко даже более высокий, чем у доношенных детей. При этом дети с ГВ 30–32 нед и большинство детей с меньшим ГВ имели защитные титры уже после 1-й дозы [48].

**Ротавирусная вакцинация.** Оральная моновалентная (G1P [8]) вакцина, введенная двукратно между 30 и 83-м днями жизни 1 тысяче недоношенных детей (20% с ГВ < 30 нед) оказалась столь же иммуногенной, что и у доношенных. Противоротавирусная IgA-сероконверсия имела место у 85,7% вакцинированных с СГТ 202,2 Ед/мл. У детей с экстремально низким весом эти показатели были ниже: соответственно, 75,9 и 110,2 Ед/мл. Представленные данные позволяют считать вакцинацию недоношенных против ротавируса эффективной (и к тому же безопасной) [49].

Одной из опасностей (в значительной степени теоретической) считается возможность выделения недоношенными детьми живого ротавируса с реверсией вирулентности. Исследование выделения ротавируса в течение 2 нед после введения 1-й дозы 5-валентной реассортантной вакцины (RV5) 15 детям с ГВ 26–34 нед опровергло эти опасения. Хотя методами EIA и RT-PCR вирусы выявлялись у большинства детей, положительные результаты культурального исследования были низкими (8 из 86 образцов кала; 9,3%). Из 53 домашних контактов не заболел гастроэнтеритом ни один ребенок [50].

**Вакцинация против кори, краснухи, паротита и ветряной оспы.** Поскольку эти вакцины вводятся на 2-м году жизни, можно ожидать адекватного ответа недоношенных детей на их введение. В небольшом исследовании (16 недоношенных с ГВ < 29 нед и 16 доношенных детей, привитых в возрасте 15 мес)

была показана сходная высокая частота сероконверсии (более 90% к кори, краснухе и паротиту) и высокие СГТ. К ветряной оспе сероконверсия была достигнута у 69% недоношенных и 60% доношенных [51].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недоношенные и маловесные дети имеют особенности иммунного ответа, выражающиеся, в частности, в более низких титрах антител при введении некоторых антигенов. Тем не менее и у недоношенных, и у маловесных детей может быть с успехом использовано большинство «календарных» вакцин, а также вакцин, пока не входящих в Российский Национальный календарь профилактических прививок (вакцина для профилактики пневмококковой инфекции, ветряной оспы, менингококковой инфекции тип С, ротавирусной инфекции). Это относится и к глубоко недоношенным детям с ГВ < 30 нед и весом при рождении < 1000 г, у которых также достигается адекватная защита от соответствующих инфекций. Хронологический возраст начала вакцинации недоношенных детей тот же, что у доношенных, исключение составляют вакцины БЦЖ и гепатита В у детей с весом < 2000 г, которые следует вводить по особому графику (см. текст). Всем недоношенным детям показана вакцинация против гриппа накануне гриппозного сезона.

Многочисленные исследования продемонстрировали, что введение недоношенным детям как календарных, так и ряда внекалендарных педиатрических вакцин (например, вакцины для профилактики пневмококковой инфекции), в том числе комбинированных (5–6 компонентных), безопасно и не сопровождается повышением частоты обычных общих и местных реакций. Поскольку недоношенным детям, особенно глубоко недоношенным, свойственны приступы апноэ (с брадикардией и десатурацией или без них), в том числе в течение 48–72 ч после введения вакцины, иммунизацию таких детей следует начинать в стационаре на этапе выхаживания при мониторинге жизненных функций. Это позволяет быстро справиться с приступами апноэ путем увеличения подачи кислорода, редко — перевода на CPAP-терапию (лечение методом создания постоянного положительного давления) или ИВЛ. В случае развития у ребенка приступа апноэ на введение первой дозы вакцины введение последующих доз должно проводиться при условии мониторинга.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Langkamp D.L., Davis J.P. Increased risk of reported pertussis and hospitalization associated with pertussis in low birth weight children. *J Pediatr.* 1996; 128: 654–9.
- Конъюгированная пневмококковая вакцина для иммунизации детей — рекомендации ВОЗ. *Педиатрическая фармакология.* 2007; 4 (5): 6–10.
- Намазова Л.С., Ботвиньева В.В., Гайворонская А.Г., Филянская Е.Г. Изучение эффективности и безопасности вакцинации против гемофильной инфекции типа b у детей раннего возраста. *Педиатрическая фармакология.* 2008; 5 (5): 10–12.
- Намазова-Баранова Л.С. Научные исследования и инфраструктура платформы «Педиатрия». *Педиатрическая фармакология.* 2012; 9 (4): 15–24.
- Levy O., Zarembek K.A., Roy R.M., et al. Selective impairment of TLR-mediated innate immunity in human newborns: neonatal blood plasma reduces monocyte TNF-alpha induction by bacterial lipopeptides, lipopolysaccharide, and imiquimod, but preserves the response to R-848. *J Immunol.* 2004; 173 (7): 4627–4634.
- Студеникин В.М. Становление лимфоидной системы и особенности мембранных рецепторов иммунокомпетентных клеток в раннем онтогенезе. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1997.
- Berrington J.E., Barge D., Fenton A.C., Cant A.J., Spickett G.P. Lymphocyte subsets in term and significantly preterm UK infants in the first year of life analysed by single platform flow cytometry. *Clin Exp Immunol.* 2005; 140 (2): 289–292.

8. Турти Т.В., Семикина Е.Л., Намазова Л.С. Особенности экспрессии цитокиновых рецепторов на мембране лимфоцитов у новорожденных детей. Вопросы современной педиатрии. 2006; 5 (1): 5–23.
9. Klein N.P., Gans H.A., Sung P. et al. Preterm infants' T cell responses to inactivated poliovirus vaccine. *J Infect Dis*. 2010; 201 (2): 214–222.
10. Baxter D. Impaired functioning of immune defenses to infection in premature and term infants and their implications for vaccination. *Human Vaccines*. 2010; 6 (6): 494–505.
11. Esposito S., Fumagalli M., Principi N. Immunogenicity, safety and tolerability of vaccinations in premature infants. *Expert Rev Vaccines*. 2012; 11 (10): 1199–209.
12. van den Berg J.P., Westerbeek E.A.M., van der Klis F.R.M. et al. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: A review of the literature. *Hum Vaccin*. 2011; 87 (2): 67–72.
13. Bonhoeffer J., Siegrist C.-A., Heath P.T. Immunisation of premature infants. *Arch Dis Child*. 2006; 9: 929–935.
14. Sen S., Cloete Y., Hassan K., Buss P. Adverse events following vaccination in premature infants. *Acta Paediatr*. 2001; 90 (8): 916–920.
15. D'Angio C. Active immunization of premature and low birth-weight infants: A review of immunogenicity, efficacy, and tolerability. *Paediatr Drugs*. 2007; 9 (1): 17–32.
16. Schloesser R., Fischer D., Otto W., Rettwitz-Volk W., Herden P., Zielen S. Safety and immunogenicity of an acellular pertussis vaccine in premature infants. *Pediatrics*. 1999; 103 (5): e60.
17. Vazquez L., Garcia F., Ruttimann R. et al. Immunogenicity and reactogenicity of DTPa-HBV-IPV/Hib vaccine as primary and booster vaccination in low-birth-weight premature infants. *Acta Paediatr*. 2008; 97 (9): 1243–9.
18. Furck A.K., Richter J.W., Kattner E. Very low birth weight infants have only few adverse events after timely immunization. *J Perinatol*. 2010; 30 (2): 118–21.
19. Hacking D.F., Davis P.G., Wong E., Wheeler K., McVernon J. Frequency of respiratory deterioration after immunisation in preterm infants. *J Paediatr Child Health*. 2010; 46 (12): 742–748.
20. Klein N.P., Massolo M.L., Greene J., Dekker C.L., Black S., Escobar G.J. et al. Risk factors for developing apnea after immunization in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatrics*. 2008; 121 (3): 463–9.
21. Carbone T., McEntire B., Kissin D. et al. Absence of an increase in cardiorespiratory events after diphtheria-tetanus-acellular pertussis immunization in preterm infants: a randomized, multicenter study. *Pediatrics*. 2008; 121 (5): e1085–90.
22. Clifford V., Crawford N.W., Royle J. et al. Recurrent apnoea post immunisation: Informing re-immunisation policy. *Vaccine*. 2011; 29 (34): 5681–5687.
23. Schulzke S., Heininger U., Lucking-Famira M., Fahnenstich H. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr*. 2005; 164 (7): 432–5.
24. Pfister R.E., Aeschbach V., Niksic-Stuber V., Martin B.C., Siegrist C.-A. Safety of DTaP-based combined immunization in very-low-birth-weight premature infants: Frequent but mostly benign cardiorespiratory events. *J Pediatr*. 2004; 145 (1): 58–66.
25. Botham S.J., Isaacs D., Henderson-Smart D.J. Incidence of apnoea and bradycardia in preterm infants following DTPw and Hib immunization: a prospective study. *J Paediatr Child Health*. 1997; 33 (5): 418–21.
26. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. *Red Book*. 19th ed. Evanston, IL: AAP. 1982. P. 200–2.
27. Pourcyrus M., Korones S., Arheart K.I., Bada H.S. Primary immunization of premature infants with gestational age < 35 weeks: cardiorespiratory complications and C-reactive protein responses associated with administration of single and multiple separate vaccines simultaneously. *J Pediatr*. 2007; 151: 167–72.
28. Mullooly J.P., Schuler R., Mesa J. et al. Wheezing lower respiratory disease and vaccination of premature infants. *Vaccine*. 2011; 29 (44): 611–7617.
29. Aued Perin M.C., Schlindwein C.F., de Moraes-Pinto M.I. et al. Immune response to tetanus booster in infants aged 15 months born prematurely with very low birth weight. *Vaccine*. 2012; 30 (46): 6521–6526.
30. Slack M.H., Schapira D., Thwaites R.J. et al. Acellular pertussis vaccine given by accelerated schedule: response of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004; 89 (1): F57–60.
31. Esposito S., Faldella G., Giammanco A. et al. Long-term pertussis-specific immune responses to a combined diphtheria, tetanus, tricomponent acellular pertussis and hepatitis B vaccine in pre-term infants. *Vaccine*. 2002; 20 (23–24): 2928–2932.
32. Vermeulen F., Verscheure V., Damis E. et al. Cellular immune responses of preterm infants after vaccination with whole-cell or acellular pertussis vaccines. *Clin Vaccine Immunol*. 2010; 17 (2): 258–262.
33. Slack M.H., Cade S., Schapira D. DT5aP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants' response to accelerated immunisation. *Arch Dis Child*. 2005; 90 (4): 338–341.
34. Adenyi-Jones S.C., Faden H., Ferdon M.B. et al. Systemic and local immune responses to enhanced-potency inactivated poliovirus vaccine in premature and term infants. *J Pediatr*. 1992; 120 (5): 686–689.
35. D'Angio C.T., Maniscalco W.M., Pichichero M.E. Immunologic response of extremely premature infants to tetanus, *Haemophilus influenzae*, and polio immunizations. *Pediatrics*. 1995; 96 (1 Pt. 1): 18–22.
36. Losonsky G.A., Wasserman S.S., Stephens I. et al. Hepatitis B vaccination of premature infants: a reassessment of current recommendations for delayed immunization. *Pediatrics*. 1999; 103 (2): E14.
37. Omenaca F., Garcia-Sicilia J., Garcia-Corbeira P., Boceta R. et al. Response of preterm newborns to immunization with a hexavalent diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B virus-inactivated polio and *Haemophilus influenzae* type b vaccine: first experiences and solutions to a serious and sensitive issue. *Pediatrics*. 2005; 116 (6): 1292–8.
38. Kristensen K., Gyhrs A., Lausen B. et al. Antibody response to *Haemophilus influenzae* type b capsular polysaccharide conjugated to tetanus toxoid in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15 (6): 525–529.
39. Heath P.T., Booy R., McVernon J. et al. Hib vaccination in infants born prematurely. *Arch Dis Child*. 2003 Mar; 88 (3): 206–10.
40. Omenaca F., Garcia-Sicilia J., Garcia-Corbeira P. et al. Antipolyribosyl ribitol phosphate response of premature infants to primary and booster vaccination with a combined diphtheria-tetanus-acellular pertussis-hepatitis B-inactivated polio virus/*Haemophilus influenzae* type b vaccine. *Pediatrics*. 2007; 119 (1): e179–85.
41. Omenaca F., Garcia-Sicilia J., Boceta R. et al. Antibody persistence and booster vaccination during the second and fifth years of life in a cohort of children who were born prematurely. *Pediatr Infect Dis J*. 2007 Sep; 26 (9): 824–9.
42. Szynczewska E., Chlebna-Sokol D. Immunogenicity and safety of heptavalent conjugate vaccine against *Streptococcus pneumoniae* in pre-term polish infants. *Vaccine*. 2011; 29: 7107–7113.
43. Esposito S., Pugnib L., Bosisa S. et al. Immunogenicity, safety and tolerability of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine administered at 3, 5 and 11 months post-natally to pre- and full-term infants. *Vaccine*. 2005; 23: 1703–1708.
44. D'Angio C.T., Heyne R.J., Shea M. et al. Heptavalent pneumococcal conjugate vaccine immunogenicity in very-low-birth-weight, premature infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29 (7): 1–7.
45. Shinefield H., Black S., Ray P. et al. Efficacy, immunogenicity and safety of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in low birth weight and preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21 (3): 182–6.
46. Ruckinger S., van der Linden M., von Kries R. et al. Effect of heptavalent pneumococcal conjugate vaccination on invasive pneumococcal disease in preterm born infants. *BMC Infectious Diseases*. 2010; 10: 12. Doi: 10.1186/1471-2334-10-12.
47. Omenaca F., Merino J.M., Tejedor J.C. et al. Immunization of preterm infants with 10-valent pneumococcal conjugate vaccine. *Pediatrics*. 2011; 128 (2): e290–298.
48. D'Angio C.T., Heyne R.J., Duara S. et al. Premature Infant Vaccine Collaborative. Immunogenicity of trivalent influenza vaccine in extremely low-birth-weight, premature versus term infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30 (7): 570–574.
49. Omenaca F., Sarlangue J., Szenborn L. et al. ROTA-054 Study Group Safety, reactogenicity and immunogenicity of the human rotavirus vaccine in preterm European infants: a randomized Phase IIIb study. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 31 (5): 487–493.
50. Smith C.K., McNeal M.M., Meyer N.R. et al. Rotavirus shedding in premature infants following first immunization. *Vaccine*. 2011; 29 (45): 8141–8146.
51. D'Angio C.T., Boohene P.A., Mowrer A. et al. Measles-mumps-rubella and varicella vaccine responses in extremely preterm infants. *Pediatrics*. 2007; 119 (3): e574–579.