

Вакцинация недоношенных детей

Е.Б. Флоринская¹, Е.С. Кешишян^{1,2}

¹АО «Ильинская больница», Московская область, Россия;

²ОСП «Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Immunization of preterm infants

E.B. Florinskaya¹, E.S. Keshishyan^{1,2}

¹Ilyinskaya Hospital, Moscow region, Russia;

²Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics at the Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

В обзоре анализируются особенности вакцинации недоношенных детей. Данная тема крайне актуальна в Российской Федерации в связи с большим количеством медицинских отводов. На основании современных научных данных выявлены сложности иммунизации недоношенных, приводящие к необоснованной задержке вакцинации, оценены безопасность и эффективность вакцинации недоношенных. Доказано, что организм недоношенного ребенка способен выработать достаточный иммунный ответ на вакцинные антигены, в связи с чем таких детей необходимо безотлагательно вакцинировать для предотвращения тяжелого течения инфекционных процессов, свойственного детям, рожденным раньше срока. Для уменьшения разногласий, затрудняющих своевременную иммунизацию, нужны федеральные клинические рекомендации по вакцинации недоношенных с подробными разъяснениями; для некоторых вакцин необходимы особые схемы введения, учитывающие сниженную иммуногенность в данной группе.

Ключевые слова: недоношенные дети, иммунизация, график вакцинации, безопасность, эффективность.

Для цитирования: Флоринская Е.Б., Кешишян Е.С. Вакцинация недоношенных детей. Рос вестн перинатол и педиатр 2021; 66:(6): 6–16. DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-6-16

The article analyzes the recommended immunization schedule for premature babies. Due to the large number of routine medical disruptions this topic is extremely relevant in the Russian Federation today. Based on the modern scientific data the authors identified the difficulties of immunization of premature babies leading to an unreasonable delay in vaccination, also they assessed the safety and efficacy of vaccination of premature babies. They proved that the body of a premature baby develops a sufficient immune response to vaccine antigens, and therefore these children must be vaccinated without delay to prevent the severe course of infectious processes inherent in premature children. To reduce the controversy impeding timely immunization, there is a need for federal clinical guidelines for vaccination of premature babies with detailed explanations; some vaccines require special administration regimens, taking into account the reduced immunogenicity in this group.

Key words: premature babies, immunization, vaccination schedule, safety, efficacy.

For citation: Florinskaya E.B., Keshishyan E.S. Immunization of preterm infants. Ros Vestn Perinatol i PEDIATR 2021; 66:(6): 6–16 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2021-66-6-6-16

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

© Флоринская Е.Б., Кешишян Е.С., 2021

Адрес для корреспонденции: Флоринская Евгения Борисовна — врач педиатр-неонатолог Ильинской больницы, ORCID: 0000-0002-4256-3237 e-mail: jeniafl@yandex.ru

143421 Московская область, г.о. Красногорск, д. Глухово, ул. Рублевское предместье, д. 2, корп. 2

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. Центра коррекции развития детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева, главный педиатр Ильинской больницы, ORCID: 0000-0001-6268-7782

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Вакциноуправляемые инфекции у недоношенных детей могут иметь более тяжелое течение и приводить к летальному исходу чаще, чем у здоровых доношенных детей. Так, на фоне пневмотропных инфекций у недоношенных детей развивается разной степени тяжести обструкция дыхательных путей. У недоношенных по сравнению с доношенными детьми повышен риск инвазивных форм пневмококковой инфекции с развитием пневмонии/сепсиса/менингита [1]. При этом в возрасте до 2 лет пневмококковая пневмония чаще других имеет тяжелое течение с развитием осложнений, эмпиемы плевры. Распространенность бактериемии, обусловленной именно *Streptococcus pneumoniae*, составляет 8–22% у детей раннего возраста [2]. Частота развития пневмококкового сепсиса у детей до 5 лет в среднем составляет 9 тыс. случаев в год; смертность достигает 20–50%, смертности от пневмококкового неонатального сепсиса — около 50% [2, 3]. Недоношенные дети относятся к группе риска тяжелого течения респираторно-синцитиаль-

ной вирусной инфекции с повышенной частотой госпитализаций, развитием дыхательной недостаточности, необходимостью искусственной вентиляции легких; тяжелых форм коклюша (среди детей, болеющих коклюшем в первые месяцы жизни, риск смерти для недоношенных составляет 1,86); инфекции, вызываемой *Haemophilus influenzae* тип В (относительный риск смерти в первые месяцы жизни у недоношенных составляет 1,5, возможно развитие менингита, сепсиса, пневмонии) [1, 4]. Повышена частота госпитализаций и осложненного течения при ротавирусной инфекции у недоношенных и маловесных детей по сравнению с доношенными детьми [5, 6]. В связи с улучшением технологий выхаживания детей, рожденных раньше срока и маловесных, увеличением их выживаемости для дальнейшей защиты недоношенных детей крайне актуальной становится тема их иммунопрофилактики.

Развитие подходов к иммунизации недоношенных детей

С постепенным развитием неонатологии у педиатров-неонатологов неизменно вставал вопрос о проведении прививок недоношенным детям. Надо ли? Сможет ли их иммунная система выработать достаточный иммунный ответ? Если сможет, то какой силы будет этот иммунный ответ, нужно ли в этой связи корректировать сроки введения и схемы вакцинации или нет? Когда начинать вакцинацию, в каком возрасте? Каковы риски поствакцинальных реакций и осложнений, насколько необходимо рисковать, превышает ли польза риск для данной когорты? На протяжении долгого времени в России отсутствовали четкие официальные документы на тему иммунопрофилактики недоношенных детей. С одной стороны, в приказах Министерства здравоохранения Российской Федерации недоношенность не являлась прямым противопоказанием и, более того, даже указывалась в качестве ложного противопоказания к вакцинации:

– в приложении 4 к приказу Минздрава РФ от 18 декабря 1997 г. №375: в перечне медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок недоношенность указана в качестве противопоказания лишь для БЦЖ (масса тела менее 2000 г), недоношенность также фигурирует в данных указаниях в числе «ложных противопоказаний к вакцинации – указание в анамнезе на недоношенность/сепсис/болезнь гиалиновых мембран». Однако нет отдельного развернутого пояснения по срокам/особенностям вакцинации недоношенных [7];

– в Методических указаниях от 2002 г. о медицинских противопоказаниях к проведению профилактических прививок: недоношенность служит противопоказанием лишь для БЦЖ (масса тела менее 2000 г), при этом появляется упоминание в тексте о гепатите В (детям, родившимся с массой тела

ниже 1500 г у матерей – носителей HbsAg, наряду с вакциной против гепатита В, рекомендуется одновременно в первые 12 ч жизни вводить специфический иммуноглобулин человека против гепатита В в дозе 100 МЕ), также сохраняется фраза про недоношенность в числе «ложных противопоказаний к вакцинации – указание в анамнезе на недоношенность/сепсис/болезнь гиалиновых мембран». Однако по-прежнему отсутствуют пояснения по срокам/особенностям вакцинации недоношенных [8].

С другой стороны, все перечисленные выше вопросы оставались без ответа и подробного разъяснения, не существовало литературы по особенностям вакцинации недоношенных, что приводило к сомнениям у практикующих врачей, служило почвой для большого количества необоснованных медицинских отводов [9, 10]. Разберем подробно каждый из приведенных вопросов/положений.

«Идея» слабости иммунного ответа

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

1. Незрелость врожденного иммунитета [10–13]:
 - снижена способность дендритных клеток и макрофагов (антигенпрезентирующих клеток) захватывать и представлять антигены, а также недостаточная продукция противовоспалительных цитокинов, колониестимулирующих факторов, неспецифических факторов защиты, что приводит к снижению иммунного ответа [10–12, 14]. При рождении у всех новорожденных снижено количество альвеолярных макрофагов, но у недоношенных с болезнью гиалиновых мембран увеличение их количества происходит медленнее в постнатальном периоде [15];
 - снижены образование нейтрофилов, их фагоцитарная активность – фагоциты (нейтрофильные фагоциты и моноциты) пуповинной крови недоношенных отличаются слабой бактерицидной способностью; замедлен транспорт фагоцитов к очагу инфекции [16]. В частности, при респираторном дистресс-синдроме у новорожденных детей выявлены существенные дефекты в фагоцитарной и бактерицидных функциях, выраженность которых зависела от степени недоношенности ребенка [15];
 - уменьшено количество естественных лимфоцитов-киллеров, а существующие значительно менее

эффективны из-за низких уровней активирующих цитокинов, которые обуславливают эффективность антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности [16];

- снижены уровни белков комплемента.

2. Незрелость адаптивного иммунитета [17]:

- количество Т-клеток у новорожденных выше, чем у взрослых детей, имеется лимфоцитоз первого периода жизни, но при этом выявлено, что у недоношенных имеется «ограниченный репертуар» рецепторов на Т- и В-клетках, нарушение активности Th1 [1, 16]. Значительно сокращенный репертуар рецепторов на Т-лимфоцитах ограничивает распознавание пептидов, которые обработаны и представлены макрофагами и антигенпрезентирующими клетками. Кроме того, неонатальные Т-лимфоциты имеют такие недостатки, как низкая пролиферативность, меньшая продукция интерлейкина-2, снижение цитолитической активности и аномальная продукция цитокинов. Таким образом, реакция недоношенных детей на специфические Т-зависимые антигены (включая цитотоксичность и выработку Th-зависимых антител) сокращена или отсрочена [11, 14, 16, 18];

- недоношенные характеризуются преимущественно IgM ответом, переключение на IgG ответ происходит медленно или отсутствует [1, 17, 16, 19]. Кроме того, исследователями отмечается низкое содержание зрелых В-лимфоцитов, а также В-лимфоцитов памяти с преобладанием в популяции В1-клеток, секретирующих IgM низкой специфичности, и В-клеток памяти без переключения классов антител [16, 17].

3. Поскольку наиболее активен транспорт материнских антител через плаценту в III триместре беременности, а синтез собственных антител класса IgG начинается лишь на 33–34-й неделе гестации, то недоношенные имеют значительно более низкие уровни иммуноглобулинов. Для выраженности иммунного ответа на вакцины данная особенность является основным иммунологическим преимуществом недоношенных по сравнению с доношенными, поскольку не происходит ингибирования материнскими антителами собственного иммунного ответа ребенка на вакцину [16]. В то же время эта особенность увеличивает риск заражения вакциноуправляемыми инфекциями. В исследовании J.P. Van den Berg и соавт. [20] показано, что на трансплацентарный транспорт антител в первую очередь влияет срок гестации (эта разница у умеренно- и глубоко недоношенных детей с гестационным возрастом менее 32 нед более выражена, чем у недоношенных детей с гестационным возрастом 32–36 нед), масса тела при рождении, этническая принадлежность матери, вакцинный статус и здоровье матери (ВИЧ/малярия). В частности, выявлено, что трансплацентарный перенос материнского IgG

против кори, краснухи, ветряной оспы, эпидемического паротита, *Haemophilus influenzae* типа В, дифтерии, коклюша и столбняка у недоношенных младенцев ниже, чем у доношенных детей.

4. Уровни IgG у недоношенных детей становятся ниже порогового уровня защиты быстрее, чем у доношенных, следовательно, недоношенные дети подвергаются риску развития вакциноуправляемых заболеваний в более раннем возрасте. Например, в исследованиях с глубоконедоношенными детьми продолжительность защиты от нескольких болезней, предупреждаемых с помощью вакцин, была снижена по сравнению с таковой у детей более позднего гестационного срока. Большинство недоношенных детей менее 32 нед гестации не имели защитных титров антител через 2–6 мес против ветряной оспы и через 6 мес против кори [20].

При этом было доказано, что несмотря на существующие особенности, организм недоношенных способен выработать иммунный ответ на внедрение возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний, соответственно, иммунная система недоношенных детей способна отвечать на воздействие вакцинных антигенов [12, 13, 16, 17]. Научного основания откладывать иммунизацию нет, поскольку из-за изложенных особенностей иммунного ответа недоношенные подвержены высокому риску тяжелого течения вакциноуправляемых инфекций, развитию их в более раннем возрасте. Иммунизация служит нашим главным оружием защиты; чем раньше мы его применим, тем выше шансы избежать тяжелого течения заболевания.

Анализ напряженности иммунитета, длительности защиты после вакцинации

Одним из ключевых вопросов был анализ напряженности иммунитета недоношенных после вакцинации: необходимо ли корректировать схемы введения вакцин для данной группы детей? Большинство вакцин вызывают гуморальный ответ, который приводит к выработке IgG через активацию антиген-специфических В-клеток. В-клетки становятся плазматическими клетками, секретирующими IgM, и впоследствии производят переключение изотипа на IgG, созревание сродства и образование клеток памяти [16]. Теоретически у недоношенных с незрелостью систем врожденного и адаптивного иммунитета может быть снижен процесс выработки защитных антител и формирования клеток памяти. В дальнейших исследованиях по сравнению серопротективных уровней антител после вакцинации различными вакцинами недоношенных и доношенных выяснилось, что хотя абсолютные первичные ответы антител в группе недоношенных могут быть ниже, чем у доношенных детей, вакцинированными в соответствии с хронологическим возрастом, у большинства из них концентрация антител достигает и превышает установ-

ленный пороговый защитный уровень [9, 12, 21–23]. В исследовании E.D.M. Rouers и соавт. [24], в котором участвовали 296 недоношенных новорожденных, выявлено, что большинство недоношенных детей, включая детей, родившихся до гестационного возраста 28 нед, достигли защитных уровней IgG против большинства антигенов после 3 первичных доз вакцины DTaP-IPV-Hib-НерВ через 2, 3 и 4 мес. Соответственно причин откладывать иммунизацию, вводить не по паспортному, а по скорректированному возрасту нет. При этом недоношенным детям рекомендуется обязательно проводить бустерные (ревакцинирующие) дозы, так как именно они в некоторых случаях позволяют достичь необходимого уровня антител [24]. Это связано с усилением иммунного ответа с возрастом ребенка.

Однако исследования выявили снижение иммуногенности некоторых вакцин у недоношенных младенцев по сравнению с рожденными в срок [12]. Нельзя автоматически следовать календарю прививок доношенных детей. Был выработан особый подход, касающийся глубоко недоношенных детей и отдельных вакцин (против *Haemophilus influenzae* типа В инфекции, пневмококка, гепатита В), для которых требуются дополнительная вакцинация/расширенная схема введения или же серологическое тестирование в связи со сниженным иммунным ответом на эти вакцины у отдельных недоношенных [12, 16, 22–24]. Далее будут рассмотрены подробнее графики введения конкретных вакцин с учетом проведенных исследований их эффективности в данной группе детей.

Безопасность вакцинации недоношенных детей

Следующим шагом после доказательств эффективности было изучение профиля безопасности вакцинации недоношенных детей. Боязнь побочных явлений у данной «ослабленной и уязвимой» когорты населения служил значительным препятствием к своевременной иммунизации. Исследования показали, что вакцины, вводимые недоношенным детям, имеют хорошие профили безопасности, полностью сопоставимые с таковыми у доношенных детей [9, 16, 25].

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

Взаимосвязь между введением вакцин и появлением или обострением апноэ и/или брадикардии широко исследовалась, но с противоречивыми результатами [12]. В обсервационном исследовании по оценке безопасности шестивалентных вакцин

(DTaP-IPV-Hib) с участием 78 недоношенных детей иммунизация вызвала временные кардиореспираторные события (апноэ, брадикардия, десатурация) у 47% младенцев. Младенцы с ранее существовавшими симптомами апноэ и брадикардии имели 5–8-кратное увеличение риска развития кардиореспираторных осложнений после иммунизации [26]. В ретроспективном исследовании с участием 53 младенцев преходящее апноэ или брадикардия наблюдались у 13% после иммунизации пяти- или шестивалентными вакцинами [27]. N.P. Klein и соавт. [28] изучили факторы риска развития апноэ после иммунизации и обнаружили, что эпизоды были более частыми у детей, у которых имелись аналогичные клинические проявления за 24 ч до вакцинации, у самых маленьких и у детей с наиболее тяжелыми заболеваниями при рождении. Согласно отечественным данным С.М. Харит и соавт. [25] в группе недоношенных (61 ребенок I–IV степени недоношенности) поствакцинальный период протекал гладко у 75,4% детей при применении неживых вакцин и у 74,5% привитых живыми вакцинами, частота присоединения интеркуррентных инфекций после введения живых (25,5%) и неживых (24,6%) вакцин не отличалась от таковой в группе сравнения (25,0 и 23,8%) [25].

Данные систематического обзора E. Chiappini и соавт. [9], включающего 37 статей о преждевременной вакцинации, опубликованных в 2008–2018 гг. в PubMed, свидетельствуют, что и живые аттенуированные, и инактивированные вакцины безопасны и хорошо переносятся недоношенными детьми. Факторами риска развития апноэ служат более низкие гестационный возраст и масса тела при рождении, апноэ до иммунизации, более длительное использование постоянного положительного давления в дыхательных путях (CPAP).

Подходы к уменьшению риска развития побочных явлений после иммунизации

Поскольку эпизоды апноэ и брадикардии относятся к основным значимым нежелательным явлениям после иммунизации, то медицинское сообщество разрабатывало стратегии уменьшения риска их развития. Что необходимо сделать, чтобы предотвратить данные явления, снизить тревожность родителей по этому поводу?

Американская академия педиатрии (American Academy of Pediatrics) предложила внимательно наблюдать за госпитализированными младенцами с крайне низкой массой тела при рождении для выявления серьезных побочных эффектов в течение 72 ч после введения первой дозы вакцины [29]. В 2007 г. J. Gaudelus и соавт. [30] опубликовали французские рекомендации, согласно которым недоношенные дети <33 нед должны получить первую дозу вакцины во время госпитализации с 48-часовым кардио-

нитингом. В настоящее время основной логичной на наш взгляд рекомендацией остается мониторинг сердечной деятельности и дыхания в течение 48–72 ч после их первой иммунизации [1, 10].

Таким образом, в связи с постепенным накоплением данных об иммунном ответе недоношенных детей, пересматриваются подходы к вакцинации недоношенных. Произошла смена парадигмы в сторону необходимости безотлагательной плановой вакцинации данной группы с учетом некоторых особенностей схем введения для ряда вакцин.

Современные подходы к вакцинации недоношенных детей

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

Международные руководящие документы рекомендуют проводить активную иммунизацию недоношенных детей в паспортном возрасте, а не после скорректированного гестационного возраста. Срок гестации, масса тела и рост при рождении не являются факторами при принятии решения о вакцинации клинически стабильного недоношенного ребенка, за исключением вакцинации против гепатита В. Следует использовать полную рекомендуемую дозу каждой вакцины. Разделенные или уменьшенные дозы не рекомендуются [31].

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

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

Дети с низкой и очень низкой массой тела при рождении и/или сроком гестации менее 31-й недели должны получить свою первую дозу вакцины в стационаре второго этапа выхаживания для наблюдения за возможными побочными эффектами и для достаточной защитной иммунизации перед выпиской [32]. Вакцинация детей, перенесших на 1-м месяце жизни тяжелые инфекционно-воспалительные заболевания, проводится по выздоровлении, при стабильном клиническом состоянии.

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

В настоящее время отечественными авторами также полностью признана и поддерживается позиция ВОЗ и других стран по поводу необходимости вакцинации недоношенных детей начиная с возраста 2 мес (8 нед) соответственно паспортному возрасту с учетом некоторых особенностей, изложенных ниже. Существуют подробные методические рекомендации по иммунопрофилактике инфекционных болезней у недоношенных детей [10, 33]. Однако официальных федеральных клинических рекомендаций с четко прописанной позицией по недоношенным детям, к сожалению, по-прежнему нет.

Графики вакцинации различных стран и особенности введения отдельных вакцин недоношенным детям, краткий анализ

Вакцинация от гепатита В. Снижение показателей сероконверсии может наблюдаться у некоторых недоношенных детей (детей с низкой массой тела при рождении <2000 г) после введения вакцины против гепатита В при рождении. Однако к хронологическому возрасту 1 мес все недоношенные дети, независимо от начальной массы тела при рождении, вероятно, будут реагировать так же адекватно, как и более крупные дети [31].

По графику США [31]:

– *младенцы с массой тела <2000 г, рожденные от HBsAg-отрицательных матерей* должны получить первую дозу вакцины против гепатита В в хронологическом возрасте 1 мес или при выписке из больницы, если выписка из больницы происходит ранее;

– *недоношенные дети с низкой массой тела при рождении, рожденные от HBsAg-положительных матерей*, должны получить иммунопрофилактику с помощью вакцины против гепатита В в течение 12 ч после рождения. Первоначальная доза вакцины не должна засчитываться до завершения серии вакцины против гепатита В, и следует ввести 3 дополнительные дозы вакцины против гепатита В, начиная с достижения младенцем возраста 1 мес;

– *недоношенные дети, рожденные от матерей с неизвестным статусом HBsAg*: вакцинация против гепатита В рекомендуется в течение 12 ч после рождения, независимо от массы тела при рождении;

– *иммуноглобулин против гепатита В (HBIG)*, как и для доношенных, рекомендуется для недоношенных и детей с низкой массой тела при рождении в случае, если их мать HBsAg положительная или нет данных. Если мать HBsAg-положительная, HBIG необходимо ввести в течение 12 ч после рождения. Если статус матери по HBsAg неизвестен, сначала необходимо попытаться определить

статус матери. Защитная эффективность НВІg снижается, по мере того как откладывается введение; если результаты вряд ли будут известны к 7-му дню жизни, НВІg следует вводить не позднее 7-го дня, если не раньше. Если установлено, что мать HBsAg-положительная, НВІg следует ввести как можно скорее.

По графику Канады [32]:

– *недоношенные дети от HBsAg-отрицательных матерей.* Плановую иммунизацию против гепатита В следует отложить до тех пор, пока масса тела ребенка не достигнет 2000 г, или при выписке из больницы, если выписка происходит до того, как масса тела достигнет 2000 г;

– *недоношенные дети от HBsAg-положительных матерей.* Все недоношенные дети, независимо от массы тела при рождении, рожденные от HBsAg-положительных женщин, должны получить иммуноглобулин против гепатита В и моновалентную вакцину от гепатита В в течение 12 ч после рождения. Недоношенные дети с массой тела менее 2000 г при рождении должны получить 4 дозы вакцины гепатита В: при рождении, в возрасте 1, 2 и 6 мес. Последнюю дозу вакцины не следует вводить до достижения возраста 24 нед. Все недоношенные дети от HBsAg-положительных матерей должны пройти оценку антител к HBsAg (анти-HBs) через 4 нед после завершения серии вакцинации против гепатита В, чтобы оценить эффективность иммунопрофилактики. При наличии HBsAg ребенок, скорее всего, станет носителем хронического гепатита В. Если у младенца отрицательный результат как на HBsAg, так и на анти-HBs (не отвечающий на вакцину), необходимо ввести дополнительные дозы вакцины против гепатита В (до второй полной серии) с повторным серологическим тестированием;

– *недоношенные дети от матерей с неизвестным статусом HBsAg.* Если статус HBsAg у матери неизвестен в течение 12 ч после родов, следует рассмотреть вопрос о введении вакцины против гепатита В и НВІg ребенку, пока результаты еще не получены, с учетом факторов риска матери, особенно если есть подозрения, что мать могла быть инфицирована.

Вакцинация БЦЖ. Согласно отечественным рекомендациям БЦЖ не вводят детям с массой тела менее 2000 г (или гестационным возрастом менее 34 нед), что связано не с ее опасностью для ребенка, а с тонкостью его кожи, затрудняющей внутрикожное введение вакцины [8]. Эти дети (как и не получившие вакцину БЦЖ из-за заболевания) должны быть привиты до выписки из отделения второго этапа выхаживания. Вакцинация БЦЖ-М рекомендуется недоношенным детям перед выпиской из отделений второго этапа выхаживания или по достижении 2 мес паспортного возраста. Если паспортный возраст перед вакцинацией составляет менее 2 мес жизни, вакцину вводят без предварительной постановки пробы Манту.

Детям старше 2 мес перед вакцинацией необходимо предварительное проведение пробы Манту с 2ТЕ ППД-Л. Реакция на туберкулин считается отрицательной при полном отсутствии инфильтрата (гиперемии) или наличии уколочной реакции. В этом случае показана вакцинация БЦЖ-М. Интервал между пробой Манту с 2ТЕ ППД-Л и вакцинацией должен быть не менее 3 дней и не более 2 нед [34].

Вакцинация от ротавирусной инфекции. По графику США [31]:

– если ребенок в возрасте не менее 6 нед находится в больнице с момента рождения, рекомендуется отложить вакцинацию против ротавирусной инфекции до момента выписки. Поскольку при введении ротавирусной вакцины в отделении интенсивной терапии существует, по крайней мере, теоретический риск передачи вакцинного вируса младенцам с течением острой инфекции в том же отделении и недоношенным детям, не достигшим возраста, подходящего для вакцинации. Серию ротавирусной вакцины не следует начинать у младенцев в возрасте ≥ 15 нед.

По отечественным рекомендациям [10, 35]:

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

Вакцинация от пневмококковой инфекции. По графику Канады [32]:

– для недоношенных детей с хроническим заболеванием легких или другими состояниями, приводящими к высокому риску развития инвазивных пневмококковых инфекций, рекомендуется 4-дозный график введения пневмококковой конъюгированной вакцины (в возрасте 2, 4, 6 и 12–15 мес). Первую дозу пневмококковой конъюгированной вакцины следует вводить в возрасте 2 мес, даже если младенец все еще находится в стационаре.

По графику Германии [36]:

– особенности пневмококковой вакцинации недоношенным детям – обязательно введение 4 доз пневмококковой конъюгированной вакцины (в возрасте 2, 4, 6 и 12–15 мес).

По отечественным рекомендациям [1, 2 10]:

– пневмококковую вакцинацию у недоношенных детей рекомендуют начинать с возраста 2 мес по 4-дозной схеме; вторую и третью дозы вводят с интервалом 1 мес, четвертую дозу – в период 12–15 мес. В случае применения десятивалентной конъюгированной вакцины (PCV10) вакцинация

может проводиться при сроке гестации не менее 27 нед. Препаратом PCV13 вакцинация ребенка с тяжелой степенью недоношенности (<27 нед гестации) возможна в условиях стационара под наблюдением не менее 48 ч.

Необходимость обязательного расширенного 4-дозного графика введения вакцины связана с выявленными особенностями иммуногенности: сокращенный график введения PCV13 привел к более высоким концентрациям IgG после бустера, но к более низким концентрациям после первичной вакцинации у 210 младенцев [37]. По данным F. Martín-Torres и соавт. [38], иммунные ответы к тринадцативалентной пневмококковой конъюгированной вакцины (PCV13) у недоношенных детей были ниже, чем у доношенных, однако у большинства младенцев в обеих группах достигнут пороговый защитный уровень антител IgG, специфичных к серотипу пневмококка. Ответы были неизменно выше после бустерной (четвертой) дозы, что подчеркивает важность своевременной ревакцинации. PCV13 хорошо переносился независимо от срока гестации [38].

Вакцинация против гриппа. Рекомендуется делать недоношенным детям субъединичными и сплит-вакцинами в соответствии с сезоном, когда они достигают 6-месячного возраста. Врачам, медсестрам и членам семьи, окружающим недоношенного ребенка, которому не исполнилось 6 мес, рекомендуется сделать вакцинацию, чтобы снизить вероятность заражения ребенка гриппом. Антитела и клеточные иммунные ответы на вакцину против гриппа у недоношенных детей вырабатываются в значительно более низких титрах, чем у доношенных детей в возрасте от 6 мес до 4 лет. Тем не менее почти у всех младенцев сформировался средний геометрический уровень титра антител >1:32 (уровень, который, как считается, коррелирует с защитой), независимо от гестационного возраста [12].

Вакцинация АКДС и АаКДС. Вакцина АКДС (с цельноклеточным коклюшным компонентом) считается более реактогенной, ее введение недоношенным детям может сопровождаться повышенной частотой нежелательных эпизодов, поэтому недоношенным рекомендуется АаКДС [14]. Различий по эффективности данных вакцин не выявлено [39]. Предпочтительнее введение современных комбинированных пента- и гексавакцин недоношенным детям, так как благодаря им уменьшается количество инъекций, снижается травматичность, сохраняется хороший профиль безопасности, эффективности и низкая реактогенность.

По данным вакцинам проведено много зарубежных исследований. Недоношенные дети, иммунизированные шестивалентной вакциной DTaP-HBV-IPV/Hib через 2, 4 и 6 мес, показали хороший иммунный ответ на все антигены. Все недоношенные ($n=93$) и доношенные ($n=89$) дети, включен-

ные в анализ иммуногенности, имели серопрокторные титры к дифтерии, столбняку и вирусу полиомиелита 1, 2 и 3-му типам. Иммунный ответ на компоненты Hib и гепатита В был несколько ниже у недоношенных, чем у доношенных: 92,5% против 97,8% и 93,4% против 95,2% соответственно. Ответ на вакцины против коклюшных антигенов был >98,9% в обеих исследуемых группах. Вакцина хорошо переносилась, различия по реактогенности между группами отсутствовали. У некоторых крайне недоношенных детей в течение 72 ч после первой вакцинации наблюдались кратковременные клинически незначимые кардиореспираторные осложнения [40, 41].

L. Vazquez и соавт. [41] сообщили, что по крайней мере 98% недоношенных детей достигли защитного среднего геометрического значения титра антител против дифтерии (на основе уровня $\geq 0,1$ МЕ/мл) (стандартный график 2, 4 и 6 мес). Таким образом, стандартные схемы комбинированных вакцин против дифтерийного анатоксина эффективны как у недоношенных, так и у доношенных детей. С.Т. D'Angio и соавт. [42] изучили когорту крайне недоношенных новорожденных (<29 нед гестации и <1000 г при рождении), иммунизированных DTaP, Hib и IPV, вводимых по схеме из 3 доз. После третьей дозы АКДС все недоношенные и доношенные дети считались защищенными. Имеются также отечественные данные по безопасности и иммуногенности пентавакцины у недоношенных детей [43].

Вакцинация против полиомиелита. М.Н. Slack и соавт. [44] сообщили об отсутствии статистически значимой разницы между 50 недоношенными новорожденными (средний гестационный возраст 28,5 нед) и 60 доношенными детьми контрольной группы с 2-, 3- и 4-месячным графиком иммунизации с использованием инактивированной полиовакцины в составе Pediacel. Недоношенным детям вакцинация проводится исключительно инактивированной полиомиелитной вакциной согласно Национальному календарю прививок РФ.

Вакцинация против Haemophilus influenzae типа b. A. Gagneur и соавт. [12] представили большой обзор исследований по теме иммуногенности данной вакцины. Такой подробный разбор связан с тем, что в целом у недоношенных детей уровень антител после введения конъюгированной вакцины против Hib ниже, чем у доношенных. Авторы указали: «Результаты исследований иммунного ответа недоношенных детей на вакцину против *Haemophilus influenzae* типа b (Hib) различаются. В некоторых исследованиях не выявлены статистически значимые различия по концентрациям Hib-антител у недоношенных и доношенных детей. Используя график 2, 4 и 6 мес, аналогичные доли недоношенных (<29 нед гестации) и доношенных детей достигли уровня антител $\geq 1,0$ мкг/мл (82 против 87%) в исследова-

нии С.Т. D'angio. В то же время данные, собранные К. Kristensen и соавт., указывают, что уровни антител, достигнутые после введения вакцины против Нйв, ниже у недоношенных детей. М.Р. Slack и соавт. изучили 107 недоношенных детей (срок беременности <32 нед), получавших Инфанрикс-Нйв по схеме 2, 3 и 4 мес. Средний геометрический титр антител у недоношенных был значительно ниже (0,27 мкг/мл), чем в контрольной группе доношенных (0,81 мкг; $p < 0,001$). Только 55% недоношенных детей превысили популяционный защитный уровень $\geq 0,15$ мкг/мл по сравнению с 80% у доношенных детей».

По данным E.D.M. Rouers и соавт. [44], после первичной серии вакцинации против *Haemophilus influenzae* типа b доля всех недоношенных детей с уровнями защитных антител была значительно ниже (40,6%), чем в контрольной группе доношенных детей (83,6%), а уровни были самыми низкими в группе в возрасте до 28 нед (34,7%). После бустерной иммунизации от 99 до 100% всех недоношенных детей достигли защитных уровней антител ко всем антигенам, за исключением *Haemophilus influenzae* типа b. В отношении *Haemophilus influenzae* типа b защитные уровни антител были достигнуты в целом у 88,1% недоношенных детей; 81,7% в группе недоношенных детей в возрасте до 28 нед и 87,9% в группе в возрасте от 28 до 32 нед достигли защитных уровней антител, что значительно ниже, чем в группе в возрасте от 32 до 36 нед и доношенных новорожденных [24]. Соответственно мы можем предположить высокую долю незащищенных недоношенных детей от *Haemophilus influenzae* типа b после первичной серии и до бустерной дозы, что следует учитывать при диагностике инфекционных заболеваний у детей данной группы. Согласно Национальному календарю профилактических прививок Минздрава РФ вакцинация от *Haemophilus influenzae* типа b обязательна для групп риска, в том числе недоношенных.

Вакцинация против кори, краснухи, паротита и ветряной оспы. Поскольку указанные вакцины вводятся в 12 мес жизни, к этому времени иммунный ответ недоношенных детей в большей мере сопоставим с таковым у доношенных, соответственно вакцины обладают такой же иммуногенностью и эффективностью.

Иммунизация против респираторно-синцитиальной вирусной инфекции. По отечественным клиническим рекомендациям [45]:

– для иммунизации используется препарат моноклональных антител к респираторно-синцитиальному вирусу (паливизумаб). В целях снижения вероятности тяжелой респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, требующей госпитализации и дополнительной кислородной терапии, паливизумаб рекомендуется для пациентов с высоким риском развития респираторно-синцитиальной вирусной

инфекции тяжелого течения, угрожающей жизни/повышающей риск дальнейшей инвалидизации (рекомендации проведения иммунопрофилактики паливизумабом имеют уровень доказательности 1A):

- 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 (1A);

- дети, рожденные до 28 нед 6 дней гестации, в первые 12 мес жизни (1A);

- 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 (1A);

– рекомендации проведения иммунопрофилактики паливизумабом имеют уровень доказательности 2A для пациентов следующих групп:

- дети, рожденные с 33 нед 0 дней до 35 нед 6 дней гестации, возраст которых на момент назначения курса иммунопрофилактики препаратом паливизумаб составляет не более 6 мес (2A);

- 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, кортикостероиды и др.) в последние 6 мес (2A);

- дети с гемодинамически значимыми врожденными пороками сердца, не оперированными или частично скорректированными, независимо от гестационного возраста при рождении, до 24 мес жизни при наличии (2A): сердечной недостаточности функционального класса II–IV по классификации Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (NYHA), I–III степени по Василенко–Стражеско, требующей медикаментозного лечения (2A); легочной гипертензии средней или тяжелой степени (давление в легочной артерии ≥ 40 мм рт. ст. по результатам эхокардиографии) (2A); дети с врожденными пороками сердца после операции на сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения или экстракорпоральной мембранной оксигенации, которым проводилась иммунопрофилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции, требуют дополнительного введения паливизумаба сразу после стабилизации состояния (2A).

Противопоказания: повышенная чувствительность к препарату или к одному из вспомогательных веществ (глицин, гистидин, маннитол) и/или другим гуманизированным моноклональным антителам, острое токсическое состояние пациента. Введение паливизумаба может сопровождаться аллергическими реакциями немедленного типа, включая анафилактические, поэтому пациенты должны находиться под медицинским наблюдением не менее 30 мин, а помещение, в котором осуществ-

вляется введение, должно быть обеспечено средствами противошоковой терапии. Схема иммунизации состоит из 3–5 инъекций с интервалом 1 мес в пик заболеваемости – с октября до апреля. Разовая доза – 15 мг/кг массы тела ребенка [45].

Заключение

Накопленных знаний на тему иммунного ответа у недоношенных детей, особенностей течения у них воспалительных заболеваний в настоящее время достаточно, чтобы с уверенностью рекомендовать своевременно вакцинировать недоношенных и маловесных детей, без поправок на недоношенность, не находить несуществующих диагнозов для медицинских отводов, стараться прививать первичной дозой глубоконедоношенных детей в стационарах на втором этапе выхаживания для своевременной их защиты от тяжелых инфекций, приводящих к инва-

лидации и летальным исходам. Необходимо разработать общие федеральные клинические рекомендации по вакцинации недоношенных и маловесных детей с учетом расширенных схем введения и особенностей их иммунного реагирования на ряд вакцин. Педиатрам и неонатологам, работающим в стационарах, родильных домах, на втором этапе выхаживания и на участке, в амбулаторном звене, необходимо знать особенности вакцинации недоношенных детей, актуальную информацию по безопасности прививок, чтобы в полной мере консультировать родителей, разъяснить им дальнейший график иммунизации, донести важность безотлагательной вакцинации для защиты ребенка, особенности расширенных схем введения. В этом случае родители смогут дальше ответственно подходить к вакцинации своего малыша, следить за соблюдением графика введения.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES):

1. *Tatochenko V.K.* Вакцинация недоношенных и маловесных детей. Педиатрическая фармакология 2013; 10 (4): 30–36. [*Tatochenko V.K.* Vaccination of premature/low-birth-weight children. *Pediatricheskaya farmakologiya* 2013;10(4): 30–36. (in Russ.)]
2. Союз педиатров России. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике пневмококковой инфекции у детей, 2018. https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/СПР_Вакцинация_пневмококк_2018_без_правок.pdf. Ссылка активна на 21.05.2021 г. [Russian Union of Pediatricians. Federal clinical guidelines on preventive vaccination against pneumococcal infections in children, 2018. (in Russ.)]
3. *Rodriguez B.F., Mascaraque L.R., Fraile L.R., Perez I.C., Kuder K.* Streptococcus pneumoniae: the forgotten microorganism in neonatal sepsis. *Fetal Pediatr Pathol* 2015; 34(3): 202–205. DOI: 10.3109/15513815.2015.1033073
4. *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: 654–659. DOI: 10.1016/s0022-3476(96)80131-4
5. *Manzoni P., Calzetta R., Altieri E., Herrera M.A.P., Fioretti M., Farina D.* Issues of vaccination in premature infants: an overview. *Ital J Pediatr* 2015; 41: A20. DOI: 10.1186/1824-7288-41-S1-A20
6. *Cortese M.M., Parashar U.D., 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
7. Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 18 декабря 1997 г. № 375 (ред. от 30.12.1998 г.) «О Календаре профилактических прививок». Приложение 4 «Перечень медицинских противопоказаний к проведению профилактических прививок». <https://docs.cntd.ru/document/901702354>. Ссылка активна на 21.05.2021 г. [Order of the Ministry of Health of the Russian Federation No. 375 dated 18.12.1997g. (as amended on 30.12.1998) «Calendar of Preventive Vaccinations». Appendix 4 «List of medical contraindications for preventive vaccinations». (in Russ.)]
8. «МУ 3.3.1.1095-02. 3.3.1. Вакцинопрофилактика. Медицинские противопоказания к проведению профилакти-
- ческих прививок препаратами национального календаря прививок. Методические указания», утвержденные Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации 9 января 2002 г. <https://legalacts.ru/doc/mu-3311095-02-331-vaktsinoprofilaktika-meditsinskie-protivopokazaniya-k>. Ссылка активна на 21.05.2021 г. [Guidelines 3.3.1.1095-02. 3.3.1. Vaccine prevention. Medical contraindications for prophylactic vaccination with the national vaccination calendar. Approved by the Chief State Sanitary Doctor of the Russian Federation on January 9, 2002. (in Russ.)]
9. *Chiappini E., Petrolini C., Sandini E., Licari A., Pugni L., Mosca F. et al.* Update on vaccination of preterm infants: a systematic review about safety and efficacy/effectiveness. Proposal for a position statement by Italian Society of Pediatric Allergology and Immunology jointly with the Italian Society of Neonatology. *Expert Rev Vaccines* 2019; 18 (5): 523–545. DOI: 10.1080/14760584.2019.1604230
10. Методические рекомендации. Иммунопрофилактика инфекционных болезней у недоношенных детей. Под ред. А.А. Баранова, Л.С. Намазовой-Барановой, И.А. Беляевой, И.В. Давыдовой, Н.Н. Володина, Е.А. Вишневой и др. Москва: ПедиатрЪ, 2019; 51. [Clinical guidelines. Immunoprophylaxis of infectious diseases in premature infants. Editors A.A. Baranov, Namazova-L.S. Baranova, I.A. Belyaeva, I.V. Davydova, N.N. Volodin, E.A. Vishneva et al. Moscow: Pediatr, 2019; 51. (in Russ.)]
11. *Melville J.M., Moss T.J.* The immune consequences of preterm birth. *Front. Neurosci* 2013; 7 (79): 1–9. DOI: 10.3389/fnins.2013.00079
12. *Gagneur A., Pinquier D., Quach C.* Immunization of preterm infants. *Hum Vaccin Immunother* 2015; 11 (11): 2556–2563. DOI: 10.1080/21645515.2015.1074358
13. *Sharma A.A., Jen R., Butler A., Lavoie P.M.* The developing human preterm neonatal immune system: a case for more research in this area. *Clin Immunol* 2012; 145 (1): 61–68. DOI: 10.1016/j.clim.2012.08.006
14. *Анциферова Е.В., Таранушенко Т.Е., Кустова Т.В., Овчинникова Т.В., Васильева Е.М., Королева Д.А.* Вакцинация недоношенных детей. Педиатрия им. Г.Н. Сперанского 2020; 99 (1): 111–116. [*Anciferova E.V., Taranushenko T.E., Kustova T.V., Ovchinnikova T.V., Vasil'eva E.M., Koroleva D.A.* Vaccination for preterm infants. *Pediatriya im. G.N. Speranskogo*. 2020; 99 (1): 111–116. (in Russ.)]

15. Дегтярева М.В. Иммуитет новорожденных в норме и при патологии. Лекция для практикующих врачей. ГОУ ВПО РГМУ Росздрава, Москва, 2010; 25. [Degtyareva M.V. The immune system of newborn: normal and pathological conditions. Lektsiya dlya praktikuyushchikh vrachei. GOU VPO RGMU Roszdrava, Moskva, 2010; 25. (in Russ.)]
16. Esposito S., Fumagalli M., Principi N. Immunogenicity, safety and tolerability of vaccinations in premature infants. *Expert Rev Vaccines* 2012; 11 (10): 1199–209. DOI: 10.1586/erv.12.93
17. Simon A.K., Hollander G.A., 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
18. Устьянцева Л.С., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Захарова С.Ю., Шамова К.П., Бычкова С.В. Особенности врожденного и адаптивного иммунитета недоношенных детей с тяжелым гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы. *Российский вестник перинатологии и педиатрии* 2017; 62(3): 59–65. [Ustjanceva L.S., Chistjakova G.N., Remizova I.I., Zaharova S.Yu., Shamova K.P., Bychkova S.V. 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: org/10.21508/1027-4065-2017-62-3-59-65
19. 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 analyzed by single platform flow cytometry. *Clin Exp Immunol* 2005; 140 (2): 289–292. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2005.02767.x
20. Van den Berg J.P., Westerbeek E.A.M., van der Klis F.R., Berbers G.A., van Elburg R.M. Transplacental transport of IgG antibodies to preterm infants: A review of the literature. *Hum Vaccin* 2011; 87 (2): 67–72. DOI: 10.1016/j.earlhumdev.2010.11.003
21. Sisson H. Vaccinating preterm infants: why the delay? *Infant* 2014; 10(3): 84–86
22. Baxter D. Vaccine responsiveness in premature infants. *Hum Vaccin* 2010; 6(6): 506–511. DOI: 10.4161/hv.6.6.12083
23. 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. DOI: 10.2165/00148581-200709010-00003
24. Rouers E.D.M., Bruijning-Verhagen P.C.J., van Gageldonk P.G.M., van Dongen J.A.P., Sanders E.A.M., Berbers G.A.M. Association of Routine Infant Vaccinations with Antibody Levels among Preterm Infants. *JAMA* 2020; 324(11): 1068–1077. DOI: 10.1001/jama.2020.12316
25. Харут С.М., Каплина С.П., Рулева А.А., Фридман И.В., Скрипченко Н.В. Недоношенные дети: безопасность вакцинации и специфический иммунный ответ. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика* 2015; 14(4): 61–66. [Harit S.M., Kaplina S.P., Ruleva A.A., Fridman I.V., Skripchenko N.V. Prematurely Born Children: Vaccination – Safety and Specific Immune Response. *Epidemiologiya i vaksinooprofilaktika* 2015; 14(4): 61–66. (in Russ.)]
26. 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: 58–66. DOI: 10.1016/j.jpeds.2004.04.006
27. Schulzke S., Heining U., Lucking-Famira M., Fahnenstich H. Apnoea and bradycardia in preterm infants following immunisation with pentavalent or hexavalent vaccines. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 432–435. DOI: 10.1007/s00431-005-1674-3
28. Klein N.P., Massolo M.L., Greene J., Dekker C.L., Black S., Escobar G.J. Risk factors for developing apnea after immunization in the neonatal intensive care unit. *Pediatrics* 2008; 121: 463–469. DOI: 10.1542/peds.2007-1462
29. Saari T.N. 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 Pt 1): 193–198. DOI: 10.1542/peds.112.1.193
30. Gaudelus J., Lefèvre-Akriche S., Roumegoux C., Bolie S., Belasco C., Letamendia-Richard E., Lachassinne E. Immunization of the preterm infant. *Arch Pediatr* 2007; 14: S24–30. DOI: 10.1016/s0929-693x(07)80007-8
31. Centers for Disease Control and Prevention. Concurrent Administration of Antimicrobial Agents and Vaccines. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/special-situations.html>. Ссылка активна на 21.05.2021 г
32. Government of Canada. Immunization of infants born prematurely: Canadian Immunization Guide. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-3-vaccination-specific-populations/page-5-immunization-infants-born-prematurely.html>. Ссылка активна на 21.05.2021 г
33. Таточенко В.К., Озерецковский Н.А. Иммунопрофилактика-2020. Справочник. 14-е изд., расш. М.: ПедиатрЪ, 2020; 274 с. [Tatochenko VK, Ozeretskovskii NA. Immunoprophylaxis-2020. Spravochnik. 14th ed., enlarged. Moscow: Pediatr, 2020; 274 p. (in Russ.)]
34. Российское общество фтизиатров. Федеральные клинические рекомендации по вакцинопрофилактике туберкулеза у детей, 2015. https://roftb.ru/netcat_files/doks2017/kl_5.pdf. Ссылка активна на 21.05.2021 г [Russian Union of Phthysiatricians. Bacille Calmette-Guérin Vaccination in children. Federal clinical practice guidelines, 2015. (in Russ.)]
35. Союз педиатров России. Клинические рекомендации по вакцинопрофилактике ротавирусной инфекции у детей, 2017. https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/Rotavirus_vakc_klinreki_2017.pdf, ссылка активна на 21.05.2021 г [Russian Union of Pediatricians. Federal clinical guidelines on preventive vaccination against rotavirus infections in children, 2017 (in Russ.)]
36. European Centre for Disease Prevention and Control. Vaccine Scheduler. Germany: Recommended vaccinations. <https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/Scheduler/ByCountry?SelectedCountryId=6&IncludeChildAgeGroup=true&IncludeChildAgeGroup=false&IncludeAdultAgeGroup=false>. Ссылка активна на 21.05.2021 г
37. Kent A., Ladhani S.N., Andrews N.J., Scorrer T., Pollard A.J., Clarke P. et al. PUNS Study Group. Schedules for Pneumococcal Vaccination of Preterm Infants: An RCT. *Pediatrics* 2016; 138(3): e20153945. DOI: 10.1542/peds.2015-3945
38. Martínón-Torres F., Czajka H., Center K.J., Wysocki J., Majda-Stanisławska E., Omeñaca F. et al. 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) in preterm versus term infants. *Pediatrics* 2015; 135(4): 876–886. DOI: 10.1542/peds.2014-2941
39. Hviid A. Effectiveness of two pertussis vaccines in preterm Danish children. *Vaccine* 2009; 27(23):3035–3038. DOI: 10.1016/j.vaccine.2009.03.041
40. Omeñaca F., García-Sicilia J., García-Corbeira P., Boceta R., Romero P., Lopez G. 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): 1292–1298. DOI: 10.1542/peds.2004-2336
41. Vázquez L., García F., Rüttimann R., Coconier G., Jacques J.M., Schuerman L. 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): 1243–1249. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2008.00884.x

42. 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: 18–22
43. Новикова Д.А., Намазова-Баранова Л.С., Айворонская А.Г., Броева М.И., Федосеенко М.В. Оценка безопасности применения пентавакцины у недоношенных детей: опыт центра семейной вакцинопрофилактики. Вопросы современной педиатрии 2015; 14(3): 392–395. [Novikova D.A., Namazova-Baranova L.S., Gayvoronskaya A.G., Broeva M.I., Fedoseenko M.V. Safety Analysis for Pentavaccine Used in Premature Infants: Family Vaccination Centre's Experiment. Voprosy sovremennoi pediatrii 2015; 14(3): 392–395. (in Russ.)] DOI: 10.15690/vsp.v14i3.1376
44. Slack M.H., Cade S., Schapira D., Thwaites R.J., Crowley-Luke A., Southern J. et al. DT5aP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants' response to accelerated immunisation. Arch Dis Child 2005; 90: 338–334. DOI: 10.1136/adc.2004.052720
45. Союз педиатров России. Клинические рекомендации по иммунопрофилактике респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей, 2016. https://www.pediatr-russia.ru/information/klin-rek/deystvuyushchie-klinicheskie-rekomendatsii/СПР_Федер_реком_иммунизация_РСВ_2015.pdf. Ссылка активна на 21.05.2021 г. [Russian Union of Pediatricians. Immunoprophylaxis of Respiratory Syncytial Virus infection in children. Federal clinical practice guidelines, 2016. (in Russ.)]

Поступила: 09.07.21

Received on: 2021.07.09

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.